

Leucemias en el Hospital Escuela

Dr. J. Ángel Sánchez(), Br. Carlos A. Flores(**), Br. Zonia N. Licona(**), Br. Murcio Acevedo(**) y Br. Edwing Castellanos(**)*

INTRODUCCIÓN:

Leucemia es una proliferación clonal e incontrolada de los elementos celulares que constituyen la sangre, su incidencia varía en diferentes regiones del mundo, por ejemplo en los Estados Unidos se presentaron alrededor de 30,000 casos nuevos y 18,100 muertes durante 1991^m. La etiología de las leucemias es desconocida pero se ha asociado a radiaciones ionizantes, agentes químicos, alteraciones genéticas, trastornos inmunológicos y agentes virales^(2,8).

La clasificación clínica más utilizada en el mundo es la elaborada por un grupo de expertos Franceses, Americanos y Británicos (FAB), cuadro N.1^(9,10), siendo la forma más frecuente a nivel mundial la Leucemia Linfocítica Crónica⁽¹⁾. En Honduras las leucemias ocupan el sexto lugar en frecuencia de las enfermedades neoplásicas⁽¹¹⁾, pero la mortalidad resultante de ellas no ha sido estudiada. Durante el período 1980-85 en la población mayor de trece años la Leucemia Aguda mas frecuente en el Hospital Escuela fue la de tipo no Linfática, siendo esta más frecuente en el sexo masculino⁽¹²⁾.

De 195 casos estudiados reportados de 1985 a 1990, la Leucemia Granulocítica Crónica fue la mas frecuente

•Profesor de la Facultad de Medicina, Internista, Geriatra, Oncólogo. • Estudiantes de la facultad de medicina.

Cuadro 1.- Clasificación Morfológica de las Leucemias Agudas según la Fab.

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA).

- L1. Blastos pequeños, monomórficos, radio núcleo: citoplasma alto (escaso citoplasma) L2. Blastos grandes, heterogéneos, nucleolados, radio núcleo: citoplasma bajo, (abundante citoplasma) L3. Células tipo Linfoma de Burkitt, basofílicas, vacuoladas
-

LEUCEMIA MTELOBLASTICA AGUDA (LMA).

- M1. Blastos mieloides sin diferenciación. M2. Blastos mieloides con maduración. M3. Blastos hipergranulares, promielocíticos. M4. Blastos mielomonocíticos con diferenciación granulocítica y monocítica. M4-Eo. M4 con eosinofilia en la medula ósea. M5. Blastos monocíticos, monoblasticos o promonocíticos. M6. Leucemia eritroide. M7. Leucemia megacarioblastica.
-

en adultos y la Leucemia Linfocítica Aguda en niños⁽¹³⁾

Sin embargo este problema no está del todo estudiado en Honduras y contamos con poca información al respecto, desde 1945 en la revista del Colegio Médico han aparecido 2 artículos al respecto^(12,13,16, 19), debido a ello nosotros hemos hecho la revisión de la literatura disponible y la revisión retrospectiva de los casos de leucemia que se presentaron en el Hospital Escuela durante 1987 a 1992 con el fin de documentar y definir mejor este problema.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las Tesis para optar a título de Doctor en Medicina y Cirugía disponibles en la Biblioteca Médica de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras^(12-13,16, 19) y los artículos referentes a leucemia aparecidos en la Revista Médica desde 1948 fueron analizados^(12,13,16, 19).

Se revisaron los expedientes clínicos disponibles en el Departamento de Estadística del Hospital Escuela de los pacientes mayores de 14 años diagnosticados como leucemia durante el período comprendido entre 1987 a 1992. La información fue recopilada y se presenta a continuación.

RESULTADOS

De 350 pacientes diagnosticados como leucemia durante 1987 a 1992 se revisaron 106 expedientes que se encontraron en el Departamento de Estadística del Hospital Escuela.

De los 106 casos 41 fueron mujeres y 65 hombres, el intervalo de edad fue de 14 a 89 años con un promedio de 40 años.

El promedio de edad de las mujeres fue de 41 años con intervalo de 15 a 77 años, y los hombres 37 años de promedio, con intervalo de 14 a 89 años. Los diferentes tipos de leucemia, su relación entre sí y según sexo la podemos observar en el cuadro número dos, donde se aprecia que la Leucemia Mielocítica Crónica (LMC: 34 casos) fue la más frecuente, seguida de la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA: 31 casos), Leucemia Linfocítica Crónica (LLC: 21 casos) y la Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA: 20 casos). Los diagnósticos fueron documentado con biopsia de

Médula Osea en 67 casos, a once se les practicó coloraciones especiales y a un caso se le practicó estudio inmunofenotípico.

Cuadro No. 2.- Relación del Tipo de Leucemia con el Número de Casos, Sexo y Edad

TIPO	CASOS		SEXO		EDAD	
	N	(%)	M	F	RANGO	(PROMEDIO)
LLA	31	(29)	19(61)	12(39)	14-74	(21)
LLC	21	(20)	13(61)	8(39)	42-84	(67)
LMA	20	(19)	15 (75)	5(25)	18-77	(37)
LMC	34	(32)	18(53)	16(47)	21-75	(40)
TOTAL	106	(100)	65(61%)	41(39%)	14-89	(40)

Las dosis y los medicamentos utilizados en el tratamiento de todos los pacientes, (menos 20 que no recibieron ningún tipo de tratamiento) y por categoría diagnóstica puede observarse en el cuadro número 3, el medicamento más utilizado fue la Prednisona, otros incluyeron:

Cuadro No. 3.- Dosis Totales de Medicamentos Utilizados en el Manejo de Leucemias en el Hospital Escuela Durante 1987 a 1992

	LLA	LMA	LLC	LMC	TOTAL
VINCRISTINA	659	138	12	33.6	842
TIOGUANINA	925	3405	500	0	4830
METOTREXATO	2140	600	0	0	2740
PREDNISONA	12228	10630	600	3570	27028
ARA-C	1090	2207	0	3440	6737
EPIRUBICINA	302	3409	0	240	3951
DEXA.	908	968	0	0	1876
PURINETOL*	1275	0	0	1050	2325
CICLOFOSF.	1950	150	1250	3730	7100
ADRIAMICINA	0	24	25	48	97
CLORAMBUCIL	0	0	162	180	342
BUSULFAN	0	0	0	1256	1256
VP-16	0	0	0	300	300
ASPARAG.	109360	0	0	0	109360

Dosis de todos los medicamentos en miligramos.

Abreviaciones: ver texto.

* Purinetol= 6-Mercaptopurina.

Metotrexate, Vincristina, Tioguanina, Epirubicina, Dexametazona, Ciclofosfarnida, Adriamicina, Clorambucil, Busulfan, VP-16, Ara-C y Asparaginasa. El número de ciclos de quimioterapia promedios por paciente fue de dos con un rango de 1 a 6.

El seguimiento promedio fue de dos meses con un rango de uno a ochenta meses. La tasa de respuesta y de sobrevivencia no pudieron ser estudiadas por falta de documentación aunque hubo 5 muertes intrahospitalarias pero se desconoce el destino de la mayoría de los pacientes estudiados.

DISCUSIÓN

Al igual que el cáncer en Honduras, la incidencia de las Leucemias se incrementa progresivamente⁽¹¹⁾, a pesar de ello el problema no está del todo definido ya que ni en forma retrospectiva se puede hacer una investigación que refleje la verdadera situación, en el presente estudio por ejemplo el 70% de los casos no pudieron ser revisados por no estar los expedientes disponibles en el departamento de Estadística de Hospital Escuela.

Los factores etiológicos o predisponentes para el desarrollo de los diferentes tipos de leucemia, tales como la herencia familiar, exposición a tóxicos o drogas que son factores importantes en otras latitudes^{a*} no se les ha dado énfasis en nuestro medio, de ahí que este tipo de información no sea registrada en los expedientes clínicos, por ello al presente no podemos establecer ninguna relación causal de este problema en Honduras.

Las categorías diagnósticas establecidas por la FAB^{<%av)} no se consignaron en el expediente clínico, en la mayoría de los casos fue sustentado por los hallazgos de sangre periférica y Médula Osea. Las técnicas especiales para diagnóstico, fueron practicadas a un pequeño porcentaje de los pacientes haciendo la clasificación diagnóstica únicamente aproximada, lo que impide la reproducción del resultado del tratamiento en cuanto a la respuesta terapéutica.

La clasificación Immunohistológica más recientemente ha adquirido una mayor importancia ya que es posible mediante esta técnica determinar la respuesta de los

diferentes tipos de leucemias hacia el tratamiento^{<1920)}, por otro lado la clasificación citogenética con la identificación específica de los cromosomas o genes anormales proporciona un mayor entendimiento de la biología de este grupo de enfermedades y es posible determinar el comportamiento biológico o la respuesta terapéutica de antemano^(21,23).

Otros factores importantes en el diagnóstico y tratamiento de las Leucemias como ser el contenido celular de Acido Desoxirribonucleico, expresión de ciertos Oncogenes, u Oncoproteínas, Fracción de la fase S de la población anormal estudiada, o pruebas para la determinación de resistencia a drogas como ser el gen de multiresistencia celular que deberían formar parte del estudio del paciente con leucemia^{<2*125)} no pueden ser estudiados en nuestro medio.

El tratamiento de las leucemia ha sido uno de los mayores alcances de la ciencia médica durante el presente siglo, el uso por ejemplo de quimioterapia con múltiples agentes en LL A^(26,27), modificadores de la respuesta biológica como Alfa interferón en LMC y Leucemia de Células Peludas^{28,30,} y retinoides en Leucemia Promielocítica aguda^(31,32), agentes quimioterapéuticos como ser, Pentostatín, 2CDA y Fludarabina en Leucemia de Células Peludas o LLC^(33,36), o técnicas más agresivas como trasplante de médula ósea en diferente tipos de leucemias^(37,42) o agentes experimentales como anticuerpos monoclonales^(43,44) han venido a revolucionar la manera como manejamos las leucemias a nivel mundial. En Honduras el manejo de este grupo de enfermedades se vuelve difícil por múltiples factores, por ejemplo las dosis total de medicamentos utilizados (cuadro N. 3) son inferiores con lo esperado, los ciclos de quimioterapia promedio que recibe cada paciente es de dos en nuestro estudio, por la naturaleza de estas enfermedades, el promedio mínimo de ciclos debería de ser alrededor de 6 pues en las leucemias la respuesta terapéutica es dada por la intensidad de la administración de quimioterapia^{<45,46)}.

Algunos de los factores que influyen en el pobre resultado del manejo de la Leucemia incluyen, factores culturales, la falta de agentes quimioterapéuticos, servicios de apoyo como banco de sangre y laboratorio ineficientes entre otros.

El porcentaje de recaídas o de respuesta y de sobrevivencia no pudo ser estudiado debido a falta de datos, para esto es notorio hacer ver que mientras en otros lugares del mundo se utilizan técnicas como la determinación de polimerasa en cadena ^{147,148)} para detectar enfermedad residual mínima nosotros continuamos usando el estudio de médula ósea para este fin y muchas veces ni siquiera es documentada esta información en el expediente clínico.

En conclusión la leucemia en general parece ser más frecuente en el hombre con una relación 3:2, siendo la edad de presentación alrededor de 40 años tanto en hombres como en mujeres.

La Leucemia Granulocítica Crónica fue la forma más frecuente, dato compatible con un estudio previo ⁽¹³⁾, la clasificación diagnóstica es pobre, y la administración de quimioterapia inadecuada, la sobrevivencia y la respuesta terapéutica no puede ser estudiadas con los datos obtenidos mediante esta investigación.

Nosotros creemos que debe normatizarse el manejo de estos pacientes en nuestro medio, diseñar un sistema de seguimiento para el control de los mismos, e invertir más recursos en la infraestructura de almacenaje de información y tratamiento, así como incentivar la investigación científica en el área de la Hematología; mientras esto no suceda seremos incapaces alterar la historia natural de las leucemias en nuestro país.

REFERENCIAS.

1. American Cancer Society. *Cáncer Facts and Figures*. P 13, 1991.
2. Shannon KM, Waterson J, Johnson P, et al. Monosomy 7 myeloproliferative disease in children with neurofibromatosis, type 1: Epidemiology and molecular analysis: *Blood* 7g: 1311-1318, 1992.
3. Poplack DG. Leucemia Linfooblástica en niños. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica*. 32(32): 669-97, 1985.
4. Sasaki MS, Tonomura A. A high susceptibility of Fanconi's anemia to chromosomal breakage by DNA crosslinking agents. *Cáncer Research* 33:1 829-1 936, 1973.
5. Bleyer WA. Acute Lymphoid Leukemia. *Pediatric Annals*. 12(4):277-293, 1983.
6. Diamond CA, Matthay KK. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Annals*, 17(3):156-170, 1986.
7. Robison LL, Buckley JD, Daigle AE, et al. Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. *Cáncer* 63(10):1904-1911, 1989.
8. Buckley JD, Robison LL, Swotinsky R, et al. Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: A report from the children's Cancer Study Group. *Cáncer Research* 49:4030-4037, 1989.
9. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of the acute myeloid leukemia: A report of the French-American-British Cooperative group. *Annals of Internal Medicine*. 103(4):620-25, 1985.
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: Concordance among observers and clinical correlations. *British Journal of Haematology*, 47(4): 553-561, 1981.
11. Sánchez J. Ángel, Duarte Flora, Mojica Rafael. Estado actual, prevención y manejo del cáncer en Honduras. *Revista Médica Hondurena* 60(4): 1 7 1-1 77.1 992.
12. Banegas Dr. Leucemia aguda, incidencia en el Hospital Escuela en la edad comprendida de 13-35 años, en el periodo de 1980-1985. Tesis de grado 1985.
13. Noé ML, Pinel RL. Aspectos epidemiológicos de las leucemias y las complicaciones de la enfermedad y de su tratamiento, en pacientes del Hospital Escuela, durante el periodo de 1985 a 1990. Tesis de grado 1991.
14. Percira JM. La radioterapia en la Leucemia. *Revista Médica Hondurena*. 912, Noviembre 1945.
15. Coello CR. Tratamiento de la leucemia en niños. *Revista Médica Hondurena*. 39:209-224, 1971.

16. Hernández SE, Gutiérrez HG. Incidencia de Leucemia Linfoblástica Aguda infantil, Hospital Escuela, bloque materno infantil. Tesis. 1990.
17. Flores EA. Aspectos epidemiológicos de la leucemia in niños, casuística de Hospital Materno Infantil. Tesis Feb 1988.
18. Wood JW. Revisión de la leucemia aguda en niños en el Hospital Materno Infantil durante 1975-1980. Tesis. Julio 1981.
19. Willman CL, Kopecky KJ, Griffith B, et al. Multiparameter analysis of the expression of the multidrug resistance genes MDR1 and MDR2 (MDR3) in de novo AML by polymerase chain reaction and multicolor flow cytometry: Identification subset CD34+, ADR+ ArL cases. *Blood* 78(1):72-81, 1991.
20. Willman CL, Kopecky KJ, Weick J, et al. Biologic parameters that predict response in de novo acute myeloid leukemia: CD34, but not multidrug resistance gene expression, is associated with a decrease complete remission (CR) rate and CD34 patients more frequently achieve CR with high-dose cytosine arabinoside. *Proc Am Soc Clin Oncol* 11: 262pp. abstract 857, 1992.
21. Samuels BL, Larson RA, Le Beaum MM, et al. Specific chromosomal abnormalities in acute non-Lymphocytic Leukemia correlates with drug susceptibility in vitro. *Leukemia* 2(2):79-83, 1988.
22. Arthur DC, Golomb HM, Swansbury T, et al. The clinical significance of karyotype in acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 40: 203-216, 1989.
23. Schiffer CA, Lee EJ, Takofumi T, et al. Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in patients with the novo acute Non-Lymphocytic Leukemia. *Blood* 73(1):263-270, 1989.
24. R. Trueworthy, Shuster J, Look T, et al. Ploidy of lymphoblasts is the strongest predictor of treatment outcome in B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia of childhood: A pediatric oncology group study. *Journal of Clinical Oncology*. 10(4): 606-613, 1992.
25. Sato H, Preisler H, Day R, et al. rIDRI transcript levels as an indication of resistance disease in acute myelogenous leukemia. *Brit J Haematol* 75: 340-345, 1990.
26. Wofford MM, Smith SD, Shuster J, et al. Treatment of occult of late overt testicular relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A pediatric oncology group study. *Journal of Clinical Oncology*. 10(4): 624-630, 1992.
27. Wasserman R, Galili N, Ito Y, et al. Residual disease at the end of the induction therapy as a predictor of relapse during therapy in childhood B lineage acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 10(12): 1879-1888, 1992.
28. Sánchez JA, Robinson WA, Cohn A, et al. Dosis bajas de alfa interferon como tratamiento de la leucemia mieloides crónica. *Medicina clínica*. 1956, 1992.
29. Kantarjian HM, Keating MJ, Estey EH, et al. Treatment of advanced stages of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia with interferon alfa and low-dose cytarabine. *Journal of Clinical Oncology*. 10(5):772-778, 1992.
30. Plaíaniás LC and Ratain MJ. Hairy cell leukemia: The role of alpha interferon. *Eur J Cancer* 27 suppl 4:53-57, 1991.
31. Meng-er H, Yu-Chen Y, Shu-rong C et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute Promyelocytic Leukemia. *Blood* 72(2):567-572, 1988.
32. Warrel RP, Frankel SR, Miller WH, et al. Differentiation therapy of acute Promyelocytic Leukemia with tretinoin (All-trans retinoic acid). *N Engl J Med*, 324:1385-1383, 1991.
33. Chung HG, Leyland-Jones B, and Cheson BD. Fludarabine phosphate: A synthetic purine antimetabolite with significant activity against lymphoid malignancies. 9(1): 175-188, 1991.
34. Juliusson G and Liliemark J. High complete remission rate from 2-chloro-2'-deoxyadenosine in

- previously treated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: response predicted by rapid decrease of blood lymphocyte count. *Journal of clinical oncology* 11(4):679-689,1993
35. Santana VM, Mirro J Jr., Kearns C, et al. 2-Chlorodeoxyadenosine produces a high rate complete hematologic remission in relapsed acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 10(31): 364-370,1992
 36. Cassileth PA, Chevart B, Alexander SD, et al. Pentostatin induces durable remissions in hairy cell leukemia. 9(2): 243-246,1991.
 37. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR et al. Allogenic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission. A randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* 76:1867-1871,1990
 38. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR et al. Allogenic marrow transplantation during untreated first relapse of acute myeloid leukemia. *Journal Clinical Oncology* 10(11): 1723-1729.1992.
 39. Cassileth PA, Andersen J, Lazarus Hrl, et al. Autologous bone marrow transplant in acute myeloid leukemia in first remission. *Journal of Clinical Oncology* 11(2):314-319,1993
 40. Horowitz MM, Resslerer DJ, Hoelzer D, et al. Chemotherapy compared with bone marrow transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Annals of Internal Medicine*. 115 (1):1—18,1991
 41. Wagner JE, Zahurak M, Piantodosi S, et al. Bone marrow transplantation of chronic myelogenous leukemia in chronic phase: Evaluation of risks and benefits. *Journal of Clinical Oncology*. 10(5): 779-789,1992.
 42. Gams AS, Haake R, McGlave P et al. Unrelated-donor bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in children. *Journal of clinical oncology* 11(5):839-849,1993
 43. Grossbard ML, Lambert JM, Goldmacher VS et al. Anti-B4-blocked ricin: A phase I trial of 7-day continuous infusion in patients with B cell neoplasms. *Journal of clinical oncology* 11(4): 726-737,1993
 44. Chwartz MA, Lovvet DR, Redner A, et al. Dose-escalation trial of M195 labeled with iodine 131 for cytorreduction and marrow ablation in relapse or refractory myeloid leukemias. *Journal Clinical Oncology* 11 (2): 294-303,1993.
 45. Bennett JM, Andersen JW, Cassileth PA: Long-term survival in acute myeloid leukemia: The eastern cooperative group (ECOG) experience, *Leuk Res* 15:22-227,1991.
 46. Wolff SN, Herzig RH, Fay JW, et. High-dose cytarabine and daunorubicin as consolidation therapy of acute myeloid leukemia in first remission: Longterm follow-up and results. *Journal of Clinical Oncology* 7:1260-1267,1989.
 47. Bilhou-Nabera F, Viard F, Larit G, et al. Complete cytogenetic conversion in Chronic Myelocytic Leukemia patients undergoing interferon alpha therapy: follow-up with Reverse Polymerase Chain Reaction. ISH 24th congress abstracts. Blackwell scientific publication, Abstract 60, Page 15. August 1992.
 48. Cross NCP, Feng L, Hughes TP, et al. Serial PCR studies after Allogeneic BMT for CML ISH 24th Congress Abstracts. Abstract 539, page 139. August 1992.