

HOSPITAL PROVINCIAL CLINICO QUIRURGICO DOCENTE
JOSE RAMON LOPEZ TABRANE". MATANZAS

Evaluación del pronóstico y expectativa de vida de los pacientes afectos de leucemia linfóide crónica en la provincia de Matanzas

Por los Dres.:

PEDRO R. CARO PEREZ* y PABLO OROZCO SANCHEZ**

Caro Pérez, P. R.; P. Orozco Sánchez. *Evaluación del pronóstico y expectativa de vida de los pacientes afectos de leucemia linfóide crónica en la provincia de Matanzas* Rev Cub Med 24: 1 1985.

Con los objetivos de determinar la expectativa de vida según la edad, sexo y la clasificación por estadios de *Rai y cols.*, se estudiaron 32 pacientes afectos de leucemia linfóide crónica (LLC) diagnosticados en la provincia de Matanzas entre los años 1968 y 1981. La edad promedio fue de 65 años y los mayores de 70 años tuvieron peor pronóstico con una expectativa de vida de 31% a los 156 meses. Esta fue mayor de un 50% para los pacientes de menor edad. Pertenecían al sexo masculino 23 pacientes y al femenino 9. La expectativa de vida fue de un 44% y 43% respectivamente a los 156 meses. La longevidad del grupo varió desde dos hasta 156 meses. La estadificación por el método de *Rai y cols.*, mostró lo siguiente: estadio 0, 5 pacientes; estadio I, 5 pacientes; estadio II, 6 pacientes; estadio III, 7 pacientes; estadio IV, 9 pacientes. La expectativa de vida fue de 80%, 60%, 66%, 14% y 22 respectivamente. Por la similitud entre las curvas de expectativa de vida de los estadios 0, I, II, III y IV decidimos

INTRODUCCION

La leucemia linfóide crónica (LLC) es una enfermedad crónica producida por el aumento de linfocitos con defectos funcionales que pueden ser demostrados por estudios de cinética celular, la cual es más lenta, y por la transformación blástica con fitohemaglutinina, que está muy retardada.¹

* Especialista de I grado en hematología clínica. Hospital Provincial clínico quirúrgico de Matanzas.

** Especialista de I grado en medicina interna. Hospital Provincial clínico quirúrgico de Matanzas.

Se sabe que la longevidad de los pacientes con LLC es extremadamente variable, a tal extremo que *Dameshek* ha propuesto dos formas de la enfermedad: una de corta y otra de larga supervivencia.² Se ha tratado de encontrar múltiples factores que expliquen las diferencias de longevidad entre estos pacientes y que permitan hacer un pronóstico adecuado de la enfermedad desde su diagnóstico inicial.

Las bases para predecir el pronóstico de la enfermedad se han fundamentado en los siguientes criterios:

1. La morfología del linfocito en la sangre periférica y en la médula ósea, en el microscopio óptico con coloraciones de Romanosky^{3,8}
2. La morfología del linfocito en el microscopio electrónico¹⁰
3. El conteo de linfocitos en sangre periférica y los patrones de infiltración medular.^{6,11}
4. Los datos aportados por los marcadores inmunológicos de los linfocitos.¹²
5. La correlación entre los datos clínicos y la longevidad del paciente^{1,2,12,17}

Fundamentado en esto último han surgido dos clasificaciones de la LLC, que según diferentes reportes¹⁷⁻¹⁹ son de gran valor para predecir el pronóstico de la enfermedad; una de ellas es la propuesta por *Montserrat*,¹⁹ que establece un sistema de puntuación según los siguientes parámetros:

Edad mayor de 60 años	1	punto
Adenopatías en tres o más regiones	1	punto
Esplenomegalia de 10 cm o menos	1	punto
Esplenomegalia mayor de 10 cm	2	puntos
Linfocitos mayor de 50 000 X mnr	2	puntos
Anemia (hemoglobina menor de 11 g%)	2	puntos
Trombocitopenia (número de plaquetas menor de 100 000 X mm ³)	2	puntos

Una suma mayor de tres puntos sugiere mal pronóstico. La otra clasificación es la propuesta por *Rai y cols*,¹⁶ que se fundamenta en los criterios aportados por *Dameshek*¹ referentes a la enfermedad, los cuales plantean que es producida por un progresivo acúmulo de linfocitos. Los pacientes, según este criterio, se agruparon en los siguientes estadios:

- Estadio 0: cuando sólo se encontró una linfocitosis absoluta con valores iguales o superiores a 15 000 X mm¹ en sangre periférica, asociada a una infiltración linfocitaria en la médula ósea igual o mayor de un
- Estadio I: linfocitosis con adenopatía.

- Estadio II: linfocitosis asociada a esplenomegalia y hepatomegalia, o ambas.

Estadio III: linfocitosis asociada con anemia (hemoglobina menor de 11 g %, o hematócrito menor de 33%). Pueden o no estar presentes adenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia.

— Estadio IV: linfocitosis con trombocitopenia (conteo de plaquetas menor de 100 000 X mm²). Pueden estar presentes o no: anemia, esplenomegalia y hepatomegalia.

Debido a que los datos necesarios para determinar a qué estadio pertenecía un paciente de acuerdo con los criterios de *Rai* y *colaboradores*¹⁶ son de fácil obtención, escogimos esta última para clasificar a nuestros pacientes.

Los objetivos de nuestro trabajo son: comprobar de forma retrospectiva la validez de la clasificación de *Rai* y *cols*, en una serie de pacientes diagnosticados como afectos de LLC y tratados en diferentes centros hospitalarios de nuestra provincia, para determinar su pronóstico y expectativa de vida desde el inicio del diagnóstico.

Se analizarán otros factores que se han señalado como de valor pronóstico, tales como la edad y el sexo.

MATERIALES Y METODOS

Se revisaron 32 historias clínicas de pacientes con LLC, diagnosticados y tratados entre 1968 y 1981 en nuestra provincia, pertenecientes a los hospitales "José Ramón López Tabrane" y "doctor Mario Muñoz Monroe", de las ciudades de Matanzas y Colón, respectivamente, y del hospital de Cárdenas.

Los criterios para establecer el diagnóstico en nuestro estudio fueron: un conteo absoluto de linfocitos de 15 000 X mm³, o mayor, con un 40% o más de infiltración linfocitaria en la médula ósea, sin que existiera causa alguna que explicara la linfocitosis periférica y la infiltración linfocitaria en la médula ósea.

Las 32 historias clínicas reunían los criterios para el diagnóstico de LLC, las cuales constituyeron el universo de nuestro estudio.

De las historias revisadas se tomaron los siguientes datos clínicos, terapéuticos y de laboratorio, al inicio del diagnóstico: adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, hemoglobina, conteo global y diferencial de linfocitos, conteo de plaquetas y tratamientos utilizados.

Las pruebas de laboratorio se realizaron según las normas técnicas de laboratorio clínico en nuestra provincia.

De la revisión realizada a los expedientes clínicos, obtuvimos que la terapéutica utilizada fue la siguiente: un grupo de pacientes no recibió tratamiento citotóxico y otro grupo se trató con clorambucil y prednisona, asociados o no con vincristina, ciclofosfamida y prednisona.

Nuestros pacientes se agruparon en estadios según los criterios propuestos por *Rai* y *cols*

Los métodos estadísticos aplicados fueron: curvas de expectativa de vida, según Berg;¹⁰ los métodos de chi cuadrado²¹ y *Kolmogorov Smirnov*»

RESULTADOS

El cuadro I muestra los datos generales de los 32 pacientes estudiados. El 40% del total de los pacientes de la serie habían fallecido. Se observó que la media del número de linfocitos en sangre periférica aumentó con relación a los estadios. Las edades fluctuaban entre 48 y 89 años, con una media de 65 años.

El cuadro II nos muestra la terapéutica administrada de acuerdo al estadio en el momento del diagnóstico. Los pacientes incluidos en los estadios más avanzados recibieron tratamiento poliquimioterápico más severo.

CUADRO I

DATOS GENERALES DE LOS PACIENTES EN RELACION CON EL ESTADIO AL DIAGNOSTICO

Estadio al diagnóstico	Número de pacientes	% masculino	Edad promedio	% de fallecidos	Conteo absoluto de linfocitos Medio	Rango
0	5	40	63	20	24 300	15 00 - 33,700
I	5	80	64	40	53 200	17 300-126 900
II	6	100	65	34	68 300	15 600-147 200
III	7	70	66	86	80 400	15 200-312 800
IV	9	67	67	78	57 600	19 700-158 400
0 al 10	32	72	65	40	56 760	15 000-312 800

CUADRO II

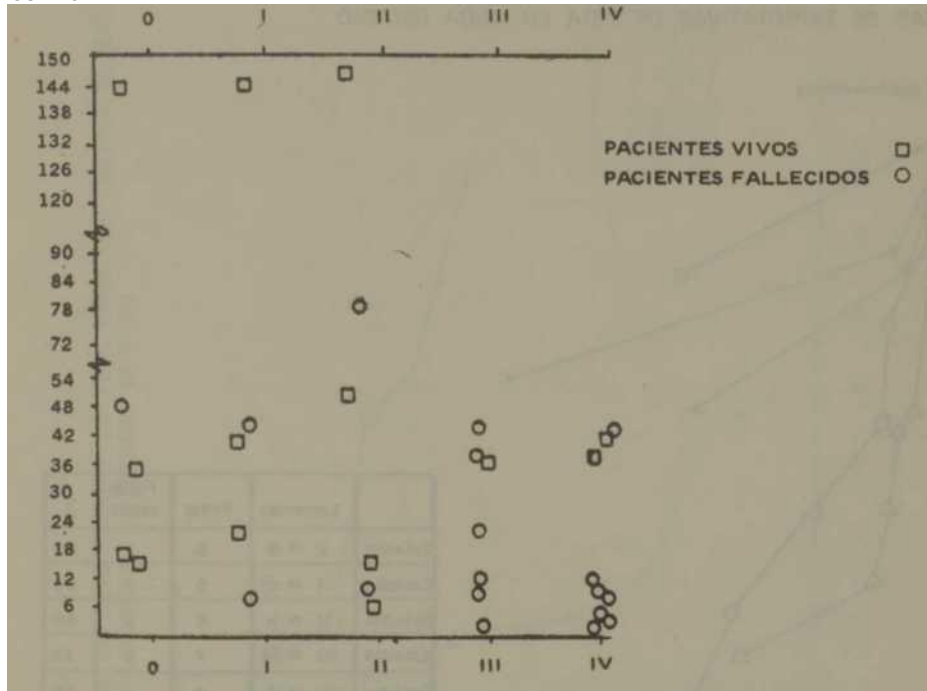
AGENTES TERAPEUTICOS EMPLEADOS DE ACUERDO CON EL ESTADIO AL DIAGNOSTICO

Estadio al diagnóstico	Número de pacientes	Agentes terapéuticos empleados				Pacientes que no recibieron tratamiento
		Clorambucil	Prednisona	Ciclofosfamida	Vincristina	
0	5	2	1	—	—	3
I	5	3	1	—	—	2
II	6	3	2	2	1	—
III	7	2	4	2	1	—
IV	9	7	6	3	1	—
Total	32	17	14	8	3	5

Los gráficos 1 y 2 muestran el tiempo de sobrevivencia de cada paciente vivo o muerto, según los estadios al momento del diagnóstico, y el por ciento de supervivencia esperada para cada estadio, respectivamente. Hubo diferencias en las supervivencias esperadas para cada estadio; ésta fue mejor para los estadios 0, I y II. El estadio 0 tuvo la mejor perspectiva de supervivencia; ésta se comportó de la siguiente manera para los diferentes estadios a los 156 meses: estadio 0, 80%; estadio I, 60%, estadio II, 66%; estadio III, 14%; y estadio IV, 22%. Estos valores fueron estadísticamente significativos según el método de Kolmogorov Smirnov.

Gráfico 1

TIEMPO DE SOBREVIDA DE CADA PACIENTE VIVO O MUERTO SEGUN LOS ESTADIOS AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO



En el gráfico 3 aparecen agrupados los pacientes de los estadios 0, I y II, a los cuales denominamos grupo A; y los de los estadios III y IV como grupo B. El por ciento de supervivencia a los 156 meses para el grupo A fue de 69%, y para el grupo B de 19%; esta diferencia fue estadísticamente significativa cuando se aplicó el método de chi cuadrado con P menor de 0,05.

En el gráfico 4 aparecen los pacientes en cuatro grupos etéreos. Los pacientes mayores de 70 años tuvieron un peor pronóstico, con una supervivencia inferior a 50%; ésta fue mayor de un 50% en los grupos restan-

Gráfico 2

CURVAS DE EXPECTATIVAS DE VIDA EN CADA ESTADIO

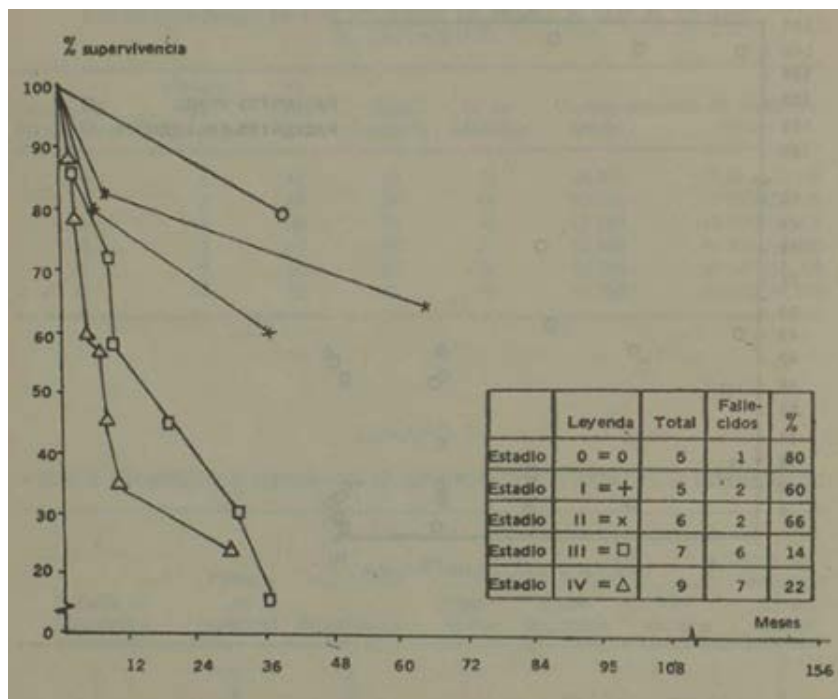


Gráfico 3

CURVAS DE EXPECTATIVAS DE VIDA PARA LOS GRUPOS A (ESTADIO 0, I Y II) Y GRUPO B (ESTADIO III Y IV)

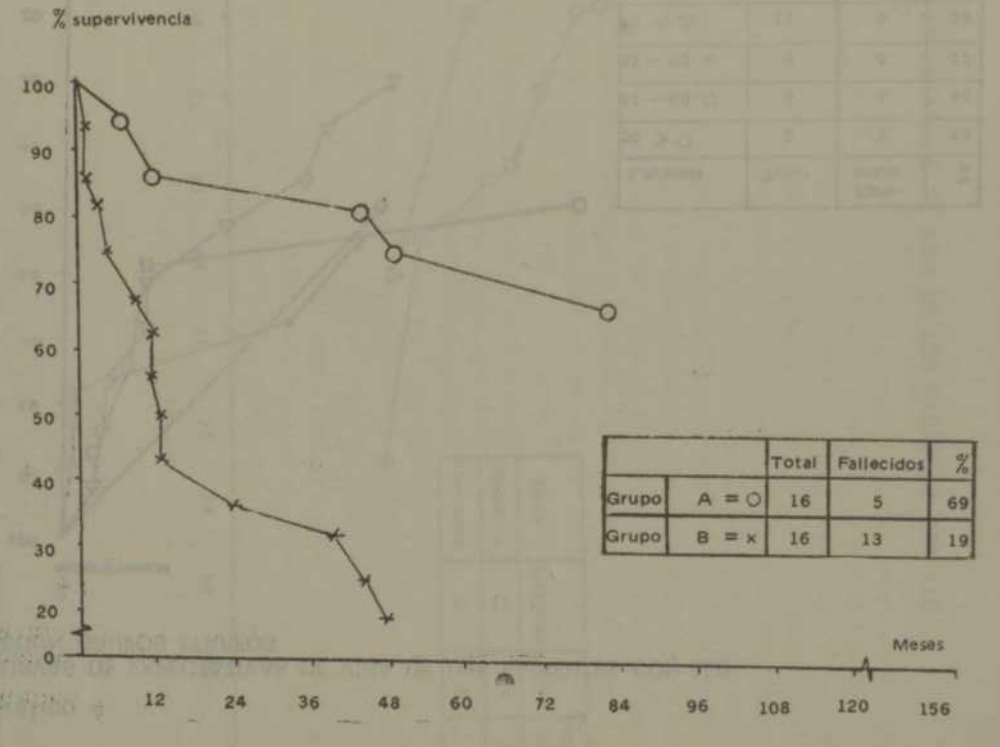
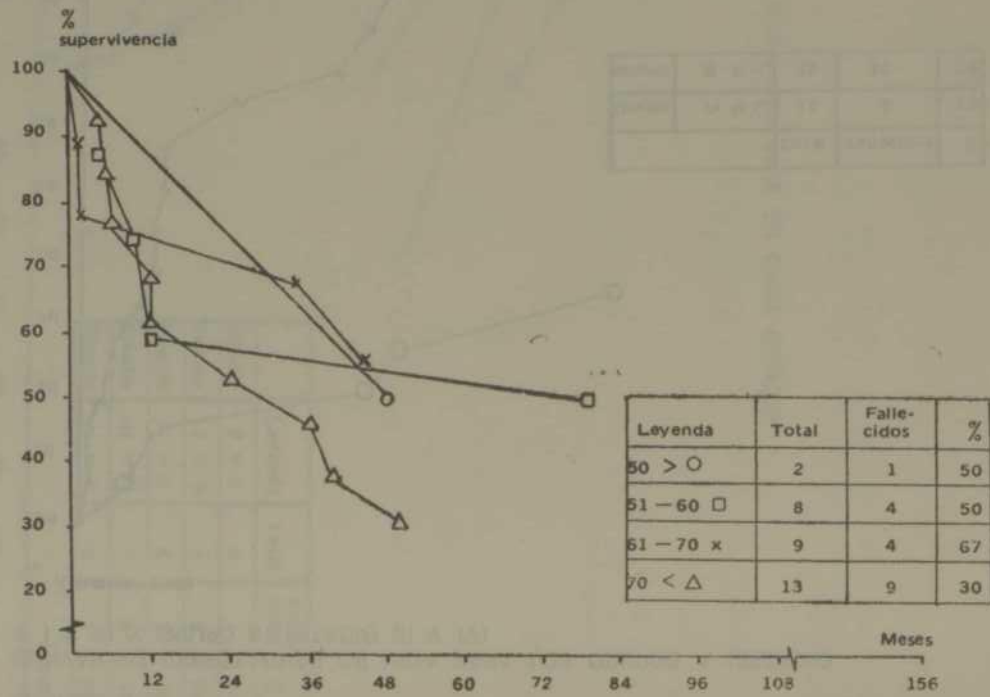


Gráfico 4

CURVAS DE EXPECTATIVAS DE VIDA DE LOS PACIENTES CON LLC
SEGUN GRUPOS ETAREOS



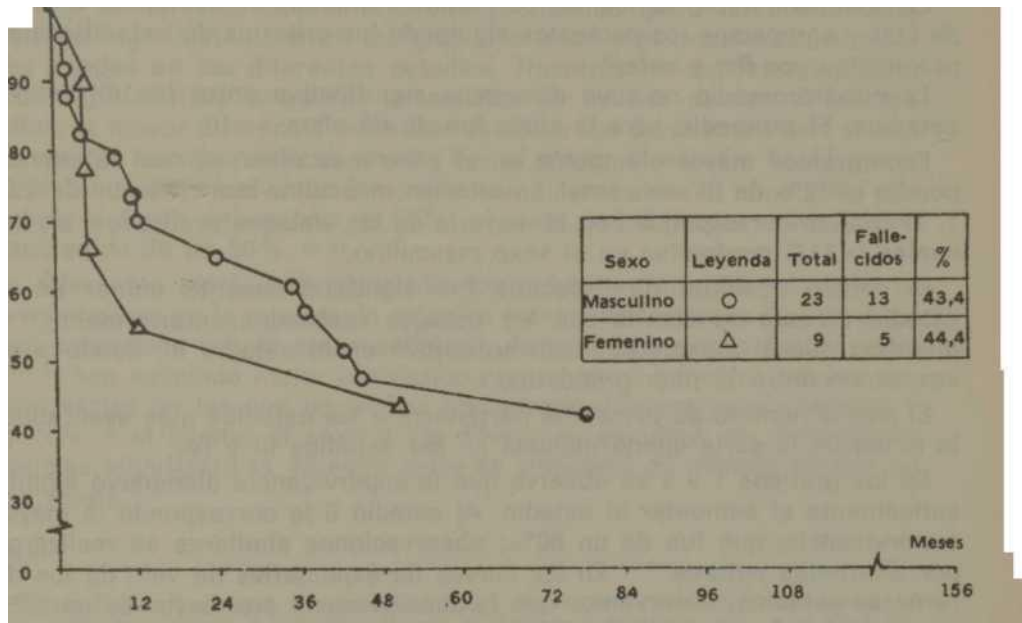
tes. Estos datos fueron significativos cuando se aplicó el método de Kolmogorov Smirnov.

El gráfico 5 muestra que la morbilidad es mayor en el sexo masculino, al cual pertenecen más del 50% de los pacientes. La mortalidad se comportó equitativamente: fue de 43% para el sexo masculino y de 44% para el femenino.

Gráfico 5

CURVAS DE EXPECTATIVAS DE VIDA DE LOS PACIENTES CON LLC SEGUN SEXO

100 % supervivencia



DISCUSION

Como expusimos anteriormente, el objetivo del presente estudio fue aplicar la clasificación de estadios clínicos propuesta por *Ftai y cois.* como valor pronóstico, en pacientes con LLC: en nuestro país no tenemos referencias de trabajo al respecto.

El pronóstico de estos pacientes ha sido tema de discusiones pues se ha observado que es muy variable, la mayoría de los autores coinciden en

que la supervivencia media es de cuatro a cinco años, con extremos desde meses hasta más de 10 años.^{14,19}

La presencia o no de síntomas y signos ha sido un tema de amplio estudio en relación con la supervivencia en la LLC. Existen trabajos desde los primeros años de nuestro siglo, como el de *Leavell*,¹ basado en los síntomas al momento del diagnóstico de la enfermedad; posteriormente *Osgood*¹¹ calculó la supervivencia en relación con el tiempo transcurrido entre los síntomas al inicio y la fecha de defunción o la fecha de cierre para la recolección de datos. *Boggs y cols.*¹² sugirieron que los pacientes que tenían mayor sintomatología por mayor espacio de tiempo, tuvieron una supervivencia más corta.

*Dameshek*¹ propuso una clasificación en cuatro estadios según los síntomas y signos presentes, y señaló una disminución de la supervivencia a medida que aumentaba la sintomatología. *Phillips y cols.*¹⁷ hicieron una revisión exhaustiva de los estudios que relacionaban la vida de los enfermos afectados de LLC, sin ofrecer datos concluyentes.

En nuestro estudio revisamos 32 historias clínicas de pacientes afectados de LLC y agrupamos los pacientes siguiendo los criterios de estadificación propuestos por *Rai y cols.*¹⁰

La edad promedio no tuvo diferencia significativa entre los diferentes estadios. El promedio para la serie fue de 65 años.

Encontramos mayor afectación en el sexo masculino, al cual le correspondió el 72% de la serie total. La relación masculina-femenina fue de 2,5: 1, lo cual se corresponde con la mayoría de los trabajos realizados, en los cuales la LLC predomina en el sexo masculino.¹⁵⁻¹⁸

El conteo absoluto de linfocitos fue significativamente menor en el estadio 0; esto concuerda con los trabajos realizados anteriormente,^{16*19} mientras que el mayor resultado se obtuvo en el estadio III, donde a su vez se encontró el peor pronóstico.

El mayor número de pacientes pertenecía a los estadios más avanzados; la mitad de la serie quedó incluida en los estadios III y IV.

En los gráficos 1 y 2 se observa que la supervivencia disminuyó significativamente al aumentar el estadio. Al estadio 0 le corresponde la mayor supervivencia, que fue de un 80%; observaciones similares se realizaron por diferentes autores.¹ En las curvas de expectativa de vida de los diferentes estadios, observamos que la supervivencia era mayor de un 50% para los estadios 0, I y II, mientras que para los estadios III y IV fue inferior al 25%.

Estos resultados abogan a favor de que la LLC es una enfermedad debida al cúmulo progresivo de linfocitos, encontrándose que a medida que avanzan los estadios hay menor linfocitosis en sangre periférica, mayor infiltración medular y peor pronóstico, por lo que la clasificación de *Rai y cols.*, ofrece un medio sencillo, útil y aparentemente reproducible para determinar el pronóstico de la LLC, tarea hasta ahora imposible.

Por la similitud entre las curvas de expectativas de vida de los estadios 0-1-11 y III-IV, decidimos unir nuestros pacientes en dos grandes grupos: grupo A, constituido por los pacientes incluidos en los tres primeros estadios, y grupo B, por los incluidos en los dos últimos estadios.- En el grupo

A la expectativa de vida fue del 69% y en el grupo B del 19%, dato estadísticamente significativo al aplicar el método de chi cuadrado con P menor de 0,05. Basados en lo anterior, consideramos que nuestros pacientes pueden ser agrupados en: grupo A, cuando existe linfocitosis en sangre periférica mayor de 15 000 X mm³; en infiltración linfocitaria en médula ósea mayor de un 40%, acompañado o no de adenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia; y grupo B, cuando a los datos anteriores se le asocian anemia y/o trombocitopenia. Las perspectivas de vida para el grupo A serían del 69% a los 156 meses, y para el grupo B del 19%.

Se han propuesto^J otras modificaciones a la clasificación de *Rai y cols*, tales como la unificación de los estadios I y II, basado en los resultados obtenidos en las curvas de expectativa de vida.

Existen discrepancias referentes a la correlación entre edad y longevidad. *Boggs*^{1"} y *Hansen*²⁴ encontraron que el grupo de edad comprendido entre 51 y 60 años tenía mejor pronóstico que los pacientes más jóvenes.

Rai y cols.^{""} encontraron que los pacientes en estadios 0, I y II eran más jóvenes y tenían aparentemente mejor pronóstico, pero no encontraron diferencias significativas entre los grupos etéreos y el pronóstico, al ajustar las edades en los diferentes estadios. Nosotros no encontramos diferencias significativas entre los promedios de edades de los diferentes estadios, la mayor diferencia entre dos estadios fue de cuatro años; el menor promedio correspondió al estadio 0 y el mayor al estadio IV. El grupo de peor pronóstico fue el de los pacientes mayores de 70 años, con una sobrevida al cierre del estudio de 31%; el resto de los grupos etéreos tuvo una sobrevida de un 50%.

Las diferentes series han reportado que la LLC es más frecuente en el sexo masculino; en la nuestra, la relación masculino-femenina fue de 2,5:1 lo cual concuerda con lo antes señalado. Aunque la mayoría de los autores^{10'18'21} han señalado mejor pronóstico para el sexo femenino, se han reportado series en las que no se han encontrado diferencias al respecto,¹³ *Rai y cols.*,^{1R} al ajustar el sexo a los diferentes estadios, no encontraron diferencias significativas. Nuestra serie se comportó de manera similar en ambos sexos.

SUMMARY

Caro Pérez, P. R.; P. Orozco Sánchez. *Evaluation of prognosis and Ufe expectancy of patients suffering chronic lymphoid leukemia in Matanzas Province. Rev Cub Med* 24: 1, 1985.

In order to determine life expectancy according to age and sex and to classification by stages carried out by *Rai and coworkers*, 32 patients suffering chronic lymphoid leukemia (CLL) who were diagnosed at Matanzas Province, 1968-1981, were studied. Mean age was years and those over 70 years had worse prognosis with 31% life expectancy at the 156 months. Life expectancy was over 50% for younger patients. Twenty three patients were males and 9 females. Life expectancy was 44% and 43%, respectively at the 156 months. Staging by the method of *Rai and coworkers* showed: stage 0, 5 patients; stage I, 5 patients; stage II, 6 patients; stage III, 7 patients; stage IV, 9 patients. Ufe expectancy was 80%, 60%, 66%, 14% and 22%, respectively. Due to similarity among life expectancy curves for stages 0, I, II, III, we take the decision of clustering patients into two groups which we nominate A and B, comprising the first three and the second two stages of *Rai*. Life expectancy was 69% and 19% for group A and B, respectively.

RÉSUMÉ

Caro Pérez, P. R.; P. Orozco Sánchez. *Evaluation du pronostic et de l'espérance de vie des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique dans la province Matanzas*. Rev Cub Med 24: 1, 1985.

Afin de déterminer l'espérance de vie suivant l'âge, le sexe et la classification par stades de Rai et cols., on a étudié 32 patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) diagnostiqués dans la province Matanzas entre les années 1968 et 1981. L'âge moyen a été de 65 ans et les individus âgés de plus de 70 ans ont eu un pronostic encore pire, avec une espérance de vie de 31% au bout de 156 mois. L'espérance de vie a été de plus de 50% pour les sujets d'âge inférieur. Il y avait 23 malades du sexe masculin et 9 du féminin. L'espérance de vie a été de 44% et 43% respectivement au bout de 156 mois. La longévité du groupe a varié de deux mois à 156 mois. La classification par stades suivant la méthode de Rai et cols., a montré cette distribution: stade 0, 5 patients; stade I, 5 patients; stade II, 6 patients; stade III, 7 patients; stade IV, 9 patients. L'espérance de vie a été de 80%, 60%, 06%, 14% et 22% respectivement. Etant donné la similitude entre les courbes d'espérance de vie des stades 0, I, II, III et IV on a décidé de réunir les patients en deux groupes (A et B) qui comprenaient les trois premiers et les deux derniers stades de Rai. L'espérance de vie a été de 69% et de 19% pour les groupes A et B respectivement.

BIBLIOGRAFIA

1. Dameshek, W.: Chronic Lymphocytic Leukemia. an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes. Blood 29: 566, 1967.
2. Dameshek, W.; F. Greuz: Leukemia. 2nd ed., New York, Grune and Stratton, 1964. P. 202.
3. Minot, G.B.; R. Isaacs: Lymphatic Leukemia, age, incidence, duration and benefit derived from irradiation. Boston Surg J 191: 1, 1924.
4. Panton, P.N.; F. Valentine: Chronic Lymphoid Leukemia. Lancet 1: 914, 1929.
5. Scott, R.B.: Leukemia. Lancet 1: 1162, 1957.
6. Zacharski, L.R.; J.W. Limnan: Chronic Lymphocytic Leukemia and its relationship to survival. Am J Med 59: 316, 1975.
7. Gray, J.L.; A. Jacobs; M. Block: Bone marrow and peripheral blood lymphocytosis in the prognosis of chronic Lymphocytic Leukemia. Cancer 33: 1169, 1974.
8. Peterson, L.C. et al.: Morphology of Chronic Lymphocytic Leukemia and its relationship to survival. Am J Med 59: 316, 1975.
9. Galton, D.A.G. et al: Polymphocytic Leukemia. Br J Haematol 7, 1974.
10. Knospe, W.H. et al.: Correlation of clinical course and therapeutic response with in vitro testing and morphology Lymphocytic. Am J Haematol 2: 73-101, 1977.
11. Rozman, C. et al.: Prognostic significance of bone marrow patterns in Chronic Lymphocytic Leukemia. Br Haematol 47: 529-537, 1981.
12. Rudders, R. B.: Lymphocytic subpopulations in Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood 47: 229, 1976.
13. Leavell, B.S.: Chronic Leukemia: a study of the incidence and factors influencing the duration of life. Am J Med Sci 196: 329, 1938.
14. Osgood, E.E.: Treatment of Chronic Leukemia. J Nucl Med 5: 139, 1964.
15. Boggs, D.R. et al.: Factors influencing the duration of survival of patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. Am J Med 40: 243, 1966.
16. Rai, K.R. et al.: Clinical staging of Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood 46:219, 1975.
17. Phillips et al.: Prognosis factors in Chronic Lymphocytic Leukemia and their implications for therapy. Clin Haematol 6: 203, 1977.
18. Puñal, G.; S. Pavlosky; A. Pavlosky: Evaluación de una nueva clasificación de estadios clínicos de la LLC. Sangre 22: 43, 1977.
19. Monserrat-Costa, E. y Cois.: Interés de la clasificación por estadio de la LLC. Sangre 22: 901-911, 1977.

20. *Berg, J.W.*: Disease oriented end results. A tool for Pathological-Clinical analysis *Cáncer* 17: 693, 1964.
21. *Fayad Camel, V.*: Estadísticas Médicas y de Salud Pública. Imprenta de la Universidad de La Habana. 1968. pp. 246.
22. *Thielmann, K.*: Principios de Metodología en Bioquímica Clínica. La Habana. Ed Organismos, Instituto Cubano del Libro, 1973. p. 104.
23. *Montserrat-Costa, E.: C. Rozman*: Subclassification of stage II Chronic Lymphocytic Leukemia with prognostic and therapeutic implications. *Lancet* 2: 854, 1979.
24. *Hansen, M.M.*: Chronic Lymphocytic Leukemia clinical studies based on 189 cases followed for a long time. *Scand J Haematol (Suppl.)* 18: 1, 1973.

Recibido: 13 de Junio de 1983.

Aprobado: 12 de diciembre de 1983.

Dr. *Pedro R. Caro Pérez*

Apartado 10. Varadero

Matanzas.