

Estudio Clínico y Epidemiológico de la Leucemia Linfoblástica Aguda del Adulto en el Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo – Solca": 1996-2001.

Autora: Dra. Maritza Lara Valverde

Médico Residente Nivel III del Postgrado de Onco-Hematología Clínica

Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" & Universidad de Guayaquil.

Director: Dr. Francisco Ceballos Escala

Médico Oncólogo. Jefe del Departamento de Oncología Clínica del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo"

Director del Postgrado de Onco-Hematología Clínica

Coordinadora: Dra. Katty Posligua León

Médico Hematóloga. Jefa del Servicio de Hematología del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo"

Médico Docente del Postgrado de Onco-Hematología Clínica

RESUMEN

Las Leucemias en general constituyen la 4ta. causa de admisión en el Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo – SOLCA". A nivel mundial la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) constituye el 15 a 20% de las leucemias agudas del adulto. De acuerdo a la literatura universal con protocolos prolongados e intensivos de quimioterapia se pueden alcanzar tasas de remisión de hasta un 60 a 80%, pero únicamente sobrevividas libres de enfermedad a largo plazo de alrededor del 40%, dependiendo de los factores pronósticos clínicos, inmunológicos y citogenéticos que caractericen a los pacientes, y de acuerdo a la posibilidad de realizarse o no un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

A continuación presentamos un estudio de investigación de tipo retrospectivo realizado en los pacientes adultos con diagnóstico de LLA ingresados en nuestro Instituto desde enero/1996 hasta diciembre/2001, en el cual se demuestra que nuestros pacientes alcanzaron tasas de RC en el orden del 71% con la administración del tratamiento quimioterápico, que es el único que estamos en capacidad de ofrecerles. Se analizan también datos clínicos, de laboratorio, porcentaje de recaída, la supervivencia global alcanzada, el alto índice de abandono de tratamiento que se ubicó en el 42% y el alto rango de mortalidad encontrada que llegó hasta el 51% de los casos.

INTRODUCCIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El promedio de incidencia de la leucemia aguda en la población general es de 1 a 3 casos por cada 100.000 habitantes y año, y se observa un ligero predominio masculino. En el Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo – SOLCA" (ION.SOLCA) las leucemias en general constituyen la 4ta. causa de admisión de todos sus pacientes. De acuerdo a reportes de la literatura universal la

LLA representa el 15 a 20% de las leucemias agudas del adulto. Con el uso de protocolos intensivos de quimioterapia y profilaxis del sistema nervioso central (SNC) se han conseguido a nivel mundial tasas de remisión completa (RC) del 60 al 80% y tasas de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo de cerca del 40%, dependiendo de los factores pronósticos que posea el paciente y de la posibilidad que exista de realizar el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) con el cual dicha supervivencia aumenta a un 50 a 55%. En un 10 a 15% de los pacientes la LLA es refractaria al tratamiento. En estos enfermos una nueva quimioterapia de inducción debe contemplarse únicamente como un tratamiento previo al TPH, puesto que solo conseguiría supervivencias prolongadas inferiores al 5%. El conocimiento de la incidencia de esta patología en nuestro Instituto, al igual que de sus porcentajes de supervivencia a largo plazo, recaída y mortalidad alcanzados con la utilización de nuestros protocolos de tratamiento actuales nos permitirá determinar la necesidad de la aplicación de nuevas formas terapéuticas a futuro para mejorar dichos índices hasta ahora obtenidos.

PROPÓSITOS Y OBJETIVOS

A corto plazo:

- Determinar el porcentaje de afectación por LLA de los pacientes del ION SOLCA
- Determinar factores de riesgo clínico y de laboratorio que influyen en el grado de mortalidad
- Determinar la efectividad del tratamiento de acuerdo al tiempo de supervivencia libre de enfermedad alcanzado por los pacientes.
- Determinar el tiempo de supervivencia global de los pacientes
- Comprobar el porcentaje de abandono del tratamiento en que incurrieron nuestros pacientes.

A largo plazo:

- Mejorar la supervivencia de los pacientes constatando la necesidad de aplicar nuevas estrategias terapéuticas a futuro.



ANTECEDENTES Y SIGNIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de padecimientos que suponen la proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas. La falla de los mecanismos de control negativo del crecimiento clonal mutante casi siempre se debe a cambios en los genes reguladores, lo que conduce a una sobreproducción sin sentido de células incapaces de madurar y funcionar normalmente.

Las células malignas individuales maduran con lentitud y de manera incompleta; el tiempo de su ciclo celular a menudo es prolongado y la mayoría de dichas células incompetentes sobrevive más que las normales, sin cumplir con su misión ordinaria. (1).

La leucemia constituye alrededor del 2% de todos los cánceres del adulto. El promedio de la incidencia de leucemia aguda en la población general es de 1 a 3 casos por cada 100.000 habitantes y año, observándose un ligero predominio masculino. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa el 78% de las leucemias infantiles pero es rara en el adulto, correspondiendo sólo al 15 a 20% de las leucemias agudas. Se denomina del adulto cuando el paciente sobrepasa los 15 años de edad.(2,3)

El diagnóstico se basa en la observación de una blastosis medular que iguale o supere el 20% de la totalidad celular. La etiología se desconoce, sin embargo se la ha relacionado con ciertas enfermedades congénitas, con la radiación y con algunas traslocaciones, de las cuales la más conocida es t(8;14) característica de la LLA L3 y del Linfoma de Burkitt.

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes según datos reportados por Hoelzer, quien ha reunido la casuística más importante de LLA del adulto tanto en lo que hace referencia a protocolos terapéuticos como a descripción clínica, cuentan las linfadenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia y en un 15% de los casos puede detectarse una masa mediastínica (4). Al momento del diagnóstico es frecuente la leucocitosis, anemia y trombocitopenia. En un 96% de los pacientes el mielograma reporta infiltraciones medulares superiores al 50%, y a diferencia de las leucemias mieloides agudas no se observan signos dishemopoyéticos previos a toda terapéutica en la celularidad normal residual.(3)

Las LLA se clasifican por sus datos morfológicos, inmunológicos y citogenéticos. El sistema FAB la divide en 3 grupos, L1 a L3. La variedad L1 se observa con más frecuencia en niños, donde representa del 80-85%. En general los blastos L1 no poseen nucléolos visibles y son de tamaño pequeño. La reacción del PAS es característica, en forma de gruesos bloques en el 60 a 90% de los casos. La variedad L2 es la más frecuente en el adulto (60-70%) y representa algo más de un 15% en los niños. Se caracteriza por células grandes, de núcleo irregular o indentado, con uno o más nucléolos y basofilia citoplasmática variable. En ocasiones, estas características pueden confundirla con la variedad mieloblástica M1, por lo que el estudio citoquímico es imprescindible. La variedad L3 que constituye menos del 5% de las LLA, se caracteriza por su típica basofilia citoplasmática, intensa vacuolización y elevada actividad mitótica (3).

Citoquímicamente los blastos de la LLA son, por definición

mieloperoxidasa y sudán negro negativos. La reacción del PAS es positiva en un buen número de casos del tipo L1 o L2, en forma de gruesos mazacotes o gránulos, y es constantemente negativa en la variedad L3, en que las vacuolas que contienen lípidos son positivas al rojo al aceite (5)

Los hallazgos inmunológicos se basan en la utilización de marcadores específicos que permiten detectar con mayor exactitud la estirpe celular B, T o no T no B de las leucemias, lo cual influye mucho desde el punto de vista pronóstico. El anticuerpo anti-cALLa(CD10) ha permitido separar las LLA no T no B en "comunes" (cALLa positivas) y las nulas propiamente dichas, cALLa negativas. Un 15 a 30% de las formas comunes tienen, además, cadenas pesadas mu intracitoplásmicas, sin cadenas ligeras, a las que se define como LLA de tipo pre-B. Adicionalmente se ha observado que las LLA nulas tienen reordenamiento de genes capaces de reaccionar con anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos B, por lo que se ha demostrado que la LLA "nula", en realidad pertenece a la estirpe B.

El 70% de las LLA de tipo inmunológico T tienen características de pretimocitos y el resto corresponde a timocitos comunes. Los pacientes con fenotipo T presentan cifras de leucocitos más elevadas y mayor frecuencia de adenopatías y organomegalias, que también se asocian con masa mediastínica. En los adultos parece que el fenotipo pre-T está asociado con un peor pronóstico (5)

La citogenética constituye el otro pilar básico sobre el que asienta la clasificación MIC (morfológica, inmunológica, citogenética) de las LLA. Las alteraciones cromosómicas se detectan en más de dos tercios de los casos con técnicas convencionales e incluso en el 80% si se emplea la técnica de bandeo de alta resolución (6).

Lamentablemente, en nuestro Instituto carecemos de citómetro de flujo como para realizar la tipificación inmunológica de las células leucémicas. En cuanto a la citogenética se la está realizando desde mayo/2002 y por lo tanto no es aplicable a los pacientes de nuestro estudio. Debido a ello, la clasificación de las LLA en el presente trabajo se basa fundamentalmente en las características morfológicas y citoquímicas de los frotis medulares examinados microscópicamente.

En cuanto al tratamiento de esta enfermedad, actualmente con el uso de protocolos prolongados e intensivos de quimioterapia de combinación y profilaxis del SNC se han logrado tasas de remisión del 60 al 80% pero sólo supervivencias libres de enfermedad (SLE) a largo plazo de alrededor del 40% en los adultos(7). Los factores pronósticos que identifican a los subgrupos de LLA de alto riesgo ayudan a individualizar el tratamiento y a definir el papel que debe desempeñar el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Con esta última terapéutica se lograría elevar las tasas de remisión a un 50%(8,9).

El presente trabajo busca dar a conocer la incidencia de la LLA del adulto en nuestro Hospital, sus características clínicas, de laboratorio, citomorfológicas e imagenológicas y compararlas con las que se reportan a nivel mundial, analizando principalmente el porcentaje de supervivencia que han presentado nuestros pacientes tanto libres de enfermedad como de forma global con el protocolo terapéutico utilizado en el Instituto, al igual que el porcentaje de abandono de

tratamiento en el que han incurrido, buscando encontrar datos que expliquen dichos índices y tratando de hallar soluciones terapéuticas que ayuden a elevar dichos porcentajes de sobrevida.

HIPÓTESIS

El conocimiento de los actuales porcentajes de mortalidad y grados de sobrevida libre de enfermedad y global de los pacientes adultos afectados con LLA en el ION.SOLCA pondrá de manifiesto rangos inferiores a los alcanzados a nivel mundial y determinará la necesidad urgente de implementar la aplicación de nuevas modalidades terapéuticas como el trasplante de médula ósea para poder mejorar dichos resultados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño o tipo de investigación: Estudio retrospectivo

Área de estudio: Onco-Hematológica

Universo (población) y muestra: El universo del estudio corresponde a los pacientes del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo". Se incorporarán a la investigación los individuos que reúnan los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Pacientes ingresados en el piso clínico del Instituto
- Desde el 1º. de enero de 1996 hasta el 31 de diciembre del 2001
- De ambos sexos
- Con edad mayor a 15 años
- Con diagnóstico de LLA obtenido a través de la realización de un aspirado medular y/o biopsia realizado en nuestro Hospital o a través de la revisión de placas en caso de que éstas procedan de otra Institución. A su vez este diagnóstico será comprobado por medio de la realización de las pruebas citológicas correspondientes.
- Pacientes con un período de observación de por lo menos 1 año desde el momento de su diagnóstico en el caso de determinación de sobrevida libre de enfermedad y global.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 15 años de edad
- Ingresados en el piso pediátrico
- Pacientes HIV positivos.

VARIABLES Y SU MEDICIÓN

DEFINICIONES DE LAS VARIABLES, INDICADORES, ESCALAS E ÍNDICES

Leucemia linfoblástica aguda: Enfermedad neoplásica hematológica que supone la proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas de tipo linfocítico

Indicador morfológico: Presencia de blastos linfocíticos en médula ósea en porcentaje superior al 20%

Indicador citológico: Blastos con reacción Peroxidasa y negro Sudán negativos y PAS positivo en el caso de los tipos L1 y L2.

Manifestaciones clínicas: Conjunto de datos encontrados al interrogatorio y examen físico del paciente que nos permiten sospechar la presencia de una enfermedad hematológica

Indicadores:

Adenopatías: sea a nivel cervical, axilar o inguinal

Vísceromegalias: Especialmente hepato y/o esplenomegalia

Hipertermia: Temperatura oral simple de más de 38°C o > 38°C durante un período de al menos una hora.

Sangrado activo: Detectado por presencia de petequias, hematomas, gingivorragias, epistaxis, hematemesis, hematuria, melenas y cualquier otro tipo de sangrado a nivel corporal.

Manifestaciones de laboratorio: Conjunto de datos obtenidos al realizar pruebas de hemograma y exámenes bioquímicos de control.

Indicadores:

Leucocitosis: Presencia de glóbulos blancos > 10000 x mm³

Leucopenia: Cuenta leucocitaria inferior a 3.7 x 10⁹ /l

Anemia: Hemoglobina < 11g/dl

Trombocitopenia: Contaje plaquetario < 100000 x mm³

LDH: Superior a 240

Manifestaciones imagenológicas: Hallazgos detectados al realizar radiografías de tórax y ecografías abdominales de rastreo.

Indicador radiológico: Presencia de ensanchamiento mediastinal

Indicador ecográfico: Presencia de hepato y/o esplenomegalia.

Protocolo de tratamiento: Conjunto de drogas quimioterápicas utilizadas, ya sea solas o en combinación para lograr que el paciente con LLA entre en remisión completa.

Indicador: Protocolo terapéutico SOLCA/97

Escalas: Corresponde a las siguientes fases

1era. Inducción

2da. Inducción

Consolidación temprana

1era. fase de Mantenimiento

Consolidación tardía

2da. fase de Mantenimiento

Remisión completa: Estado de ausencia total de la enfermedad hematológica luego de que el paciente ha recibido tratamiento quimioterápico.

Indicador clínico: Desaparición de la sintomatología y signología a la que el paciente inició la enfermedad.

Indicador de laboratorio: Normalización del conteo hematológico y ausencia de blastos en sangre periférica.

Indicador citomorfológico: Ausencia o proporción blástica inferior al 5% a nivel de médula ósea.

Remisión Parcial: Persistencia de la enfermedad sin llegar a niveles de los de recaída

Indicador: Presencia de blastos a nivel medular en proporción del 6 al 19%

Recaída: Reaparición de la enfermedad hematológica ya sea durante el curso del tratamiento quimioterápico o en los períodos de observación posteriores al mismo.

Indicador: presencia de blastos en proporción superior al 20% a nivel medular.

Sobrevida libre de enfermedad: Período de tiempo en el cual no se puede detectar en el paciente datos clínicos, hematológicos o citomorfológicos de la enfermedad.

Indicador: Número de días entre la fecha de diagnóstico y la fecha en que se determina recaída medular.



Sobrevida global: Período de tiempo en el cual el paciente se mantiene con vida a pesar de haber sufrido uno o varios episodios de recaídas.

Indicador: Número de días entre la fecha de diagnóstico de la enfermedad y la fecha de muerte del paciente

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

La hoja estadística constó de los siguientes datos: número de historia clínica, nombre del paciente, edad, sexo, grupo sanguíneo, diagnóstico, fecha de diagnóstico, tipo de procedimiento realizado para el diagnóstico (mielograma y/o biopsia), porcentaje de blastos, tinciones citoquímicas realizadas, presencia de leucocitosis, anemia y trombocitopenia con sus respectivas proporciones, determinación de LDH, líquido cefalorraquídeo positivo, presencia o no de adenopatías, hipertermia y sangrado activo al inicio de la enfermedad; existencia de masa mediastinal en la Radiografía standard de tórax y vísceromegalias en el eco abdominal; valoración cardiológica normal previa aplicación del protocolo terapéutico correspondiente; tipo de protocolo quimioterápico utilizado al inicio y en las recaídas, tiempo de supervivencia libre de enfermedad, fecha de recaídas, fecha de muerte y tiempo de supervivencia global de los pacientes.

PROCEDIMIENTO, PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS:

La recolección de datos se hizo a través de un procedimiento simple de anotar los datos en la hoja estadística de acuerdo a como se obtuvieron los resultados. Para el análisis se utilizará una base de datos bajo el sistema informático SPSS, al igual que se hará una suma confirmatoria de los datos obtenidos en las diferentes hojas estadísticas.

RESULTADOS

El estudio incluyó un total de 94 pacientes correspondiendo al 51% de todos los casos de leucemias agudas encontrados en el adulto. Las leucemia mieloide con 90 pacientes constituyó el 49% de la población estudiada (Fig. 1). La Fig. 2 nos muestra la relación hallada entre la LLA del adulto y la del niño, constituyendo nuestros pacientes solo el 26% de los casos y los niños con 275 pacientes alcanzaron el 74%.

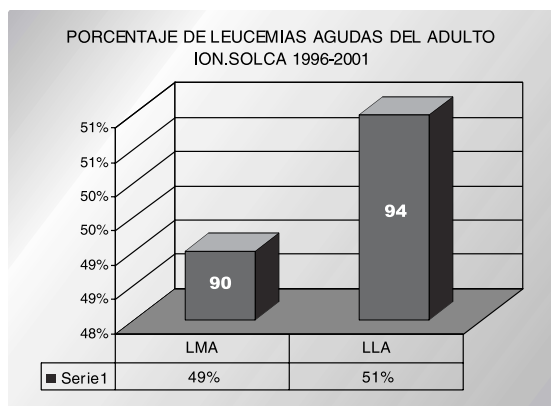


Figura 1

PORCENTAJE DE LLA EN ADULTOS Y NIÑOS ION SOLCA 1996-2001

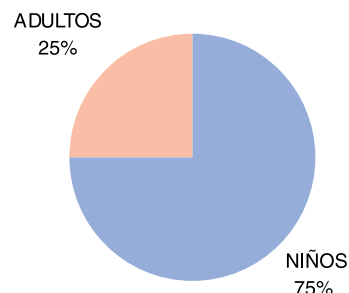


Figura 2

En lo que respecta a la edad predominó el grupo de 16 a 30 años con 53 casos (56%) seguido del grupo de 31 a 45 años con 21 pacientes correspondiente al 22% de los casos. (Fig 3).

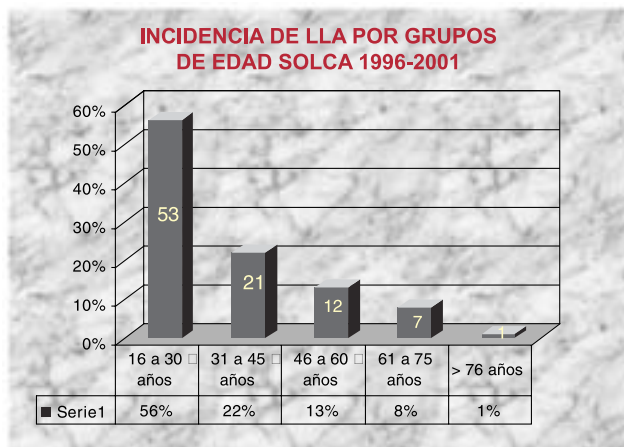


Figura 3

En cuanto al sexo predominó el masculino con 56 casos (60%). Fig 4.



Figura 4

La variación de la incidencia de LLA por años se detalla en la tabla 1.

INCIDENCIA DE LLA DEL ADULTO SOLCA 1996 - 2001		
Años	n 94	%
1996	12	16%
1997	7	7%
1998	9	10%
1999	22	23%
2000	24	26%
2001	20	21%

Tabla 1

Como observamos, el mayor porcentaje de pacientes registrado corresponde a los años 1999 a 2001 los cuales abarcan el 70% de los casos (66 pacientes).

Fig 5

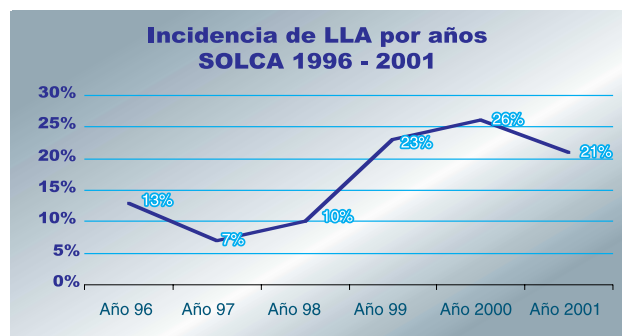


Figura 5

En cuanto al grupo sanguíneo predominó el O+ con 65 pacientes (69%) seguido del A+ con 20 casos (21%) y el B+ con el 6.4%. Fig 6.

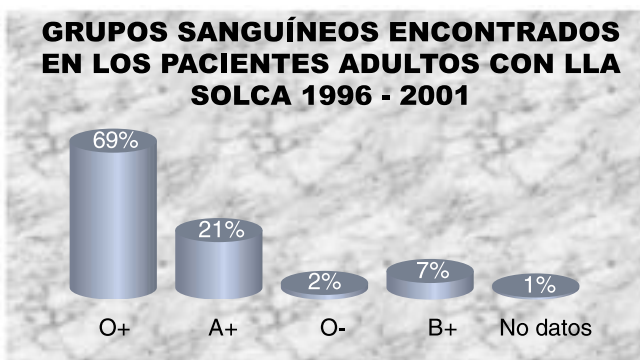


Figura 6

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente encontradas al momento del diagnóstico fueron la esplenomegalia que se presentó en 67 pacientes (71%) y la hipertermia que fue detectada en 63 pacientes (67%).

La tabla 2 nos muestra los otros datos clínicos hallados y sus porcentajes.

DATOS CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS		
Signos	n	%
Hipertermia	63	67%
Sangrado activo	33	35%
Adenopatías	53	56%
Vísceromegalias	67	71%
Masa mediastinal	1	1%

Tabla 2

La Tabla 3 nos muestra los datos de laboratorio más frecuentes. Como podemos observar la anemia y la trombocitopenia fueron los hallazgos más comunes con el 90 y 83% de los casos respectivamente.

DATOS DE LABORATORIO		
	n	%
Leucocitosis	58	62%
Anemia	85	90%
Trombocitopenia	78	83%
LDH Alta	49	52%
LCR +	5	5%

Tabla 3

La presencia de blastos en el mielograma se detectó en 92 casos (98%) y no se los encontró sólo en 2 frotis medulares (2.1%) Fig 7.

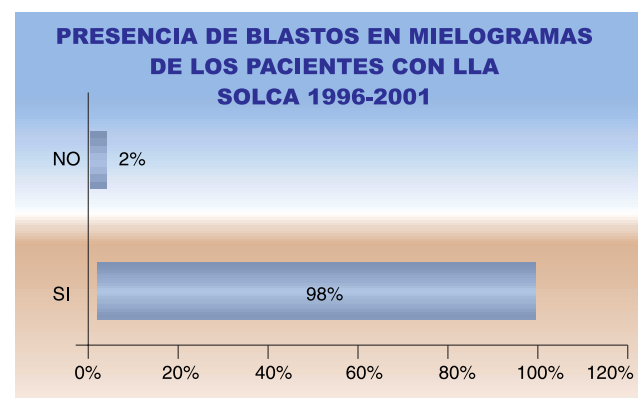


Figura 7

Hay que destacar que en los pacientes en los que los mielogramas fueron negativos el diagnóstico fue realizado a través de la biopsia medular. En 67 pacientes (71%) el porcentaje de infiltración blástica en médula ósea superó el 50% (Fig. 8.)

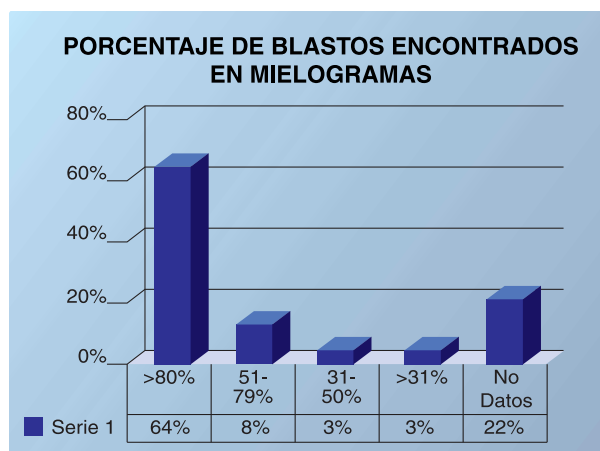


Figura 8

El tipo morfológico más frecuentemente diagnosticado fue el 1 FAB con el 92% de los casos (Fig 9).

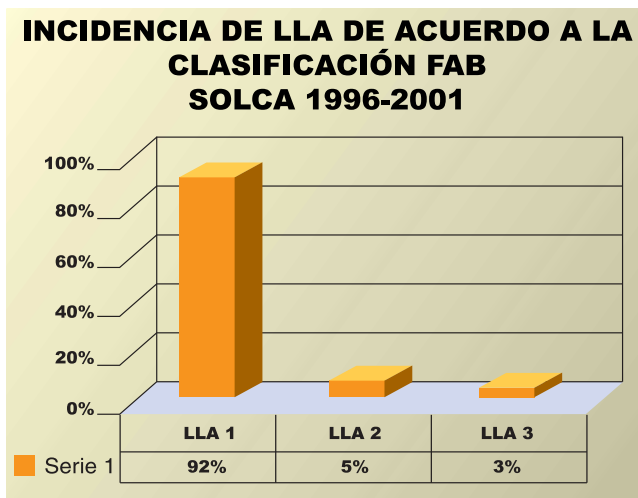


Figura 9

En cuanto al diagnóstico citológico, la tinción de peroxidasa fue negativa en el 77% de los casos (72 pacientes) y no se encontraron datos en el 23% de los mielogramas examinados. La tinción de sudán fue negativa en el 59% de los casos (39 pacientes) y no hubo datos en el 41% de los reportes estudiados. El PAS fue positivo en el 2% de los casos, negativo en el 20% de los frotis y no contamos con datos en el 78% de los casos. La ausencia de datos se debió a que no se contaba en el Instituto durante ciertos períodos de tiempo con los 3 reactivos y el diagnóstico citológico se limitaba a la utilización de 1 ó 2 de ellos.

Ver Tabla 4

Tinción	Peroxidasa	Sudán	Pas
Negativa	72-77%	55-59%	72-77%
Positiva	0%	0%	0%
No datos	22-23%	39-41%	22-23%

Tabla 4

En lo que respecta al tipo de tratamiento, el protocolo SOLCA 97 fue utilizado en 72 pacientes (77%), 7 pacientes recibieron otro tipo de tratamiento (7.5%) y 15 pacientes no recibieron ningún tipo de tratamiento (16%). De los 79 pacientes que recibieron tratamiento 33 lo abandonaron en distintas fases del mismo, llegando a constituir el 42% de los casos.

Fig 10 y 11



Figura 10



Figura 11

La remisión completa fue alcanzada en 57 de los 79 pacientes tratados (72%). De los 22 pacientes restantes, en 3 se comprobó persistencia blástica (4%) y en 19 pacientes (24%) no contamos con datos reportados en mielogramas. Los 3 pacientes que no alcanzaron remisión completa fallecieron. Los otros 19 pacientes murieron o abandonaron su tratamiento antes de que se realizara el 1er. mielograma de control.

En 23 de los 57 pacientes que alcanzaron remisión completa (40%) se presentó en distintas fases de su tratamiento una 1ª. recaída medular comprobada por mielograma. La sobrevida libre de enfermedad (SLE) al momento de la 1ª. recaída en estos pacientes se esquematiza en la tabla 5.

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD AL MOMENTO DE 1ra. RECAÍDA		
Tiempo	No. = 23	Porcentaje
< 2 MESES	1	4.0%
2 - 6 MESES	8	35.0%
7 - 12 MESES	10	43.0%
1 - 2 AÑOS	3	13.0%
> 2 AÑOS	1	4.0%

Tabla 5

De estos 23 pacientes en recaída 14 recibieron quimioterapia de 2da. línea (61%) . De los 9 que no recibieron tratamiento 6 fallecieron y en 3 pacientes no contamos con datos de su muerte debido a que abandonaron los controles. De los 14 que recibieron tratamiento, 6 lo abandonaron.

En total 18 pacientes en recaída (78%) murieron en distintas etapas de sus protocolos de rescate o luego del abandono de su terapia.

La tabla 6 nos muestra la SLE de los pacientes tratados en 1ª. recaída.

SOBREVIDA DE PACIENTES EN 1ra. RECAÍDA	
Tiempo	n
< 1 mes	1
1 mes	3
2 meses	6
3 a 5 meses	3
8 meses	1
10 meses	1

Tabla 6

El 2º. episodio de recaída comprobado se presentó en 4 de los 14 pacientes tratados con protocolo de rescate (29%). Ninguno de ellos sobrevivió.

De los 26 pacientes que no presentaron recaída (46% de los pacientes tratados que alcanzaron remisión completa) sólo 1 abandonó su quimioterapia (4%).

Este paciente hasta hace 1 año continuaba vivo y libre de enfermedad, pero al momento no contamos con datos de su estado actual.

En lo que respecta a los 37 pacientes que no abandonaron su tratamiento luego de alcanzar una 1ra. remisión completa (65% de los casos), 18 están vivos y libres de enfermedad (49%) y 19 han fallecido (51%).

La sobrevida global registrada en los 46 pacientes de los cuales tenemos datos completos varió desde menos de 30 días hasta 67 meses. Ver tabla 7

SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES CON LLA SOLCA 1996-2001		
Tiempo	n	%
< 30 días	7	15%
1-6 meses	8	17%
7m a 1 año	11	24%
1-2 años	7	15%
2-3 años	4	9%
3-4 años	5	11%
> 4 años	4	9%

Tabla 7

El porcentaje de mortalidad registrado en estos pacientes alcanzó el 61% (28 casos). Hasta el momento existen 18 pacientes vivos, que corresponden al 39% de los casos.

El porcentaje de mortalidad general de nuestro estudio alcanzó el 45% (42 casos). No existen datos de mortalidad en 34 pacientes (19%). Fig 12



Figura 12

En las figuras 13 y 14 se ilustran las curvas de sobrevida libre de enfermedad de Kaplan Meier aplicadas a nuestro estudio.

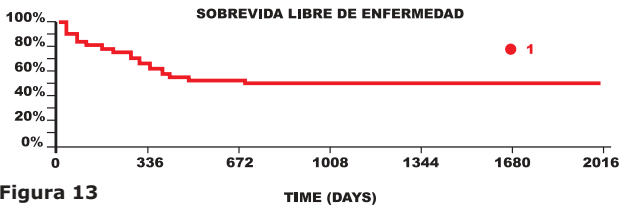


Figura 13

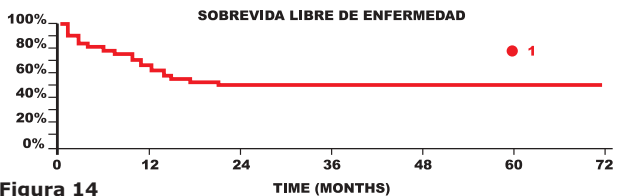


Figura 14



DISCUSIÓN

Un primer dato que llama la atención en nuestro estudio es el elevado porcentaje de LLA en el adulto ya que correspondió al 51% de todos los casos de leucemias agudas registradas, esto es muy diferente a lo que reporta la literatura mundial, en la cual la LLA del adulto corresponde únicamente al 20% de las leucemias agudas.

La relación existente entre niños y adultos en cambio, sí se corresponde con los datos mundiales, ya que constituyó sólo el 20% de los casos de LLA registrados en nuestro Hospital.

Como pudimos observar la mayor parte de los pacientes correspondieron al grupo de edad comprendido entre los 16 a 45 años alcanzando un porcentaje del 78% de los casos, lo cual nos permite observar la gran influencia que tiene esta enfermedad en la población económicamente activa.

La incidencia de LLA como se destacó anteriormente ha ido aumentando de una forma progresiva, observándose que hasta un 70% de los casos de nuestro estudio fueron registrados entre los años 1999 a 2001. Esto se debería fundamentalmente al mayor conocimiento que tienen las personas acerca de la atención que brinda SOLCA, al igual que a un mayor número de pacientes que son referidos a nuestro Instituto desde los Hospitales de Medicina General e incluso del Seguro Social debido a la falta de recursos que ha presentado esta Institución en los últimos años.

En nuestro trabajo las manifestaciones clínicas más frecuentes coinciden con las reportadas por Hoelzer, quien ha reunido la casuística más importante de LLA del adulto a nivel mundial, tanto en lo que hace referencia a protocolos terapéuticos, como a descripción clínica. (4). Según este autor, aparte de una sintomatología inespecífica, común a todas las leucemias agudas, el examen físico demuestra, en la mitad de los pacientes, linfadenopatías, generalmente cervicales y esplenomegalia. Nuestros datos demostraron presencia de adenopatías y esplenomegalia en más del 55% de los casos.

En nuestros pacientes se detectó masa mediastínica en sólo un caso, esto contrasta con el 15% reportado en estadísticas mundiales. La infiltración al SNC se presentó en 5 casos (5.3% de los pacientes).

La literatura universal reporta que un 5 a 10% de los pacientes pueden presentar signos de afectación neuromeningea, en forma de cefaleas, papiledema y parálisis de nervios craneales al inicio de la enfermedad. Se consideran factores de riesgo asociados con la infiltración del SNC: a) el fenotipo T, b) la morfología L3, y c) una cifra leucocitaria elevada (10). Esta relación de riesgo fue demostrada también en nuestro estudio, ya que uno de los pacientes con infiltración del LCR correspondía al tipo morfológico L3 fenotipo T con presencia de masa mediastínica al momento del diagnóstico y otros dos presentaron cuentas leucocitarias superiores a 200.000 x mm³ de inicio.

Analíticamente, los exámenes del laboratorio pueden reportar leucocitosis en un 73% de los casos, presentándose un conteo superior a los 100000 x mm³ hasta en un 16% de los pacientes. La plaquetopenia puede ser incluso < 50000 x mm³ hasta en un 52% y

se considera que la anemia es un signo prácticamente constante (4). Estos datos coinciden con nuestro estudio, en el cual la leucocitosis, trombocitopenia y anemia fueron reportados en el 62%, 83% y 90% de los casos respectivamente.

Según datos mundiales, el 96% de pacientes presenta una infiltración medular de blastos linfoides superior al 50%. En nuestros pacientes, a pesar de que en el 98% de los casos se detectaron blastos en el mielograma al momento del diagnóstico, solo un 71% de ellos presentó una infiltración superior al 50%. En la serie de Hoelzer (4), de más de 1200 casos, en el 16% fue necesaria una biopsia medular al ser el aspirado improductivo por médula empaquetada o fibrosis reticulínica. En nuestro estudio, solo en un 2% de los casos no se presentaron blastos al momento del mielograma debido a empaquetamiento medular.

Otro dato interesante de nuestro trabajo fue la mayor frecuencia citomorfológica de LLA 1FAB, a pesar de que la literatura mundial reporta un predominio del tipo 2 en el adulto. Esto podría deberse tanto al gran porcentaje de pacientes jóvenes en nuestro estudio, al igual que podría ser una característica idiosincrática de nuestra población. Para poderlo determinar sería necesario comparar nuestros resultados con los de otros Hospitales del país.

El protocolo quimioterapéutico SOLCA 97 - llamado así porque fue en este año cuando se lo oficializó - es el que se utiliza en el Servicio de Hematología y fue el que se aplicó al 77% de los pacientes tratados. Consta de 2 fases de inducción, 1 fase de consolidación temprana, 1 primera fase de mantenimiento, 1 fase de consolidación tardía y finalmente la 2da. fase de mantenimiento. Durante todo el tratamiento se hace protección del SNC con quimioterapia intratecal. El tratamiento total tiene una duración de 2 años y medio a 3 años aproximadamente dependiendo de la tolerabilidad que el paciente presente a las drogas administradas (Ver esquema detallado de protocolo SOLCA 97 en sección anexos). Debe destacarse que un 7% de los pacientes recibió otro tipo de protocolo de tratamiento y un 16% no recibió ninguna terapéutica, ya sea porque pidieron alta petición o porque debido a sus malas condiciones clínicas fallecieron antes de iniciarla.

El abandono de tratamiento en nuestro estudio alcanzó el 39% de los casos. La falta de recursos económicos tanto para la adquisición de hemoderivados y drogas quimioterápicas; la poca cultura de los pacientes, los cuales creían que después de haber entrado en remisión estaban curados y la intolerabilidad a las drogas que presentaron algunos de ellos durante el curso de su terapéutica fueron los factores preponderantes para dicho abandono.

El objetivo fundamental del tratamiento es conseguir la remisión completa (RC), es decir, un estado en el cual el paciente se encuentra en buen estado general, los recuentos hemoperiféricos son normales y no se detecta infiltración por linfoblastos con las técnicas convencionales, o si existen a nivel de médula ósea deben de ser inferiores al 5%. Como pudimos observar, nuestros pacientes alcanzaron remisión completa en un 72% de los casos. Esta tasa está en el límite inferior a la reportada a nivel mundial que llega al 70 a 85% de los pacientes que han sido sometidos a inducción (11).

El porcentaje de recaída en los pacientes que alcanzaron remisión

completa fue del 40%. Al 61% de estos pacientes se les aplicó el protocolo SOLCA 97 para recaída, el cual consiste de 1 fase de inducción y posteriormente bloques de poliquimioterapia con protección del SNC. Hay que destacar que los pacientes que recaen tienen un pronóstico muy desfavorable. No existen opciones de tratamiento de 2da. línea verdaderamente eficaces para la LLA del adulto refractaria(12). La readministración del tratamiento de inducción comporta una tasa de RC del 60% pero son de corta duración, en general inferior a 6 meses, con una probabilidad de SLE prolongada inferior al 5%. Esto lo pudimos comprobar en nuestro estudio, donde todos los pacientes de los cuales contamos con datos comprobados fallecieron antes de completar los 3 meses de tratamiento. Por tanto, en estos pacientes la quimioterapia debe contemplarse únicamente como un tratamiento previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), preferentemente alogénico. Actualmente el TPH es considerado como una estrategia de tratamiento de intensificación destinado a eliminar la leucemia residual después de haber recibido la quimioterapia. Solo en los pacientes adultos de "riesgo estándar o bajo" se lo debe considerar como un tratamiento de rescate. Con el TPH se logra una SLE del 50% y la probabilidad de recaída se sitúa entre el 20 y 30% (8,9) siempre que se realice durante la primera remisión. Cuando el TPH se realiza en una 2da. remisión, o sea en los pacientes que remiten después de haber sufrido su primera recaída, la SLE oscila entre el 20 y 30%.

Entre los factores pronósticos que ayudan a establecer cuáles son los pacientes de alto riesgo se encuentran los siguientes: a) Edad mayor a 30 años; b) leucocitosis > 25000 x mm³; c) t(9,22) o t(4,11); d) Blastos en médula ósea > 25% el día 14 del tratamiento y e) remisión completa que tarda más de 4 a 5 semanas en ser alcanzada (13-19). Nuestro estudio nos permite determinar que más del 40% de los pacientes presentaron los dos primeros factores de mal pronóstico. Aquí debe destacarse también que con la ayuda del estudio citogenético, el cual se ha implementado en SOLCA desde hace 1 año aproximadamente se logrará a futuro determinar más específicamente cuáles serían los candidatos ideales a un TPH como un tratamiento de intensificación, ayudándonos de esa forma a mejorar el pronóstico de los pacientes de alto riesgo.

A pesar de que las tasas de remisión completa publicadas con tratamiento quimioterápico solo son del 70 al 90%, la SLE a 5 años varía desde 21% para los pacientes de alto riesgo hasta un 60% en los de bajo riesgo, con un promedio de un 35 a 50% (7,11). En el estudio multicéntrico alemán para terapia de la LLA del adulto y su optimización a través de la evaluación de la enfermedad mínima residual dirigido por Hoelzer que incluyó 227 pacientes de alto riesgo que lograron 1ª. remisión completa, 84 de los cuales fueron transplantados y de éstos 60 eran Chr. Ph. positivo, se observó que la sobrevida libre de enfermedad en pacientes transplantados en 1era. remisión completa fue del 40% a los 3 años. De éstos, la SLE en pacientes transplantados alogénicamente a partir de un donante emparentado fue de un 52%, mientras que para el trasplante autólogo fue solo de un 30%. La SLE en los pacientes que recibieron TMO alogénico a partir de un donante no emparentado fue del 44%.

En cuanto al TMO en 2da. remisión completa fue reservado para los pacientes de buen pronóstico luego del tratamiento quimioterápico (40 a 50% de sobrevida) y que comprendían aquellos

menores de 50 años de edad con subtipo LLA-T. La sobrevida para los 35 pacientes transplantados luego de una 2da. remisión completa fue del 48% a los 4 años (20).

Observando estos datos estadísticos internacionales podemos darnos cuenta fácilmente de la necesidad urgente de que se implante en nuestra Institución tanto un sistema de diagnóstico citogenético y de biología molecular que pudiera ser dirigido a todos los pacientes, para de esta forma poder lograr la estratificación de los grupos de riesgo y así poder determinar los pacientes que serían ideales candidatos a un TPH. Sólo así lograríamos aumentar la sobrevida de nuestros pacientes en alto riesgo desde un 21 a un 52% a los 3 años, y en los pacientes de bajo riesgo aumentaríamos su sobrevida incluso luego de una 2da. remisión completa hasta un 48% a los 4 años. Esto es vital en nuestro estudio, ya que hemos observado que más del 40% de los pacientes presentaron 2 o más factores que los catalogaron como de pronóstico desfavorable.

Finalmente, en nuestro trabajo apreciamos sobrevidas globales que van desde menos de 1 mes hasta más de 60 meses, con un 49% de los casos tratados y que no abandonaron su terapéutica que se encuentran vivos hasta el momento y sólo un 23% de pacientes tratados en general que han sobrevivido (contando los abandonos). Sin embargo, solo 13 de ellos, es decir un 26% (16% en general) han superado los 2 años de sobrevida libre de enfermedad y son los únicos que pueden considerarse estadísticamente significativos. Nuestro porcentaje de mortalidad es muy alto: 51% incluso en pacientes jóvenes, que en teoría deberían ser de mejor pronóstico.

Consideramos que esto se debe fundamentalmente a la falta de soporte con hemoderivados que debido a sus escasos recursos económicos el paciente no puede conseguir, a las complicaciones infecciosas que muchas veces debido a esta misma falta de recursos no pueden ser tratadas adecuadamente, y a la falta de implementación del trasplante de progenitores hematopoyéticos, que no podemos ofrecer a los pacientes de alto riesgo, a pesar de que sabemos que con éste, su sobrevida a largo plazo mejoraría sustancialmente.

CONCLUSIONES

- a) La LLA del adulto corresponden al 51% de las Leucemias agudas de nuestro Instituto.
- b) Predomina en pacientes menores de 45 años.
- c) Afecta mayormente al sexo masculino.
- d) Los mielogramas dan el diagnóstico en el 98% de los casos.
- e) La LLA L1 FAB es el grupo morfológico predominante.
- f) La clínica y laboratorio de nuestros pacientes coincide con datos mundiales.
- g) El abandono del tratamiento alcanza el 42%.
- h) La sobrevida global > 2 años es del 26%.
- i) La mortalidad llega al 51%.



- j) La necesidad de implementar el TPH para mejorar la sobrevida de nuestros pacientes de alto riesgo comprobados a través de estudios de bioquímicos, citogenéticos y controles medulares.

Bibliografía

- 1.- Ruiz Argüelles G. Fundamentos de Hematología, 1ª. Ed, México DF: Editorial Médica Panamericana, 1995, 134.
- 2.- Mitus J, Rosenthal D. Leucemias del Adulto. En: Murphy G, Lawrence W, ed. Oncología Clínica. Washington DC.: Organización Mundial de la Salud 1996, 553-556.
- 3.- Woessner S, Florensa L. Introducción al estudio de las Leucemias Agudas. Clasificación. Descripción de las distintas variedades. Formas especiales. En: Sans J, Besses C, Vives J, ed, Hematología Clínica. Madrid: Ediciones Harcourt 2001, 345-347.
- 4.- Hoelzer DR. Diagnosis and treatment of adult lymphocytic leukemia. En: Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, ed. Neoplastic diseases of the blood. Nueva York: Churchill Livingstone, 1991, 253-274.
- 5.- Woessner S, Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico (4ta. ed.). Madrid : Acción Médica 2000.
- 6.- Heim S, Mitelman F. Cytogenetic analysis in the diagnosis of acute leukemia. Cancer 1992; 70: 1701-1709
- 7.- Linker C, Levitt L, O'Donnell M, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: a follow-up report. Blood. 1991; 78: 2814 – 2822.
- 8.- Appelbaum F. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for akute leukemia. Semin Oncol 1997; 24: 114 – 123.
- 9.- Frassoni F, Labopin M, Gluckman E et al. Results of allogeneic bone marrow transplantation for akute leukemia have improved in Europe with time- a report of the Akute Leukemia working party of the European group for Blood and Marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1996; 17: 13 – 18.
- 10.- Henderson ES, Afshani E. Clinical manifestations and diagnosis. En: Henderson ES, Lister TA, ed. Leukemia. Filadelfia: WB Saunders, 1990, 291-359.
- 11.- Ribera JM. Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica del adulto. En: Sans J, Besses C, Vives J, ed, Hematología Clínica. Madrid: Ediciones Harcourt 2001, 379-380.
- 12.- Giona F, Testi AM, Annino L et al. Treatment of primary refractory and relapse acute lymphoblastic leukemia in children and adults: the GIMEMA/AIEOP experience. Br J Haematol 1994; 86: 55-61.
- 13.- Hoelzer D. Acute lymphoblastic leukemia in adults. En: Degos L, Linch DC, Löwenberg B ,ed. Textbook of malignant hematology. Londres: Martin Dunitz 1999, 539-562.
- 14.- Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1998; 339: 605-615.
- 15.- Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, Estrov Z. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. Blood 1998; 91: 3995-4019.
- 16.- Lestingui TM, Hooberman AL. Philadelphia cromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 1993; 7(1): 161 – 175
- 17.- Westbrook C, Stock W. Clinical and molecular aspects of Philadelphia chromosome positive akute lymphoblastic leukemia. En: Keating A, Armitage J, Burnett A, Newland A, editores Haematological Oncology. Vol 2. Cambridge Medical Reviews, 1992; 157 – 167.
- 18.- Pui CH. Akute Leukemias with the t(4,11) (q21;q23). Leuk Lymph 1992; 7: 173 – 179
- 19.- Riehm H, Faikert H, Schrappe M et al. Therapy results of five ALL-BFM studies since 1970: implications of risk factors for prognosis. Haematol Blood Transf 1987; 139 – 146.
- 20.- Hoelzer D. Ergebnisse der Knochenmarktransplantation. In: Multizentrische Therapiestudie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen ALL 06/99 - Therapieoptimierung durch Evaluation der minimalen Resterkrankung (Stand 9/99) . Universitätsklinikum Medizinische Klinik III; 60590 Frankfurt. 1999: Pág 19,20.

**No Consuma Tabaco
y Respete al No Fumador**

