

## Esplenectomía en leucemia granulocítica crónica

AGUSTÍN AVILÉS-MIRANDA  
RAÚL AMBRIZ-FERNÁNDEZ  
ARMANDO SINCO-ANGELES  
NAPOLEÓN GRANADOS-FREYRE y  
JAVIER PIZZUTO \*

---

*Se presenta la experiencia obtenida en 39 pacientes con leucemia granulocítica crónica que fueron esplenectomizados durante la fase crónica del padecimiento, comparados con un grupo de 33 pacientes de características clínicas similares pero que no fueron esplenectomizados. El grupo de pacientes sometidos a esplenectomía tuvo una supervivencia significativamente más prolongada, menor número de complicaciones durante la transformación blástica y una calidad de la vida mejor, que los pacientes no esplenectomizados.*

---

CLAVES: Leucemia granulocítica crónica, esplenectomía, supervivencia.

Recibido: 2 de julio de 1982.

Aceptado: 23 de noviembre de 1982.

\* Académico numerario.

Todos los autores. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

La esplenectomía como parte del tratamiento de la leucemia granulocítica crónica (LGC) es un procedimiento que no ha sido completamente aceptado. En primer lugar, debido a que inicialmente las complicaciones eran altas, en algunos casos mortales;<sup>1</sup> y en segundo, por que las indicaciones no eran precisas.<sup>2,3</sup> Con el advenimiento de tratamientos adecuados en pacientes con alto riesgo quirúrgico, la esplenectomía ya puede ser efectuada sin riesgos excesivos.<sup>4</sup> Sin embargo las indicaciones de la esplenectomía en la LGC, aun no están bien definidas; se la ha realizado para el control de dolor, anemia y trombocitopenia;<sup>3-6</sup> en

Cuadro 1. Características clínicas de pacientes con leucemia granulocítica crónica.

	Pacientes con esplenectomía	Pacientes sin esplenectomía
Número	39	33
Edad en años (Promedio)	27-61(41)	21-65(39)
Sexo (masculino/femenino)	27/12	21/12
Esplenomegalia (Promedio)*	12 cm	10 cm
Concentración inicial de hemoglobina (g/l)	108	96
Leucocitos (Promedio)	125 a 685·10 <sup>9</sup> /l (253·10 <sup>9</sup> /l)	110 a 578·10 <sup>9</sup> /l (285·10 <sup>9</sup> /l)
Cromosoma Philadelphia	39	33
Otras anomalías cromosómicas	3	1
Estadio pronóstico inicial**		
I	0	1
II	26	25
III	13	7
Dosis de busulfán (Promedio)	6 800 mg	9 100 mg

\* Centímetros por abajo del borde costal.

\*\* De acuerdo con la clasificación pronóstica de Tura y col.<sup>19</sup>

la fase de transformación blástica (TB);<sup>7</sup> como parte de esquemas de tratamiento con intento curativo;<sup>8-10</sup> y también en la fase crónica de la LGC, con el objeto de mejorar la calidad y duración de la supervivencia.<sup>11-13</sup> Se explica así que los resultados obtenidos sean tan diferentes: mientras que en algunos estudios se comunican efectos benéficos de la esplenectomía,<sup>1,3,11-13</sup> en otros los resultados han sido adversos<sup>5,6</sup> o bien no se ha modificado la evolución natural del padecimiento.<sup>7,9</sup> Tales discrepancias obedecen quizás a la falta de testigos, o sea pacientes con características clínicas similares pero no esplenectomizados; más bien se ha realizado la confrontación de resultados con grupos históricos; con características clínicas diversas.

El propósito de este trabajo es informar de un grupo de pacientes con LGC esplenectomizados en la fase crónica del padecimiento en un intento de modificar el curso natural de la enfermedad y comparar los resultados con los observados en un grupo de pacientes con características similares pero que no fueron esplenectomizados.

### Material y métodos

En el Servicio de Hematología del Hospital General del Centro Médico Nacional, entre los años 1965 y 1981 fueron diagnosticados 72 pacientes con LGC, de acuerdo con los criterios clínicos y de laboratorio habituales, incluyendo la presencia del cromosoma Philadelphia.<sup>14</sup> Todos los pacientes en quienes no pudo demostrarse este cromosoma fueron excluidos de la presente revisión.

De los 72 casos, 39 fueron sometidos a esplenectomía y 33 no; sus características clínicas se presentan en el cuadro 1.

En todos los casos, una vez establecido el diagnóstico de LGC, el tratamiento inicial consistió en la administración de busulfán,<sup>14</sup> hasta alcanzar remisión parcial del padecimiento. Esta vez definida como la desaparición de la esplenomegalia así como normalización de la cuenta leucocitaria y de la fosfatasa alcalina de los neutrófilos.<sup>15</sup> En ese momento se separó a los pacientes en dos grupos; en uno de ellos, previa aceptación del paciente, se efectuó la esplenectomía, lo que aconteció 3 a 60 meses después del diagnóstico (11 meses como promedio); en siete casos se efectuó además biopsia hepática; el otro grupo de pacientes fue tratado de acuerdo con la evolución del padecimiento.

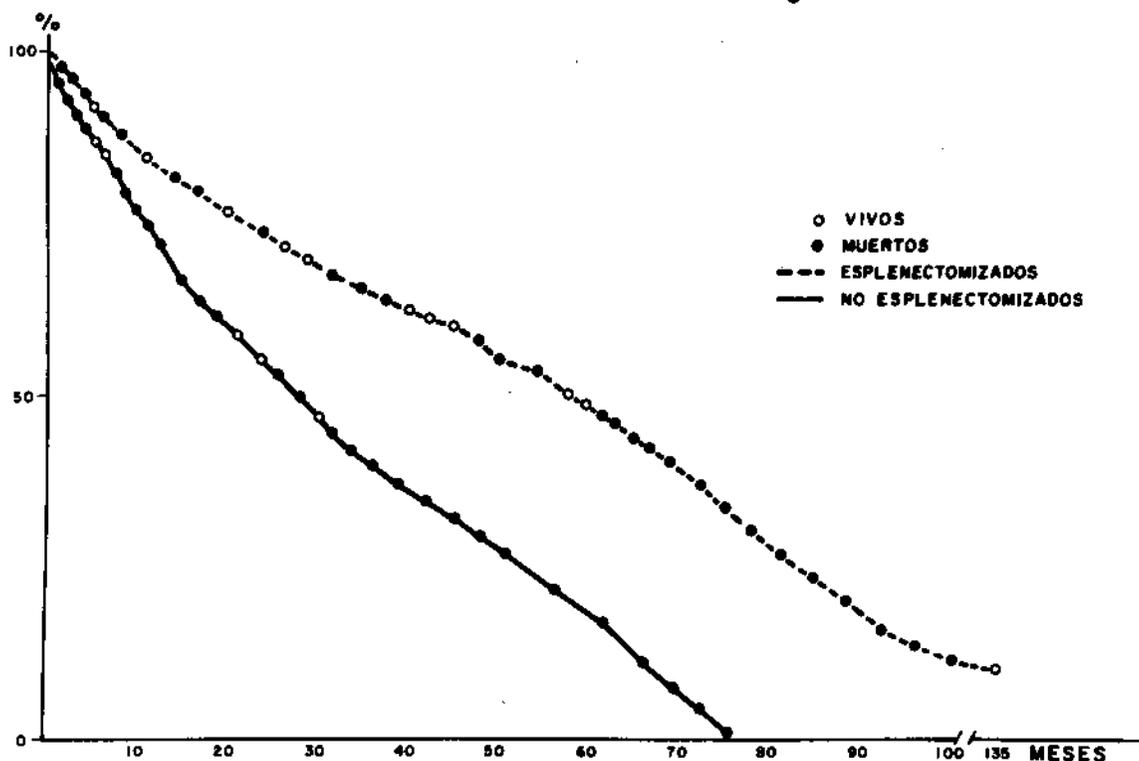
En todos los casos se efectuó revisión de la pieza quirúrgica, con el fin de determinar la presencia de infiltración leucémica del bazo.<sup>16</sup> Después de la esplenectomía, el tratamiento se continuó con busulfán administrado de manera intermitente cuando existieran datos de actividad leucémica. Las dosis totales de busulfán que recibieron ambos grupos de pacientes constan en el cuadro 1. Esta forma de tratamiento se continuó hasta la aparición de transformación blástica, momento en el que se inició quimioterapia combinada.<sup>14</sup>

Para la clasificación pronóstica de los casos, de entre los varios esquemas propuestos,<sup>17,18</sup> se utilizó la de Tura y col.,<sup>19</sup> por ser la que mejor define los factores pronósticos en LGC. Asimismo se analizaron las complicaciones, requerimientos

Cuadro 2. Evolución clínica en pacientes con leucemia granulocítica crónica.

	Núm. pacientes	
	Esplenectomizados	No esplenectomizados
Supervivencia (mediana)	50.5 meses	31 meses
Pacientes vivos	11	5
Transformación blástica (TB)	26	28
Duración de la supervivencia cuando hay TB	3 meses	2.5 meses
Muertes por trombosis	2	0

Fig. 1. Tasa de supervivencia de pacientes con leucemia granulocítica crónica.



transfusionales y supervivencia de los pacientes en TB.

### Resultados

En los pacientes esplenectomizados la mediana de la supervivencia fue de 50.5 meses (cuadro 2), significativamente mayor ( $P < 0.01$ ) que la que se observó en los pacientes no esplenectomizados, la que fue de 31 meses (fig. 1).

El peso del bazo varió entre 95 y 750 g, con promedio de 310 g, dato que no mostró relación con la duración de la supervivencia. En 13 casos hubo

datos de infiltración leucémica esplénica;<sup>16</sup> en otros nueve se observó una cantidad anormalmente alta de eosinófilos en el tejido esplénico, pero sin otros datos fehacientes de infiltración por lo que fueron catalogados como negativos. En los 17 casos restantes sólo se encontró congestión pasiva. Es decir, en 26 pacientes estuvo ausente la infiltración leucémica en el bazo.<sup>16</sup> Tampoco la hubo en los siete casos en los que se efectuó biopsia hepática.

En los trece casos con infiltración leucémica del bazo, la mediana de la supervivencia fue de 32 meses, en tanto que esta fue de 69 meses en los pacientes sin infiltración esplénica. En los nueve

Cuadro 3. Curso clínico de pacientes con leucemia granulocítica crónica durante la transformación blástica.

Complicación	Núm. pacientes	
	Esplenectomizados	No esplenectomizados
Plaquetopenia menor de $20 \cdot 10^9/l$	6	15
Anemia menor de 70 g/l	11	23
Dolor en área esplénica		11
Transfusiones		
Paquete globular (promedio)	2-68 (12)	3-95 (33)
Plasma rico en plaquetas (promedio)	5-18 ( 8)	11-40 (25)
Causa de muerte		
Infección	18	20
Hemorragia	8	8

pacientes en quienes se encontró eosinofilia la supervivencia fue de 65 meses.

Las complicaciones quirúrgicas fueron dos casos de absceso subfrénico, dos con neumonía basal izquierda y uno con tromboembolia pulmonar; todos se resolvieron en forma satisfactoria con los tratamientos instituidos.

La aparición de TB fue diferente en ambos grupos, ya que si se toma como base el tiempo de once meses después del diagnóstico, que representa el lapso promedio en que se llevó al cabo la esplenectomía, la TB fue más temprana en los pacientes no esplenectomizados (18 meses como promedio), en tanto que en los pacientes esplenectomizados se presentó hasta 37 meses después, como promedio. Asimismo las complicaciones fueron más frecuentes y más graves en los pacientes no esplenectomizados (cuadro 3).

#### Comentario

Durante su fase crónica, la LGC es un padecimiento fácilmente controlable con el uso de diversas drogas, con las que se obtiene la desaparición de los síntomas y la normalización de las alteraciones de laboratorio.<sup>24</sup> Pero después de un lapso variable, generalmente de 36 meses, el padecimiento se hace más agresivo, indistinguible, en su curso clínico, de una leucemia aguda, y además se caracteriza entonces por falta de respuesta al tratamiento.

Es pues en la fase crónica que se deben intentar otros tratamientos encaminados, no sólo al control pasajero de la enfermedad, sino a su duración;<sup>8-10</sup> la desaparición del cromosoma Philadelphia es un indicador aceptado de éxito.<sup>9</sup>

La esplenectomía es uno de los procedimientos que se han efectuado en la fase crónica a fin de reducir la masa tumoral y por ello disminuir la dosis de los citotóxicos necesarios para eliminar la clona anormal.<sup>8-10</sup> También se ha especulado que la esplenectomía, además, elimina las clonas

anormales que en el bazo quedan al abrigo de los citotóxicos y que son las causantes de la TB, ya que se ha demostrado que esta se puede iniciar en sitios extramedulares y posteriormente en la médula ósea.<sup>20-24</sup> Se ha planteado la hipótesis de que las clonas anormales mutan más rápidamente en el bazo<sup>21,28</sup> y en otros sitios extramedulares;<sup>24</sup> por lo tanto, la extirpación quirúrgica del bazo se esperaría fuera útil por eliminar parte de esas clonas y retardar la aparición de la TB.<sup>11</sup>

Sin embargo los resultados de la esplenectomía y la quimioterapia combinada, aunque prometedores, no han podido cambiar de manera significativa la supervivencia promedio (52 meses en esos estudios) ni prevenir la aparición de la TB.<sup>8,9</sup> En el presente estudio, con el empleo de la esplenectomía sola, se ha obtenido una supervivencia similar a la de los esquemas agresivos y con mínimas complicaciones (cuadro 2), lo que contrasta con aquellas series en que las complicaciones, además de ser múltiples, frecuentemente son mortales.<sup>9</sup> Por otra parte la calidad de la vida en los pacientes sometidos a esplenectomía es excelente, ya que en su mayoría pueden vivir en forma casi normal.

Si bien la esplenectomía, no evita la aparición de la TB, sí se le pueden atribuir varios efectos favorables, como: a) Retardo en la instalación de la TB; b) Supresión de las complicaciones que la acompañan; c) Reducción en la necesidad de quimioterapia en la fase crónica de la enfermedad y por lo tanto, disminución de las posibles complicaciones de este tipo de tratamiento.

#### REFERENCIAS

1. McBride, C. M. y Hester, J. P.: *Chronic myelogenous leukemia. Management of splenectomy in a high-risk population.* Cancer 39:653, 1977.
2. Wolf, D. J.; Silver, R. T. y Coleman, M.: *Splenectomy in chronic granulocytic leukemia.* Ann. Intern. Med. 89:684, 1978.
3. Canellos, G. P.; Nordland, J. y Carbone, P. P.: *Sple-*

- nectomy for thrombocytopenia in chronic granulocytic leukemia. *Cancer* 29:660, 1972.
4. Gómez, G. A.; Sokal, J. E.; Mittelman, A. y Aungst, C. W.: Splenectomy for palliation of chronic granulocytic leukemia. *Am. J. Med.* 61:14, 1976.
  5. Didolkar, M. S.; Mittelman, A.; Gómez, G. y Ellas, G.: Evaluation of splenectomy in chronic myelogenous leukemia. *Surg. Gynecol. Obstet.* 142:689, 1976.
  6. Bednarek, J. M.; Gabroy, A.; Conroy, J. y Matsumoto, T.: Splenectomy in chronic myelogenous leukemia. *Surg. Gynecol. Obstet.* 143:9, 1976.
  7. Inde, D. C.; Cancellos, G. P.; Schaertz, J. H. y DeVita, V. T.: Splenectomy in the chronic phase of chronic granulocytic leukemia. Effects in 32 patients. *Ann. Intern. Med.* 84:17, 1976.
  8. Brodsky, I.; Fuscaldó, K. E.; Kahn, S. B. y Conroy, J. F.: Myeloproliferative disorders. II. CML: Clonal evolution and its role in management. *Leuk. Res.* 3:379, 1979.
  9. Cunningham, I.; Gee, T.; Dowling, M.; Chaganti, R.; Bailey, R.; Hoffman, S.; Bowden, L.; Turnbull-Knapper, W. y Clarkson, B. D.: Results of treatment of Ph<sup>1</sup> positive chronic myelogenous leukemia with an intensive treatment regimen (L-5 protocol). *Blood* 53:375, 1979.
  10. Goldman, J. M.; Johnson, S. A.; Islam, A.; Catovsky, D. y Galton, D. A.: Haematologic reconstitution after autografting for chronic granulocytic leukaemia in transformation: the influence of previous splenectomy. *Brit. J. Haematol.* 45:223, 1980.
  11. Pizzuto, J.; Rivas, L.; Echeگویén, G. y Morales, M. R.: Esplenectomía precoz como medida terapéutica en los pacientes con leucemia granulocítica crónica. *Sangre* 20: 415, 1975.
  12. Schwarzenberg, L.; Mathé, G.; Pouillart, P.; Weiner, R.; Locour, J.; Genin, J.; Schneider, M.; Devassas, F. D.; Hayai, M.; Amiel, J. L.; Schlumberger, J. R.; Jamin, D. y Rosenfeld, C.: Hidroxiurea, leucopheresis and splenectomy in chronic myeloid leukaemia at the pro-blastic phase. *Brit. Med. J.* 2:700, 1973.
  13. Spiers, A. S. D.; Baikie, A. G.; Galton, D. A. G.; Richards, H. G. H.; Wiltshaw, E.; Goldman, J. M.; Catovsky, D.; Spencer, J. y Peto, R.: Chronic granulocytic leukaemia. Effects of elective splenectomy in the course of the disease. *Brit. Med. J.* 1:175, 1975.
  14. Koefler, H. P.: Chronic granulocytic leukemia. *New Engl. J. Med.* 304:1201, 1981.
  15. Haanen, S.; Hellriegel, K. P. y Machin, D.: EORTC protocol for the treatment of good-risk patients with chronic granulocytic leukemia. *Eur. J. Cancer* 15:803, 1979.
  16. Burke, J. S.: Surgical pathology of the spleen. An approach to the differential diagnosis of splenic lymphomas and leukemia. II. Diseases of the red pulp. *Am. J. Surg. Pathol.* 5:681, 1981.
  17. Schilling, R. F. y Crowley, F.: Prognostic signs in chronic myelocytic leukemia. *Am. J. Hematol.* 7:1, 1979.
  18. Gómez, G. A.; Sokal, J. E. y Walsh, D.: Prognostic features at diagnosis of chronic myelocytic leukemia. *Cancer* 47:2470, 1981.
  19. Tura, S.; Baccarant, M. y Corbelli, G.: Staging of chronic granulocytic leukaemia. *Brit. J. Haematol.* 47:105, 1981.
  20. Kwan, Y. L.; Singh, S.; Vincent, P. C. y Gunz, F. W.: Metamorphosis of chronic granulocytic leukaemia arising in a extramedullary site. *Leuk. Res.* 1:301, 1977.
  21. Mittelman, F.; Brandt, L. y Nilsson, P. G.: Cytogenetic evidence for splenic origin of blastic transformation in chronic granulocytic leukemia. *Scand. J. Haematol.* 13: 87, 1974.
  22. Pedersen, B.: Spleen and relapses in chronic granulocytic leukemia. *Scand. J. Haematol.* 22:369, 1979.
  23. Sjoegren, U. y Brandt, L.: Different composition and mitotic activity in the haemopoietic tissue in bone marrow, spleen, and the liver in chronic myeloid leukaemia. *Acta Haematol.* 55:73, 1976.
  24. Audroy, B.; Bergerat, J. P.; Lang, J. M. y Oberling, F.: Splénectomies au cours des leucémies myéloïdes chroniques avant la transformation aigüe. *Nouv. Presse Med.* 12:2082, 1980.