

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA CON IRRADIACION
AL BAZO"

T E S I S

Presentada a la Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

P O R

CARLOS RAUL ARRIAGA ESCOBAR

En el acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, julio de 1967

INTRODUCCION

"... Aliviar el dolor ajeno es obra divina"
(Hipocrates)

Presento ante vuestra consideración honorable tribunal examinador, mi trabajo de Tesis titulado "Tratamiento de la Leucemia Mieloide crónica con Irradiación al bazo", el cual comprende una revisión de los casos tratados en el Hospital Roosevelt y el Instituto de Cancerología de esta ciudad, desde el año de 1958.

Es mi deseo contribuir, aunque en forma insignificante, al tratamiento de estos pacientes cuyas condiciones de salud pueden ser superadas y mantenidas - dentro de límites normales en tiempo y períodos admirables.

No pretendo presentar un tratamiento definitivo al problema, pero si señalar un método de aplicación sencilla que esta al alcance de nuestros medios.

Quiero expresar mi mas profundo reconocimiento a los Dres. Carlos Escobar y Jaime Cohen, bajo cuya dirección fue posible la elaboración de este trabajo.

Finalmente os presento las muestras de mi consideración y respeto.

HE DICHO

PLAN DE TESIS

I.- INTRODUCCION

II.- CONSIDERACIONES GENERALES

III.-MATERIAL Y METODOS

IV.-RESULTADOS

V.- DISCUSION

VI.- RESUMEN Y RECOMENDACIONES

VII.- BIBLIOGRAFIA

CONSIDERACIONES GENERALES

HISTORIA:

Desde la segunda década del siglo XVII la leucemia fue observada como una enfermedad de curso indefectible fatal. Donne en 1839, hizo el primer examen de un paciente luecémico, encontrando aumento exagerado de los glóbulos blancos en su sangre con formas y características diferentes a lo normal. En 1845, Virchow y Bennett encontraron en un estudio post-mortem aumento marcado del bazo y mayor número de glóbulos blancos en la sangre, estableciendo un nuevo síndrome clínico al que llamaron "Leucocitosis o Leucemia."

Con la introducción de los métodos de tinción diferencial por erlich, pocos años más tarde, se logro determinar la relación existente entre el aspecto histológico del bazo y la sangre de estos pacientes.

A principios del siglo actual (1902) y con el advenimiento de la era de las radiaciones ionizantes, Pusey trató el primer paciente con éxito a base exclusivamente de radioterapia.

Varios y numerosos estudios abrieron despues el paso al conocimiento y mejor comprensión de la leucemia. En 1913, Schilling y Torgan describieron un tercer tipo de leucemia, la Monocítica.

En nuestro medio desde ya hace más de 50 años se han utilizado las radiaciones para el tratamiento de las leucemias, sin embargo desde el año de 1958 se inició en forma sistematizada en el Instituto de Canderología y luego en los Hospitales General y Roosevelt.

ETIOLOGIA:

Varios estudios experimentales han tratado constantemente de dar explicación a los fenómenos que se suceden en las células de los organismos vivos, sin llegar a determinar con exactitud un agente directo que sea capaz en determinado momento de desarrollar un "estado neoplástico."

Para tratar de explicar cuales son los factores que intervienen o alteran la división normal de las células, es necesario llegar hasta el nivel cromosómico-molecular donde el intrincado mecanismo genético se desarrolla.

Horsfall (8), en su intento de unificar la teoría sobre el origen del cancer, considera que dos clases de factores intervienen en este cambio neoplasico de las células: Los incitantes primarios, vale decir los agentes cancerigenos conocidos hasta la fecha, tales como las radiaciones ionizantes, determinados compuestos químicos y los virus que actúan en las variaciones propias de cada individuo, como la edad, el sexo, la composición hormonal e inmunológica, etc. a los que llamó "secundarios". Es esta acción conjunta la que en definitiva altera la máxima precisión en el mecanismo de origen de un individuo a partir de otro semejante.

Una célula normal que da origen a una célula cancerosa es diferente a ésta en cuanto a su forma, comportamiento y reproducción es decir pertenece a otra casta o estirpe citológica en la que se ha operado un cambio radical.

Con la ayuda de la microscopia electrónica y el estudio avanzado de los cromosomas, se ha evidenciado notables cambios en las células cancerosas, en algunas inconstantemente y en otras de caracter específico.

En lo que concierne a nuestro estudio se han observado claras variaciones en la fórmula cromosómica de las leucemias, así vemos que en la leucemia mieloide aguda existe menor número de cromosomas que lo normal (23 pares), ocurriendo lo contrario en la linfocítica aguda, en la que se encuentra más de 46 cromosomas (14).

En la Leucemia Mieloide Crónica se ha observado de manera específica un cromosoma anormal al que se ha llamado "CROMOSOMA PHILADELPHIA", que permite aún más el diagnóstico preciso en casos dudosos.

CUADRO CLINICO:

Generalmente al principio de la enfermedad los pacientes no presentan ninguna molestia, su desarrollo, actividad y condiciones físicas son excelentes. En etapas mas entradas de la enfermedad los primeros síntomas son los de debilidad generalizada, cansancio, intolerancia al trabajo y fatigabilidad rápida; aparece despues tendencia a las hemorragias, ya sea por la nariz, encías o aun por la orina, circunstancias que los pacientes las atribuyen a trivialidades sin importancia. De mas notoria gravedad es el aparecimiento de una masa en el cuadrante superior izquierdo del abdomen, de crecimiento progresivo, que interfiere en la mecanica respiratoria y algunas veces dolorosa, en la mayoría de los casos este hecho es el que motiva la consulta con facultativo. La intensificación mas evidente de estos síntomas hace que el enfermo asuma una actitud de intranquilidad y zozobra, que lo hacen sentirse mal. Puede haber fiebre de mas de 39 grados centigrados, calofrios, sudoración profusa, taquicardia y pérdida de peso.

Es importante hacer notar lo diversamente pleomorfico de la enfermedad, al encontrar pacientes en los que se ha hecho el diagnóstico de leucemia mieloide crónica sin encontrar ninguno de los síntomas apuntados arriba. Si es corriente sin embargo, que en las etapas finales todos los síntomas y signos se encuentran en mayor o menor grado.

Al examen físico se observa por una parte, pacientes en completas buenas condiciones, bien nutridos y sin presentar síntomas algunos, mientras que por la otra se está presente ante un enfermo con marcado deterioro de su estado general, pálido astenico y adinamico, el abdomen globuloso, con crecimiento exagerado del bazo,

que es de consistencia dura, indoloro en la mayoría de los casos, de bordes netos y facilmente delineables. Se nota tambien con relativa frecuencia, agrandamiento discreto del higado.

Se vé crecimiento de los ganglios linfáticos, en forma moderada, con mas frecuencia en las axilas y la región cervical, aunque pueden observarse en las ingles, en el mediastino y retroperitoneo. Nodulos azulados del tamaño de la cabeza de un alfiler pueden verse en la piel del torax y abdomen (21) sin prurito ni dolor. En fase ya mas avanzadas de la enfermedad pueden notarse cambios debidos a la infiltración leucemica de los diferentes órganos de la economia, tales como sordera por hemorragia del oido interno, accidentes cerebro-vasculares, hipertrofia de las encias con gingivorragia, fracturas patologicas, nefropatia, etc. Se ha descrito en casos menos frecuentes, prapismo constante.

ANATOMIA PATOLOGICA:

Como se expuso antes la leucemia es una enfermedad catalogada como neoplasica, caracterizada por un manifiesto aumento de los glóbulos blancos circulantes. En el tipo mieloide crónico, la médula ósea está constituida en su totalidad por elementos inmaduros de la serie granulocítica, (mieloblastos, mielocitos y metamielocitos) que desplazan a los demas constituyente de la médula, (serie roja y megacariocítica), traduciéndose por anemia y disminución de las plaquetas la sangre periférica.

En fases avanzadas de la enfermedad se encuentran infiltraciones de estas celulas inmaduras en cualquier órgano de cuerpo, como verdaderas metastasis, produciendo los cambios regionales correspondientes a cada órgano en particular, (destrucción histologica local).

EXAMEN DE SANGRE:

La leucemia mieloide crónica se caracteriza por notable elevación en el número de leucocitos, encontrándose cifras comprendidas entre 100.00 y 500.000 con predominio en las primeras etapas de la mielocitos (70%) y el resto de polimorfonucleares segmentados. A medida que la enfermedad progresa aumenta el número de mieloblastos. Los mielocitos pueden corresponder a una de las tres series, (basofila, neutrofila y eosinofila).

Las plaquetas pueden estar dentro de límites normales, sin embargo se nota tendencia común a su disminución, especialmente en las etapas finales.

Los linfocitos también se encuentran disminuidos. Desde el inicio de la enfermedad se observa baja progresiva de la hemoglobina, llegando a cifras tan precarias como 4 y 5 gms. La anemia resultante es de tipo normocromica normocitica, por tratarse de un verdadero proceso mieloptisico.

DIAGNOSTICO:

El diagnóstico de la leucemia mieloide crónica se verifica mediante el estudio de la sangre circulante y la aspiración de la medula osea, encontrándose las alteraciones apuntadas arriba.

Actualmente se considera que este tipo de leucemia pertenece a un grupo de enfermedades con caracteres afines a las que se les ha denominado "trastornos mieloproliferativos crónicos" entre los que figuran: La policitemia vera, la metaplasia mieloide cronica, y el síndrome de DiGulielmo (10); entre cada una de las cuales existen relaciones tan estrechas que en determinado momento pueden convertirse entre si, como verdaderas reacciones reversibles. De ahí la importancia de hacer un diagnostico correcto en cuadros no muy claros. No obstante lo anterior y mediante la ayuda del laboratorio ha sido posible su diferenciación particular. En la leucemia

mieloide cronica es constante el hallazgo del cromosoma Philadelphia, no asi en las restantes entidades descritas. Los leucocitos de la Policitemia vera y de la metaplasia mieloide desarrollan fosfatasa alcalina, que es facilmente detectable en el laboratorio. Finalmente si comparamos la medula osea de la metaplasia mieloide y la de la leucemia granulocitica cronica, vemos que es hipocelular y esclerótica en la primera.

Se ha notado que ciertos pacientes que presentaban un cuadro raro de leucemia no responden en forma satisfactoria al tratamiento instituido (radioterapia o quimioterapia), por lo que se ha supuesto que tales alteraciones corresponden mas a una metaplasia mieloide cronica que a un cuadro leucemico puro.

TRATAMIENTO:

Como se trata de una enfermedad neoplasica, la leucemia no tiene un tratamiento curativo, ofreciendose unicamente remisiones temporales, que aumentan la supervivencia y mantienen al paciente en condiciones para vivir como otro individuo normal.

En dos grandes grupos se divide el tratamiento de la leucemia mieloide cronica:

CON QUIMIOTERAPICOS Y CON RADIACIONES IONIZANTES

QUIMIOTERAPIA:

Desde ya hace mas de medio siglo que se ha utilizado el arsénico y el benzol para el tratamiento de la leucemia y los linfomas, especialmente en forma de Arsenito de Potasio para los tipos granulociticos cronicos; sin embargo debido a su alta toxicidad y poder inespecifico han caído en desuso.

Con el aparecimiento de los gases mostazas en la segunda guerra mundial,

se abrió una nueva era en el tratamiento de las leucemias, al observar su poder manifiesto en la inhibición de la granulocitipoyesis. Wilkinson en 1942 y después de varias investigaciones en torno de estas sustancias, descubrió las B-cloro-alkilaminas (mostazas nitrogenadas), con efecto beneficioso en la leucemia mieloide crónica. Estudios posteriores evidenciaron que tales medicamentos tenían la propiedad de combinarse con cualquier compuesto por medio del grupo etano, desprendiendo sus correspondientes moléculas de cloro; es decir presentaban facilidad para alquilarse. De tal manera que en presencia del complejo químico molecular de la célula, su capacidad estriba en combinarse con cualquier constituyente de las mismas de ADN Y RNA, al reaccionar con la guanina o las histonas y desde luego produciendo la ruptura de las cadenas (22) que son la base de la estructura cromosómicas sin cuya integridad no es posible el fenómeno de la reproducción celular. Dentro de estos "alkilantes polifuncionales" merece especial mención el 1-4 dimetano-sulfoniloxibutano (myleran) con alta efectividad para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, que al principio se administraba una dosis de 25 mgr. diariamente hasta que se obtenía respuesta satisfactoria, siguiendo con dosis de mantenimiento menores, dependiendo de la evolución de los síntomas. Años más tarde se observó que esta dosificación era excesiva, por la aparición de efectos tóxicos frecuentemente. (Trombocitopenia, anemia aplástica, agranulocitosis, etc) (20). En la actualidad se acepta que una dosis de 2 a 6 mgrs. diarios hasta lograr mejoría sintomática, es la más adecuada: con una dosis de mantenimiento de 2 mgr. por día, con disminución progresiva hasta su total omisión.

Otros agentes polifuncionales también han sido eficaces para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, tales como la Meclorotenamina (mustargen), que tiene la propiedad de actuar en forma rápida, de administración intravenosa.

El clorambucil, el Uretano y la Colcemida, tambien se han utilidzado con resultados satisfactorios. Los medicamentos llamados antimetabolitos, cuya acción farmacodinámica estriba en la inhibición de la síntesis de la purinas y pirimidinas, es decir en la fuente del ADN y RNA, han dado resultados excelentes en las leucemias, entre los que se citan el Methotrexate, la 6-Mercaptopurina, la Azaguanina y la Tioguanina.

Finalmente hay varios compuestos que se les ha atribuido propiamente antileucemicas, sin comprobarse efecto beneficioso superior a los farmacos citados más arriba, como la Hidrourea y sus derivados (Hidrea).

Tratamiento con las Radiaciones Ionizantes:

Desde tiempos muy remotos se han utilizado las radiaciones para el tratamiento de las leucemias, con resultados satisfactorios; la acción que aquellas producen sobre las celulas neoplásticas se ha estudiado detenidamente, observándose anivel de los cromosomas fragmentación y desintegración, con la consiguiente muerte celular.

Dos formas se pueden usar para dicho tratamiento:

- a.- Mediante la aplicación directa de rayos X al bazo,
- b.- Por el uso de elementos radiactivos.

a.- Radioterapia al Bazo:

Se considera que el tratamiento más efectivo de la leucemia meiloide cronica es la radioterapia esplenica, con dosis pequeñas de 50-75 rads. en días alternos, hasta una dosis total de 500-700 R.

b.- Uso de elementos radiactivos:

Muchos radioisotopos se han utilizado pra tal fin, siendo el más adecuado el Fosforo radioactivo (32) que tiene la particularidad de unirse a las nucleoprotei-

nas a nivel hepático, esplénico y de la medula osea, produciendo la consiguiente inhibición de la reproducción celular. Produce radiaciones Beta y su vida media es de 14 días. Se utiliza a una dosis de 4 a 6 Millicuries por vía oral o parenteral en una sola dosis, pudiéndose repetir a las 6 u 8 semanas de acuerdo con la respuesta clínica. Se ha observado que el mayor número de mieloptisis ocurre con la administración de dicho radioelemento.

MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo está basado en el análisis de 25 casos de leucemia mieloide crónica tratados con radioterapia exclusivamente, en el Hospital Roosevelt y el Instituto de Cancerología de esta ciudad, abarcando todos los enfermos vistos en estas instituciones a partir del año de 1958 hasta nuestros días. En el mismo no se hizo distinción entre raza, edad y tiempo de evolución de la enfermedad. A la vez se contemplan algunos casos que ya habían sido tratados con quimioterápicos previamente.

Tecnica de Radioterapia:

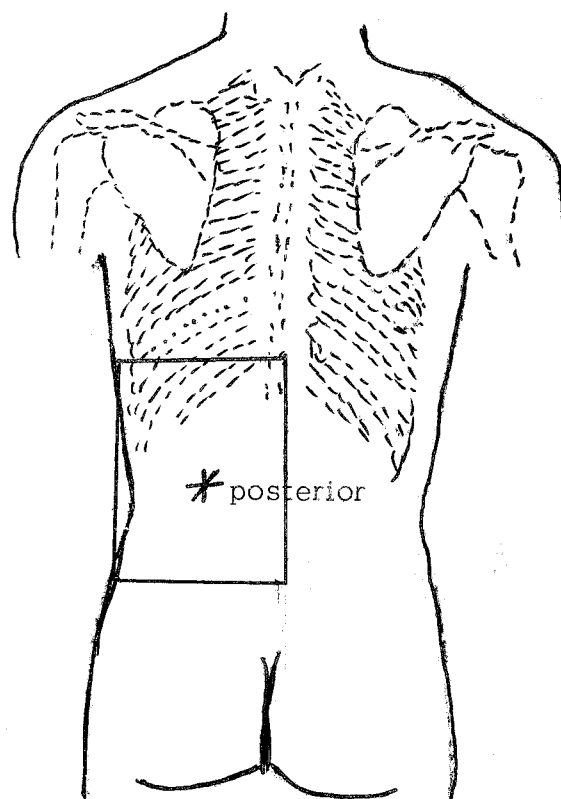
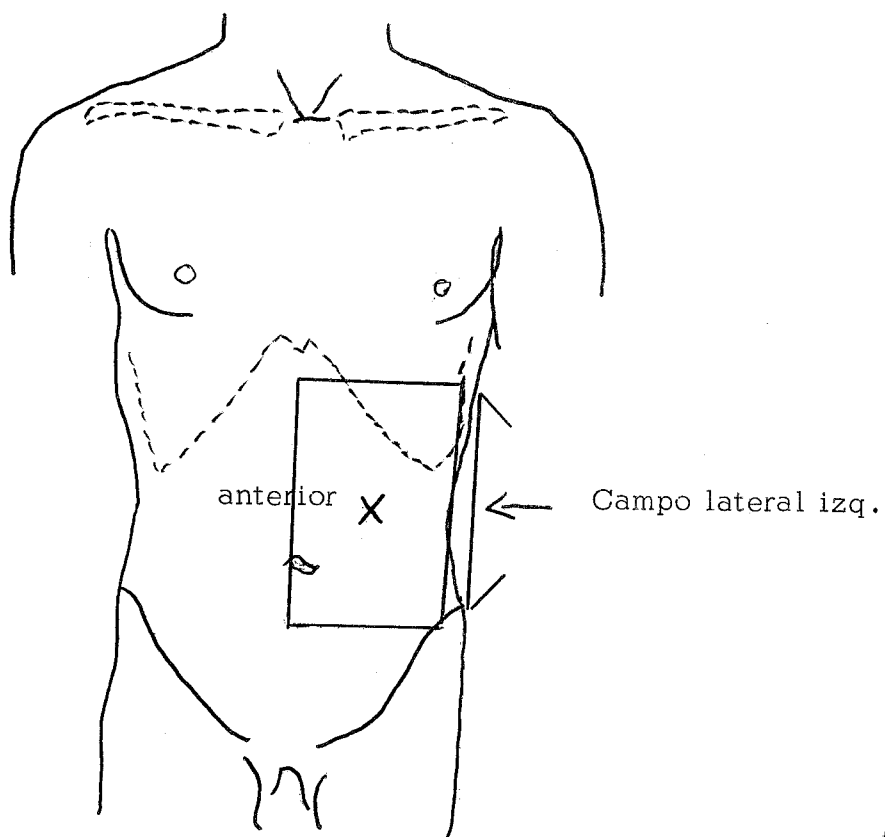
De acuerdo al tamaño del bazo se escogen los campos de irradiación; por lo general al inicio hay esplenomegalia grado VI-V, necesitandose campos de 15 por 20 cms. de tamaño. Se usan tres puertas de entrada sobre el hipocondrico izquierdo, uno anterior, otro lateral izquierdo y un tercero posterior los tres dirigidos al bazo.

Se usa una radiación profunda con 250 KV, 15 ma., filtración de 1 mm. de cobre y 1 mm. de aluminio. Una distancia foco-piel de 50 cms. y capa hemirreductora de 2 mm. de cobre.

Se escogen tres campos para dar una irradiación mas uniforme a todo el bazo, con una dosis inicial de 50-75 r o rads. en dias alternos. Despues de tres dosis se hace un recuento globular y se considera la reducción de los campos de acuerdo al tamaño del bazo.

Por lo general al llegar a 300 rads (6aplicaciones) los globulos glancos han bajado a mas de la mitad, asi como el tamaño del bazo. Se continua con dosis bajas de radiación y con recuentos globulares alternos. El tratamiento se suspende

cuando los globulos blancos han llegado a la normalidad (5000).



Tamaño y forma de los campos de irradiación al bazo.

Las dosis totales variaron en cada caso particular, con una oscilación comprendida entre 525 y 1050 roentgens, dependiendo en la mayoría de las veces a la respuesta terapeutica.

Duración de la Terapia:

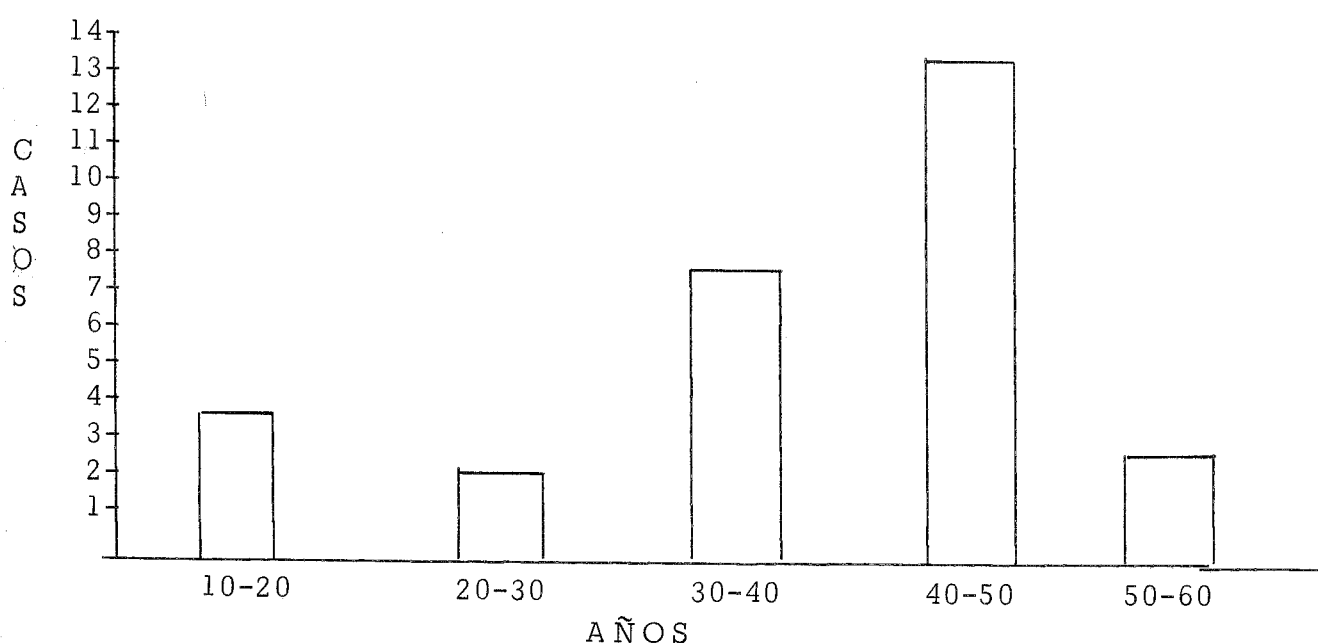
Se utilizo un promedio de 25.4 días para el tratamiento completo en días alternos y hábiles de la semana.

Clase de Pacientes:

Debido a las malas condiciones que presentaban los pacientes cuando fueron vistos por primera vez, necesitaron tratamiento hospitalario por corto tiempo, en el que se incluyó transfusiones, dieta adecuada, etc. Cuando los síntomas hubieron remitido, continuaron su radioterapia en forma ambulatoria.

Edad de los Pacientes:

Se dió tratamiento a enfermos desde la edad de 11 años hasta 60 años, distribuyendose la frecuencia según las décadas en la siguiente forma:



RESULTADOS

Todos los pacientes principiaron el tratamiento en la fase sintomática de la enfermedad, con exámenes hematológicos completamente anormales y condiciones físicas precarias. Esplenomegalia marcada, que ocupaba en la mayoría de los casos hasta la mitad del contenido del abdomen. Durante el curso del tratamiento se realizaron controles de sangre frecuentemente y se anotó con cuidado las características de la evolución en cada paciente. Cuando así lo ameritaba cada caso por separado, se ayudo con tratamiento de sosten, (transfusiones, etc.)

Procedencia de los enfermos estudiados:

Todos los pacientes fueron de nacionalidad guatemalteca, excepto uno que era natural de Copan, Honduras, con residencia en esta ciudad. La mayoría de los casos nacieron y establecieron su residencia en la zona sur-oriental de la república. Región montañosa, entre los 500 y 1000 metros sobre el nivel del mar, en donde predomina la mala vivienda, el acinamiento de personas y animales, la falta de atención médica y las condiciones ambientales insalubres.

He aquí los departamentos de Guatemala mas afectados:

Depto de Guatemala.	8 enfermos
" " Escuintla.....	4 "
" " Santa Rosa.....	3 "
" " Jalapa	3 "
" " Zacapa.....	2 "
" " Quetzaltenango.....	2 "

Depto de San Marcos2 enfermos
 " " El Progreso.....1 enfermo
 " " Solola.....1 "
 Copan Honduras.....1 "

Es significativo el hecho que los pacientes originarios del altiplano guatemalteco (Quetzaltenango, San Marcos y Solola) radicaron la mayor parte de su vida en los departamentos de Guatemala, Santa Rosa y Escuintla. Es explicable también que el departamento de Guatemala posea mas número de casos por la crecida cantidad de habitantes que tiene, en relación con los demás departamentos y además por el fenómeno de la inmigración citadina, tan frecuente en nuestro medio.

Esta simple circunstancia sugiere la posible influencia del medio ambiente en el desarrollo de la leucemia, ejercido por la presencia de incitantes fisicos, químicos o biológicos, (radiaciones, virus, etc.).

Si seguimos analizando las características ambientales de la zona geográfica descrita, observamos que en la misma hay mas tendencia a la industrialización y mecanización, que en el resto de la república, factores que bien pueden cambiar la formula ambiental.

Respuesta al tratamiento:

Antes de someter a los 25 pacientes a la irradiación, todos presentaban agrandamiento del bazo, de características irregulares, consistencia dura, delineable facilmente,. Los globulos blancos en cifras que oscilaron entre 300000 y 500000, con mas de 4% de mieloblastos, aumento notable de los metapro y mielocitos, la hemoglobina siempre inferior a 7 grs,; las plaquetas en el

mayor número de los casos en cantidad normal. Por lo demás las condiciones físicas de los pacientes anotaban cronicidad en el proceso.

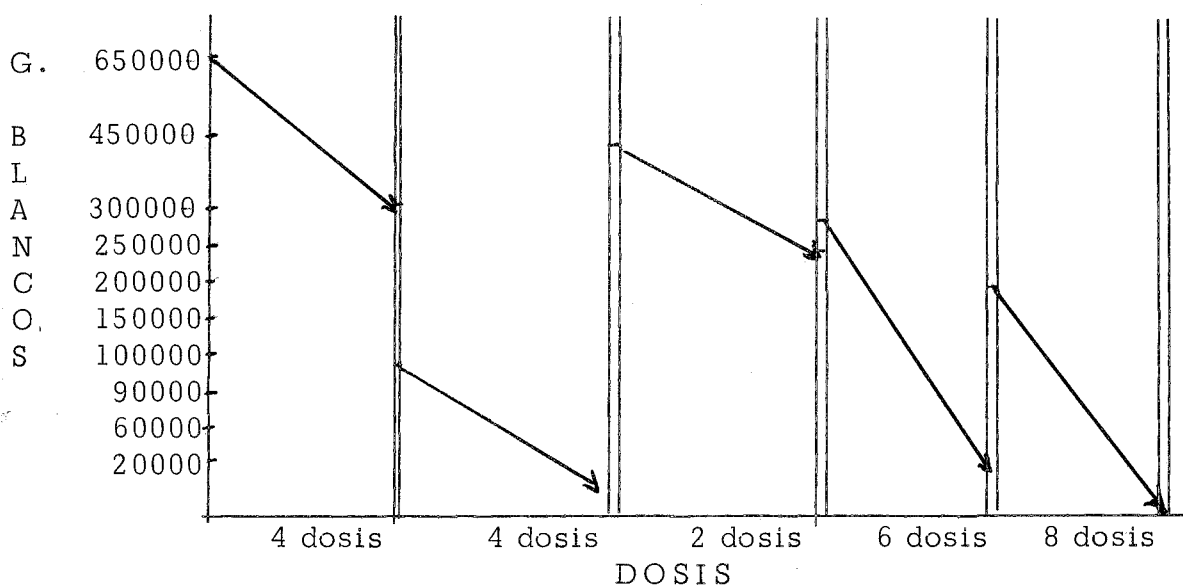
A tres pacientes se les instituyó tratamiento con Busulfan varios años antes, con respuesta satisfactoria, aunque con dificultades en cuanto a la periodicidad en su administración y remisión en tiempo mas largo. Otros alquilantes polifuncionales fueron usados con mas irregularidad, sin resultados favorables.

De todos los casos estudiados, 17 enfermos recibieron tratamiento completo, observándose mejoría del estado general, con desaparición de la anorexia y el decaimiento, se tornaron mas activos y con deseos de trabajar. El bazo disminuyó de tamaño, haciéndose no palpable al igual que el hígado y los ganglios cervicales y axilares. El cuadro hematológico evidenció remisión notoria de la formula diferencial a lo normal, bajo el número de formas inmaduras existentes, apreciando elementos formes maduros. La hemoglobina subió a valores por encima de 12 grs. En los pacientes con plaquetas bajas se obtuvo normalización de las mismas. Muchos enfermos despues del tratamiento regresaron a sus labores habituales, aun a trabajos donde se necesita mayor acción. (Vgr. Agricultura).

En ninguno de los pacientes de este grupo se obtuvo reacciones cutáneas postirradiación, ni efectos colaterales sistémicos.

Cinco pacientes iniciaron el primer curso del tratamiento, sin completarlo despues de haber recibido más de la mitad del mismo y en los que ya se advertia mejoría de los sintomas y signos; desafortunadamente estos pacientes rehusaron ser vistos mas en consulta, por lo que se perdieron de vista.

El siguiente cuadro muestra la mejoría obtenida por estos pacientes con tan solo la mitad del curso terapéutico:



Un caso de la serie de pacientes presentados, respondió discretamente a la radioterapia después de haber recibido 700r. en 4 semanas, (días alternos). Persistió la esplenomegalia y las cifras de leucocitos no descendieron de 14,000 con una fórmula diferencial también sin regresión, los síntomas y si nos variaron escasamente.

Aunque la médula osea en este paciente fué categórica de Leucemia mieloide crónica, la posibilidad de ser una forma atípica de uno de los trastornos mieloproliferativos crónicos es sugestiva. Se dió después de la radioterapia Busulfan a dosis recomendadas, sin obtener igualmente respuesta. No se hizo estudios diagnósticos especiales para confirmar la suposición anterior.

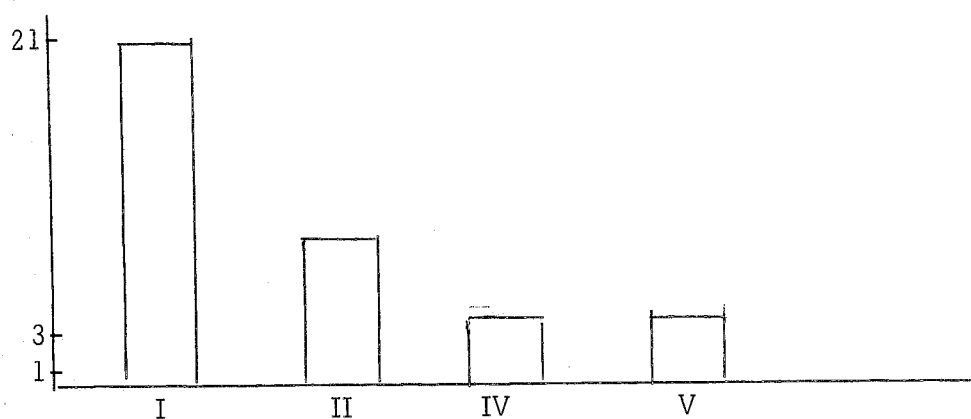
Finalmente dos casos de la serie que fallecieron por el mismo proceso leucémico después de haber recibido radioterapia esplenica. Uno de estos pacientes presento como etapa final una reacción blástica aguda (41% de blastos) dos meses después de habersele dado la última dosis de radioterapia del primer curso. Lo contrario ocurrió con el otro paciente, que falleció después de haber recibido 5 cursos consecutivos y quien sencillamente no respondió al final, sin encontrarse reacción blástica aguda.

En resumen podemos decir que el mayor número de casos presentados recibió tratamiento completo de radioterapia, en los que se observaron los cambios de regresión correspondientes, como se puede ver en el siguiente cuadro sinóptico:

Pacientes que recibieron tratamiento completo.	17	(68%)
Pacientes que no recibieron tratamiento completo. . . .	5	(20%)
Pacientes que fallecieron después de haberse dado radioterapia esplénica (leucemia per-se) .. .	2	(8%)
Pacientes que NO respondieron al tratamiento	1	(4%)
TOTAL .. .	25	

Cantidad de cursos terapeuticos administrados a cada paciente:

El presente trabajo abarca relativamente poco tiempo, por lo que la mayoría de los casos se han visto en los últimos dos años, período en el cual se les ha administrado un curso. Sin embargo contamos con otro número de pacientes a quienes se les ha dado mas de un curso terapéutico. En la siguiente grafica se puede notar el número de cursos administrados a los pacientes del presente analisis.



RESPUESTA LEUCOCITARIA Y DE LA HEMOGLOBINA EN PACIENTES CON UN SOLO CURSO

1.-	G.B:	14270	5200				
	Hb.:	6.3	9.8	Sept. 27	1964	675 bR	J. Ch. C
	Bazo:	G.IV	G.I.	Oct. 27			#110698 (HR)
	Ganglios:						
2.-	G.B.:	800000	6750				
	Hb.	4 gms.	6 gms.	3 mayo	1965	750R	F.M.O
	Bazo:	G.III	G.I	27 junio			#18053
	Ganblios						
3.-	G.B.	150.000	6300	2 junio	1966	675 R	J.M. G
	Hb.:	6	11.5	10 jul.			#18286
	Bazo:	G.IV	G.I				
	Ganglios:						
4.-	G. B.:	200.00	7500	21 oct.	1966	750 R	V. C.
	Hb.:	?	?	18 nov.			#18375
	Bazo:	G.IV	G.I				
	Ganglios:						
5.-	G.B.:	590.00	8400	12 abril	1965	600 R	L.F.C.R.
	Hb.:	6	9,5	5 mayo			15527
	Bazo:	G.IV	G=I				
	Ganglios						
6.-	G.B:	76.000	6100	7 oct.	1966	1050R	I.P.P
	Hb.:	7	9.5				#18347
	Bazo:	G. IV	G. II				
	Ganglios. Ax y Cerv.						
7.-	G.B:	100.000	15200	23 junio	1965	880R	F.M.P
	Hb.:	9.5	13	21 julio			#18452
	Bazo:	G.IV	III				
	Ganglios:						
8.-	G.B:	550.000	6400	28 oct.	1965	750R	F.C.P
	Hb.:	--	--	9 nov.			#16640
	Bazo:	G.III	G.I				
	Ganglios:						
9.-	G.B:	300.000	5000	29 julio	1966	600R	D.R.J.O
	Hb.:	12	11	23 agosto			#18682
	Bazo:	G.III	G.II				
	Ganglios:	ax y cerv.	ax y cerv.				

10.-	G.B:	500.000	6400	(Trans. sangre)			
	Hb.:	3.8	7.4	29 oct.		825R	F.P.U
	Bazo:	G.IV	G.I	18 nov.			#162616 (HR)
	Ganglios:				1964		
11.-	G.B.:	200.000	6800				
	Hb.:	8	11	10 jun.			
	Bazo:	G.III	G.II	3 jul.	1964	900R.	A. L. G.
	Ganglios:						#15294
12.-	G.B.:	258.000	5500	27 enero	1960	1050r	R.M.Ch.
	Hb.:	11.5	13	10 feb.			6011
	Bazo:	G.IV	G.II				
	-						

RESPUESTA LEUCOSITARIA Y DE Hb. DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON DOS CURSOS TERAPEUTICOS°

1.- I curso: C. P. H. #13954

G.B:	453.000	22.50			
Hb.:	7.9	11	20 julio	1964	600R
Bazo:	G.IV	G.L	12 agost		
Ganglios:	Cerv. Ing.	persistieron			

II Curso:

G.B:	950.000	9100			
Hb.:	11	8	18 enero		
Bazo:	G.III	G.II	28 feb.	1966	750R
Ganglio:	Cerv ing.	persistieron			

2.- I Curso: C.M. v. de B #13831

G.B:	85000	9800			
Hb.:	8.5.	13	25 jun.		
Bazo:	G.III	G.I	6 agosto	1964	825R
Ganglio:	neg.	neg.			

II Curso:

G. B.:	25000	5500			
Hb.	12	12	24 enero		
Bazo:	G.III	G. I	11 feb.	1966	675R.
Ganglios:	ng.				

3.- I Curso: R.P.R. # 14857

G.B.	125000	8500			
Hb.	10	11	21 Dic.	1964	825 R.
Bazo:	G.II	G.I	22 enero	1965	
Gang.:	Neg.	Neg.			

II Curso:

G.B.	50.000	25000			
Hb.	12	11	4 feb.		
Bazo:	G.IV	G.II	4 marzo	1966	580 R.
Gang.:	Neg.				

RESPUESTA LEUCOCITARIA DE UN PACIENTE CON CUATRO CURSOS TERAPEUTICOS:

I Curso: R.L.R. # 12186

G.B.	335.000	9500			
Hb.	7.2	11	sept. 6	1963	650R.
Bazo:	G.IV	G.I	Oct. 10		
Ganglios:	---				

II Curso:

G.B.	225.000	6000			
Hb.	12	13	marzo 13	1964	700 R.
Bazo:	G.III	G.I	abril 10		
Ganglios:	--	--			

III Curso:

G.B.	25.000	4000			
Hb.	11	9.5	oct. 5	1964	450 R.
Bazo:	G.IV	G.I	Nov. 5		
Ganglios:	--	--			

IV Curso:

G.B.	215000	4000			
Hb.	4.	6	agost. 16	1965	750 R.
Bazo:	G.III	G.I	sept. 17		
Ganglios:	--	--			

RESPUESTA LEUCOCITARIA Y DE Hb. DE UN PACIENTE QUE RECIBIO 5 CURSOS TERAPEUTICOS:

I Curso: M.V. E. #3738

G.B:	200.000	50.000	17 jun		
Hb.:	7.5	9.5	2 jul	1960	650R
Bazo:	G.IV	G.II			
Gangl.					

II Curso:

G. B:	350.000	23.000			
Hb.:	12	12	28 sept.	1961	200R
Bazo	G. IV	G.II	23 oct.		
Gang.					

III Curso:

G. B.	190.000	3000			
H.b	13	13	marzo 13	1962	700R
Bazo:	G.III	G.I	Abril 3		
Gang.					

IV Curso:

G.B.	100.000	5400			
Hb.:	12	12.5	abril 2	1964	1000R
Bazo	G.IV	G. I	Junio 25		
Ganglios:					

V Curso:

G. B.	145.000	5000	enero 1	1965	675R.
Hb.	6.5	9	Feb. 22		
Bazo	G. III	G.I			
Gang.					

Aun no tenemos un concepto claro de como interfieren las radiaciones ionizantes en el crecimiento de las celulas leucemicas. Mediante el empleo de tecnicas modernas de microscopia y tinción, se han logrado ver los cambios cromosomicos que se suceden en las celulas expuestas a radiaciones, así como en presencia de otros citotoxicos, Durante los procesos de división celular los centrosomas o centriolos juegan un papel de importancia en la dirección y planteamiento de los cromosomas, merced a la formación de un huso acromático, en cuya zona ecuatorial se disponen en forma de estrella (estrella madre). que por fisión longitudinal exacta y por virtud de un complejo mecanismo molecular, se obtienen las estrellas hijas que formaran igualmente el nucleo de la nueva célula.

Durante la exposición a los agentes estimulantes citados, se observan cambios a nivel de los cromosomas, consistentes en fragmentaciones anormales, fisuras, apelsonamientos, etc., que hacen incompatible la vida celular. Se cree que se produce una destrucción del ADN, con la consiguiente disminución del quantum cromosomico. (22). Estudios experimentales han comprobado que cuando una celula neoplasica se pone en contacto con un citotoxico, del tipo de los alquilantes polifuncionales, se produce una esterificación del ADN, produciendo su liberación del cromosoma.

Como se expuso en parrafos anteriores para el tratamiento de la leucemia mieloide cronica disponemos de 2 procedimientos, las radiaciones y los quimioterapicos. Con la aplicación de las radiaciones al bazo, se logra remisión del cuadro clinico y hematológico en mas corto tiempo, permitiendo despues una vida normal y casi sin limitaciones, por periodos largos de tiempo.

Es indudable que una de las drogas mas especificas para la leucemia mieloide cronica es el Busulfan, con propiedades tan peculiares que actuan como mielotoxico a nivel de la serie granulocitica, sin alterar otras estructuras y mecanismos locales. Tocantins, et al (22) en un estudio de 53 casos tratados con 2 a 6 mgres de Busulfan diariamente, reporta una respuesta favorable en un 50-60%, sin embargo analiza un buen número de complicaciones resultantes del mismo tratamiento y en algunos casos graves, tales como trombocitopenia, anemia aplastica, etc. Agrega despues que el Myleran es capaz de desencadenar una reacción blastica aguda de significado fatal. (9)

Señalamos en forma concreta que el tratamiento mas adecuado para la leucemia mieloide cronica es la radioterapia al bazo, con pequeñas cantidades de radiación. He aqui las razones en favor de dicho tratamiento.

- A) Es mucho mas corto en tiempo, pues solo se necesitan 25 días como termino medio para lograr una remisión.
- B) No produce ninguna reacción colateral
- C) Es un procedimiento indoloro, practico, que no necesita la ingesta constante de medicamentos.
- D) Tan solo requiere pocos minutos en sesiones de dias alternos y habiles de trabajo.
- E) Crea en el paciente seguridad y confianza, que lo hacen orientarse hacia una curación a corto plazo, ya que no ve ni siente la fuente de su terapia y nota la reduccion rápida de la masa abdominal, que en la mayoría de las veces fue el motivo de su consulta hospitalaria.
- F) Permite al paciente mantenerse en mas contacto con su medico, quien le soluciona cualquier problema relativo a su enfermedad.

RESUMEN Y RECOMENDACIONES

- 1.- Sustentamos en el presente trabajo que el tratamiento de elección para la leucemia mieloide crónica es la radioterapia al bazo, con dosis mínimas de radiación y en días alternos, por ser efectivos, inocuo y adaptarse bien a nuestras condiciones hospitalarias.
- 2.- Antes de ser sometidos a irradiación todos los pacientes presentaban signos y síntomas claros, así como estudios de frotos de sangre periférica y médula ósea completamente anormales. Después de la exposición a los rayos X del bazo se noto mejoría sorprendente, desapareció la esplenomegalia, reapareció la actividad y las condiciones generales se hicieron cada vez mas saludables, regresando un gran número de enfermos a sus ocupaciones habituales.
- 3.- Los glóbulos blancos descendieron de valores altos como 300000 y 500000, hasta 5 o 4000, con la consiguiente disminución de las formas inmaduras de la sangre periférica, los valores de la hemoglobina ascendieron a lo normal.
- 4.- Se necesitó un promedio de 25.4 días para completar el tratamiento.
- 5.- La edad de los enfermos estudiados comprendió desde los 11 a los 60 años, observándose mayor número de casos en la década de los 40 a 50 años (48 % de los casos) y con menor frecuencia entre los 20 y los 30 años (7.7 % de los casos).
- 6.- Se han observado cambios en la estructura cromosómica de los pacientes con leucemia y especialmente en lo que se refiere a la forma granulocítica crónica, donde se ha encontrado el cromosoma Philadelphia -

que es una estructura anormal y específica para este tipo de leucemia.

7.- Todos los pacientes estudiados nacieron o radicaron por largo tiempo en la zona sur-oriental de la república de Guatemala.

8.- Únicamente un sólo caso presentó reacción blástica aguda, después de haberse tratado con radioterapia al bazo.

9.- Por tratarse de un procedimiento que se ha aplicado en los últimos años en Guatemala, contamos con pacientes que solo han tenido un curso terapeutico, sin embargo presentamos un 3.10 % de enfermos que han recibido hasta 5 cursos con promedio de tiempo de 1 año de intervalo.

B I B L I O G R A F I A

- Ben-Zev, D., S.C. Swatre and I.A. Friedman: Promyelocytic-myelocytic Leukemia as a terminal manifestation of chronic granulocytic leukemia. *Blood* 27 (6):882-900, jun 1966.
- Brill, A.B., M. Tomonaga and R.M. Heyssel: Leukemia in man following exposure to ionization-radiation. A Summary of findings in Hiroshima and Nagasaki, and comparison with other human experience. *Ann. Int. Med.* 56:590-609, 1962.-
- Burchenal, J.M.: Treatment of the Leukemias. *Seminars Hemat.* 3:122-36, april 1966.-
- Difiore, M.: Diagnóstico histológico. 4a. ed. Buenos Aires, "EL Ateneo", 1959. pp.803-17.-
- Guatemala. Hospital Roosevelt. Archivos Médicos; 1962-66.-
- Guatemala. Instituto de Cancerología. Archivos Médicos; 1959-66.-
- Hadow, A. and G.M. Timmis: Myleran in chronic myeloid leukemia. Chemical constitution and biological action. *Lancet* 1:297, 1953.-
- Horsfall, F.L.Jr.: Concepto unificador del origen del cáncer. *Clin. Med. de Norteamérica.* Mayo 1966. pp.869-874.-
- Krakoff, I.H.Jr.: Tratamiento de los trastornos mieloproliferativos crónicos. *Clin. Med. de Norteamérica.* Mayo 1966. pp.803-17.-
- Law, L.W.: The phenomena of resistance and dependence in leukemia cells. *En: Cyba foundation symposium on Leukemia research.* London, J.& Churchill. 1954. p.105.-
- Lawrence, J.S.: Irradiation leukemogenesis. *J.A.M.A.* 190:1049-54, 1954.
- Maloney, W.C.: Leukemia and exposure of X-rays. A report of 6 cases. *Blood* 14:1137-42, Oct:1959.-
- Maurice, P.A.: Treatment of chronic myeloid leukemia by exclusive irradiation of the Spleen. Experimental study of the remote radiological effects. *Oncología. (Basel)* 16:208-9, 1963. (Fr.).-
- Miles, Ch.P.: Alteraciones cromosómicas en el cáncer. *Clin. Me. de Norteamérica.* Mayo 1966. pp.875-84.-
- Murray, R.P., P. Heckel and L. Hempelman: Leukemia in children exposed to ionization-radiation. *New Eng. J. Med.* 261:5859-65, 17 set. 1959.
- Myelofibrosis secondary to Policitemia Vera. (Case 46, Clinico-pathological conference). *Germ. Med. Mth.* 10 (1): 1032-39, Jan. 1965.

- Newall, J.: Splenic irradiation. Clin. Radiol. 14:20-7, jan. 1963 .-
- Rawley, J.D., R.K. Baidel and L.O. Jacobson: Chromosome studies in pre-leukemia. Blood 27 (6): 782-800, june 1966.-
- Spriggs, A.I., M.M. Budington and C.M. Clarke: Chromosome in human cancer cells. Brit. J.M. 2:1431-35, 1962.-
- Sturgis, C.C.: Leucemias. En: Cecil, R.L. y R.F. Loeb: Medicina Interna. 10a ed. México, Ed. Interamericana, 1962. pp. 1096-1108.-
- Wasserman, R.L. y H.S. Gilbert: Tratamiento de la Policitemia Vera. Clin. Med. de norteamérica. Nov. 1966. pp. 1501-17.
- Wilkinson, R.L. y L. Turner: Quimioterapia de la leucemia mieloide crónica con especial referencia al Myleran. En: Tocantins, L.M.: Progresos en Hematología. Barcelona, Editorial Científico-Médica, 1961. pp. 245-59.-

Vo. Bo.



Ruth de Amaya
 Ruth de Amaya,
 Bibliotecaria.