

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

SERVICIO DE HEMATOLOGIA —

CLASIFICACION PRONOSTICA DE LA LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA

Drs. Juan Manuel Herrera Parga
Residente III de Medicina Interna

Hector Ramirez Zarate
Jefe de Hematologia del INC

Bogotá, Agosto de 1987

11/87

CLASIFICACION PRONOSTICA DE LA LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA

La leucemia linfoide crónica (LLC), es una enfermedad de Linfocitos B, rara vez de T, que se caracteriza por linfocitosis, y generalmente de organomegalias (1), aunque no en forma invariable. Además es una enfermedad causada por la acumulación de linfocitos de larga vida (16) y no por la proliferación anormal de estos. El curso clínico desde el momento del diagnóstico es variable, ya que algunos pacientes fallecen rápidamente después de éste, mientras otros sobreviven varios años en buenas condiciones físicas (26).

Hasta el momento han sido propuestos numerosos sistemas de clasificación pronóstica para la LLC, dentro de los más conocidos se encuentran el de Rai (2), Binet (3), Rozman (4), Baccarani (5), y Laksic (6) entre otros. Todos estos métodos tratan de clasificar, por técnica mas o menos sencillas, a los pacientes con LLC.

Como consideramos, que para que una clasificación pronóstica sea útil, debe ser clínica, sencilla y con la mínima utilización de paraclínicos, en éste trabajo se usaron las clasificaciones de Rai, Binet y Rozman, las cuales consideramos que llenaban los anteriores criterios.

En éstas clasificaciones, tomamos como parametros los hallazgos de adenomegalias y de hepatoesplenomegalia al examen físico, los valores de Hto, Hb, número de plaquetas y linfocitos; los cuales eran determinados en forma periódica.

El tratamiento para pacientes con LLC ha sido siempre un alquilante, preferencialmente el clorambucil (7), acompañado o no de prednisona, y en casos resistentes el esquema COP (8) (27) y otros han usado, la adriamicina (17) en combinación. Como en trabajos anteriores (9), nunca se puede demostrar que haya mejoría en la sobrevida; aunque suponemos que al mejorar las condiciones generales del paciente, habrá menor número de complicaciones y por ende, es razonable pensar que hay una mejor sobrevida.

Aquí revisamos nuestra experiencia con los pacientes de LLC en los últimos 16 años, encontramos que solo la clasifica-

ción de Binet tiene valor pronóstico en sus tres estadios A, B y C, aunque la sobrevida total de nuestros pacientes es muy inferior a lo reportado en la literatura. Además encontramos cuatro pacientes con solo esplenomegalia, y aunque no pudimos realizar estudios de inmunoglobulinas de membrana como lo realizó Dighiero (10), si encontramos que aunque la sobrevida de éstos cuatro pacientes es menor a lo reportado por Dighiero, si es significativamente superior a la de los pacientes de el estadio II de Rai

MATERIAL Y METODOS

Se examinaron 84 casos de LLC en la consulta de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología, desde el 1º de Enero de 1970 hasta el 31 de Marzo de 1987, fecha en que se realizó el corte para la colección de datos.

Sólo 49 de éstos pacientes llenaron totalmente los requisitos para ser incluidos en el estudio. Estos pacientes han sido seguidos por un máximo de 77 meses en la consulta de Hematología, anotando síntomas, adenomegalias al examen físico parámetros paraclínicos como la Hna, número de leucocitos y plaquetas.

Los pacientes eran controlados en el INC y cuando un paciente dejaba de asistir al control, se intentaba comunicación telefónica o escrita con el paciente o con los familiares. Igual intento se realizó en el momento de la colección de los datos. Todo paciente perdido, fue dado por muerto; a causa de la LLC.

Criterios para diagnóstico

En todos los pacientes el diagnóstico fue hecho en base a linfocitosis periférica (mínimo de 4000 mm^3) combinada por infiltración de la médula ósea por linfocitos maduros, en un mínimo del 40% (3).

No se tomó en cuenta el resultado de patología en las adenomegalias, cuando esta se realizó, ya que los hallazgos histológicos, son indiferenciables del linfoma linfocítico bien diferenciado (11) (18). Además se excluyeron los pacientes en los que hubo duda diagnóstica, como en formas leucémicas del linfoma ya anotado (25).

Parámetros de estadio

Básicamente se siguieron los de cada autor, pero en los

de Rai tomamos como linfocitosis diagnóstica $4.000 \times \text{mm}^3$, y no 15.000 ; y la anemia la catalogamos con Hb igual o menor de 10 grm. Los criterios de Binet fueron respetados en su totalidad y en cuanto a la clasificación de Rozman; tomamos la linfocitosis de $40.000 \times \text{mm}^3$, el límite para clasificar riesgo intermedio y bajo. Se hizo entonces la clasificación siguiendo los siguientes parámetros:

Clasificación de Rai (2)

Estadio 0 con linfocitosis inexplicable de $4.000 \times \text{mm}^3$ o mayor. Estadio I, la linfocitosis más adenomegalias. Estadio II, la linfocitosis con hepato y/o esplenomegalia, puede haber o no adenomegalias, Estadio III, linfocitosis con Hna menor de 10 , pudiendo haber o no, adenomegalias y/o esplenomegalia. Estadio IV con trombocitopenia de $100.000 \times \text{mm}^3$ o menor, pudiendo haber o no anemia o megalias.

Clasificación de Binet (3)

Se toman en consideración el número de áreas involucradas, como factor pronóstico, siendo la cervical, la axilar y la inguinal (ya sea uni o bilateralmente), el bazo y el hígado cuentan como una cada uno, así que el número

de áreas aumentadas de tamaño va de 1 a 5. Además se toma en consideración la Hna menor de 10 y las plaquetas menores de $100.000 \times \text{mm}^3$. Así se clasificaron como grupo A los pacientes que tenían menos de 3 áreas comprometidas, los de grupo B los que tenían 3 o más áreas comprometidas y los de grupo C los que tienen anemia o trombocitopenia, sin importar el número de áreas comprometidas.

Clasificación de Rozman (4)

Se tomaron los grupos A y B de Binet y se les añadió como factor pronóstico la linfocitosis mayor de 40.000. Se catalogaron de bajo riesgo los de grupo A y B, con linfocitosis menor de 40.000 y de riesgo intermedio los de linfocitosis mayor de 40.000. Como en la clasificación de Binet se dejó el grupo C de alto riesgo, sin importar el número de linfocitos.

Tratamiento

Solo 5 de los pacientes no recibieron tratamiento, el resto de pacientes recibió algún esquema terapéutico, predominando el uso de la ciclofosfamida sola, o más rara vez en combinación con Vincristina y Prednisona. También se usó el clorambucil en forma intermitente. Desafortunada-

mente a un mismo paciente se le prescribía diferente droga a la ya recibida, por problemas transitorios y frecuentes en la disponibilidad de ésta, en la farmacia de la institución y aún en el comercio.

RESULTADOS

En éstos 49 casos se encontraron 36 hombres y 13 mujeres, en una proporción de 2.7 a 1 y con un promedio de edad de 59.9 años (rango 27-74).

El tiempo de evolución, desde el comienzo de la sintomatología hasta el momento del diagnóstico, fue evaluable en 45 pacientes, siendo de 9.7 meses. Los otros 4 casos eran asintomáticos en el momento del diagnóstico, y éste se hizo por un examen médico de rutina.

En cuanto a los síntomas, se encontró que entre más avanzado era el estadio de clasificación, era mayor el número de éstos. El síntoma más frecuente fue el de debilidad general (42 ptes), pérdida de peso (31 ptes), fiebre (12 ptes), sudor nocturno, etc. (ver table 1).

En cuanto a los hallazgos al examen físico, se encontró más

Tabla 1
SINTOMAS EN LLC

SINTOMAS	ptes	(%)
Debilidad General	42	(93.3)
Perdida de peso	31	(68.8)
Fiebre	12	(26.6)
Sudor Nocturno	7	(15.5)
Disnea	4	(8.8)
Dolor Abdominal	4	(8.8)
Otros	3	(6.6)

Datos de 45 Pacientes.

frecuentemente masa axilar (36 ptes), cervical (34 ptes), esplenomegalia (32 ptes), inguinal (27 ptes), etc. (ver tabla 2).

En cuanto a los exámenes paraclínicos, se encontró una Hb menor de 10 en 14 pacientes y la linfocitosis mayor de 40.000 x mm³ en 22 pacientes. Paradójicamente sólo se encontró trom-

Tabla 2
HALLAZGOS CLINICOS EN LLC

HALLAZGO	ptes	(%)
Axilar	36	(72 %)
Cervical	34	(68 %)
Inguinal	27	(54 %)
Hepatomegalia	18	(36 %)
Esplenomegalia	32	(64 %)
Palidez	17	(34 %)

Datos de 49 Pacientes

Tabla 3
RESULTADOS DE LABORATORIO EN LLC

LABORATORIO		ptes	(%)
Hb	> 10 gm	35	(71.4)
	< 10 gm	14	(28.5)
Linfocitosis	< 40mil	27	(55.1)
	> 40mil	22	(44.8)
Plaquetas	≥ 100mil	1	(2.0)

Datos de 49 Pacientes.

bocitopenia menor de 100.000 en 1 paciente (tabla 3).

Para la clasificación pronóstica, se excluyeron aquellos pacientes con causa de muerte distinta a la LLC.

De los 49 casos, 4 (8.1%) pertenecieron al estadio 0 de Rai, 7 (14.2%) pertenecieron al estadio I, 23 (46.9%) al estadio II, 8 (16.3%) al estadio III y 7 (14.2%) al estadio IV.

De los 4 pacientes en estadio 0, sólo 3 fueron evaluables, ya que 1 falleció por tromboembolismo pulmonar. La sobrevida media fue de 17.3 meses (curva 0). De los 7 que ingresaron en estadio I, sólo 6 fueron evaluables, ya que 1 falleció a los 4 meses del diagnóstico por coma diabético. La sobrevida media fue de 12.1 meses (curva 1). De los 23 pacientes en estadio II, se excluyeron 2 pacientes que fa-

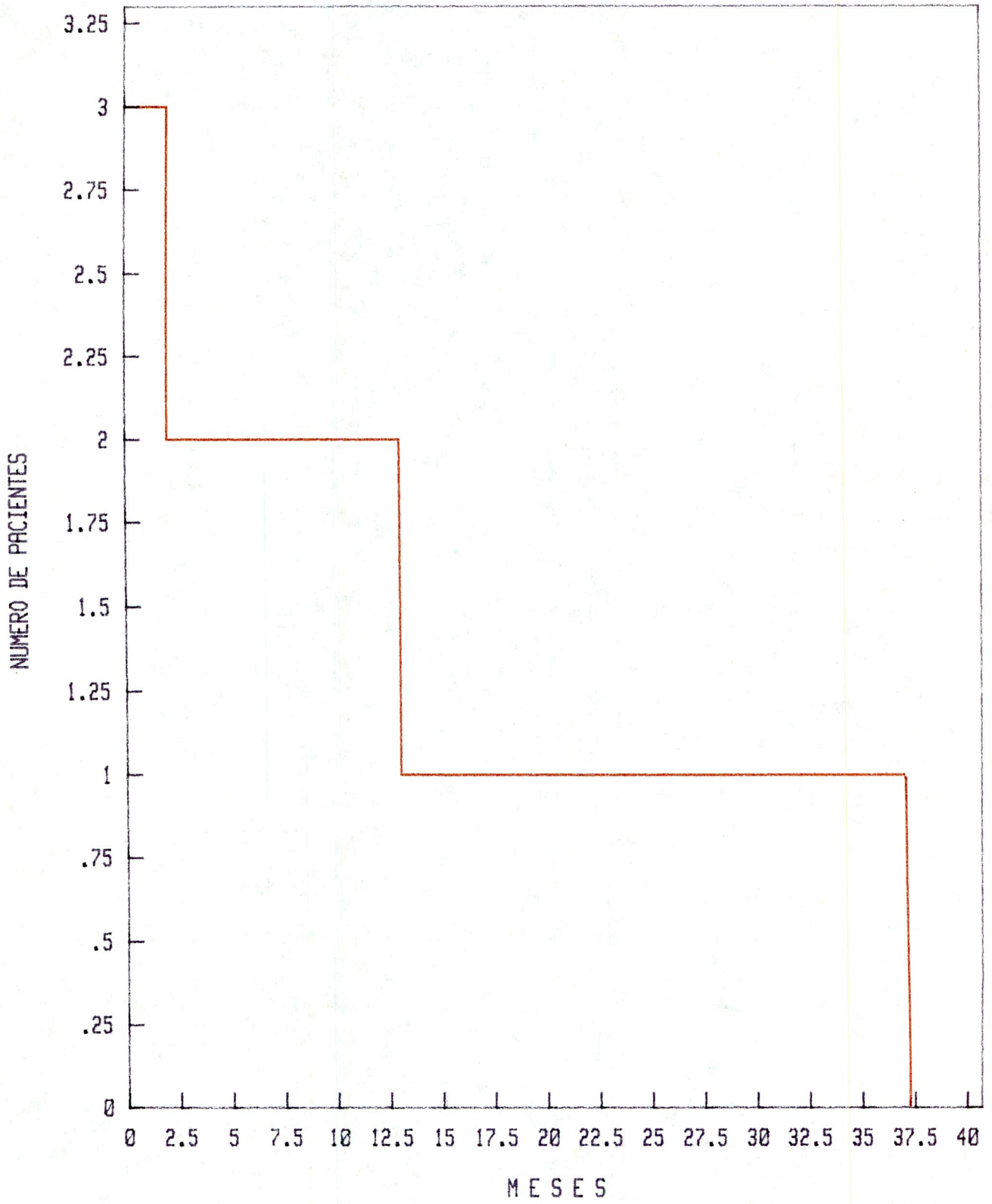
llecieron por HVDA y otro por ICC refractaria a los 31 y 5 meses del diagnóstico respectivamente. La sobrevida total de los 21 casos restantes fue de 27.1 meses. (curva 2). Los 8 pacientes en estadio III, fueron todos evaluables con sobrevida de 8.6 meses (curva 3). Los 7 pacientes en estadio IV fueron todos evaluables, encontrandose una sobrevida de 5.6 meses . (curva 4).

Cuando se usaron los parámetros de Binet, 16 pacientes (32.6%) ingresaron en estadio A, 4 fallecieron por causa distinta a la LLC, y la sobrevida de los 12 restantes fue de 24.4 meses. (curva 5).

En el grupo B, se incluyeron 18 pacientes (36.7%), de los cuales hay en la fecha de cierre 3 vivos, a los 5, 51 y 54 meses; la sobrevida total de éstos pacientes es de 23.3 meses (curva 5). En el grupo C, se incluyeron 15 pacientes (30.6%) con una sobrevida de 7.2 meses (curva 5).

Cuando siguiendo los parámetros de Rozman, tomamos la linfocitos menor y mayor de 40.000 para dividir entre riesgo bajo e intermedio respectivamente, encontramos que los 34 pacientes de los grupos A y B de Binet, sólo 22 (64.7%) pertenecían al grupo de bajo riesgo y 12

Fig. 1 : SOBREVIDA SEGUN CLASIFICACION RAI
CURVA 0



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

Fig. 1: SOBREVIDA SEGUN CLASIFICACION RAI
CURVA I

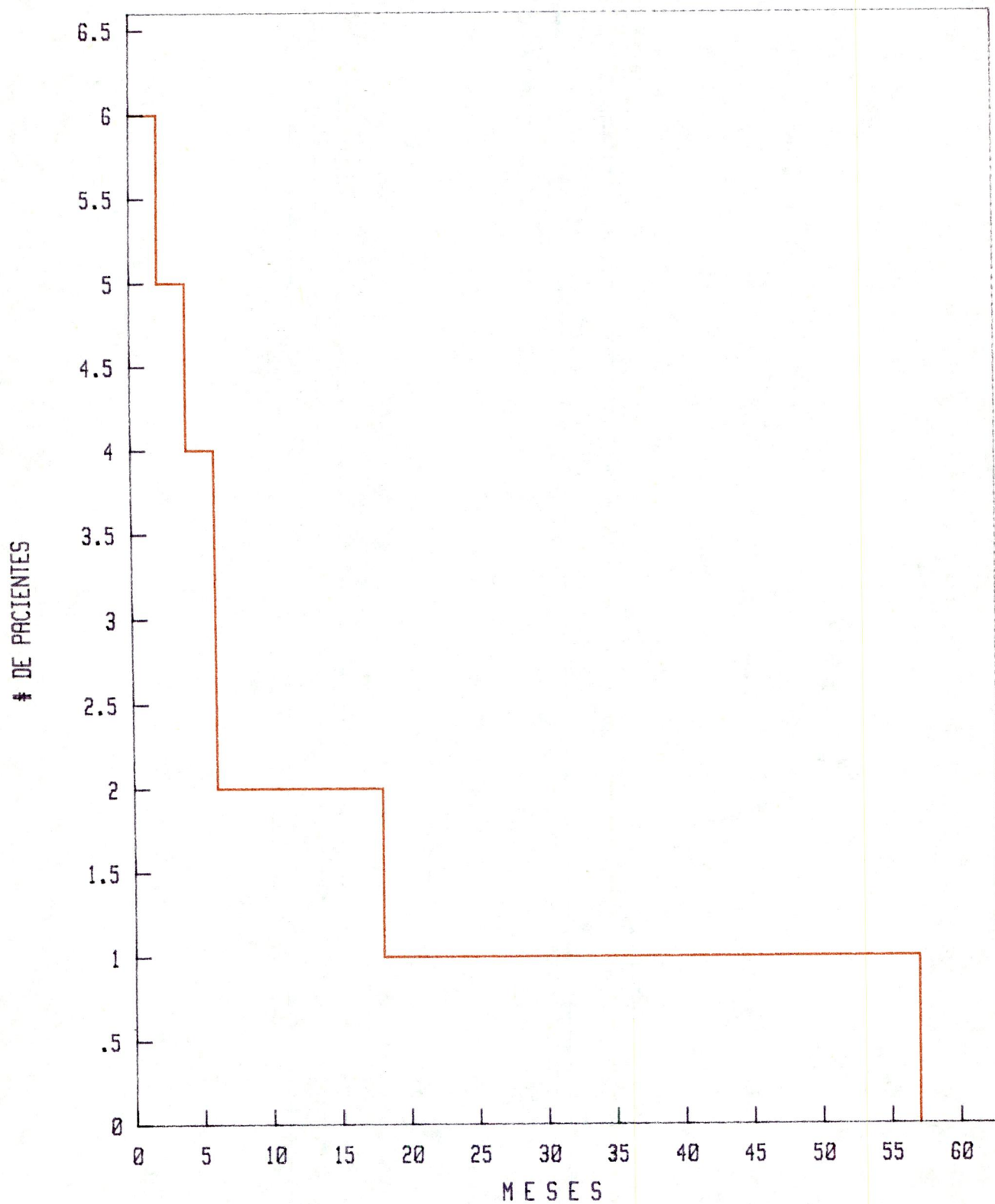
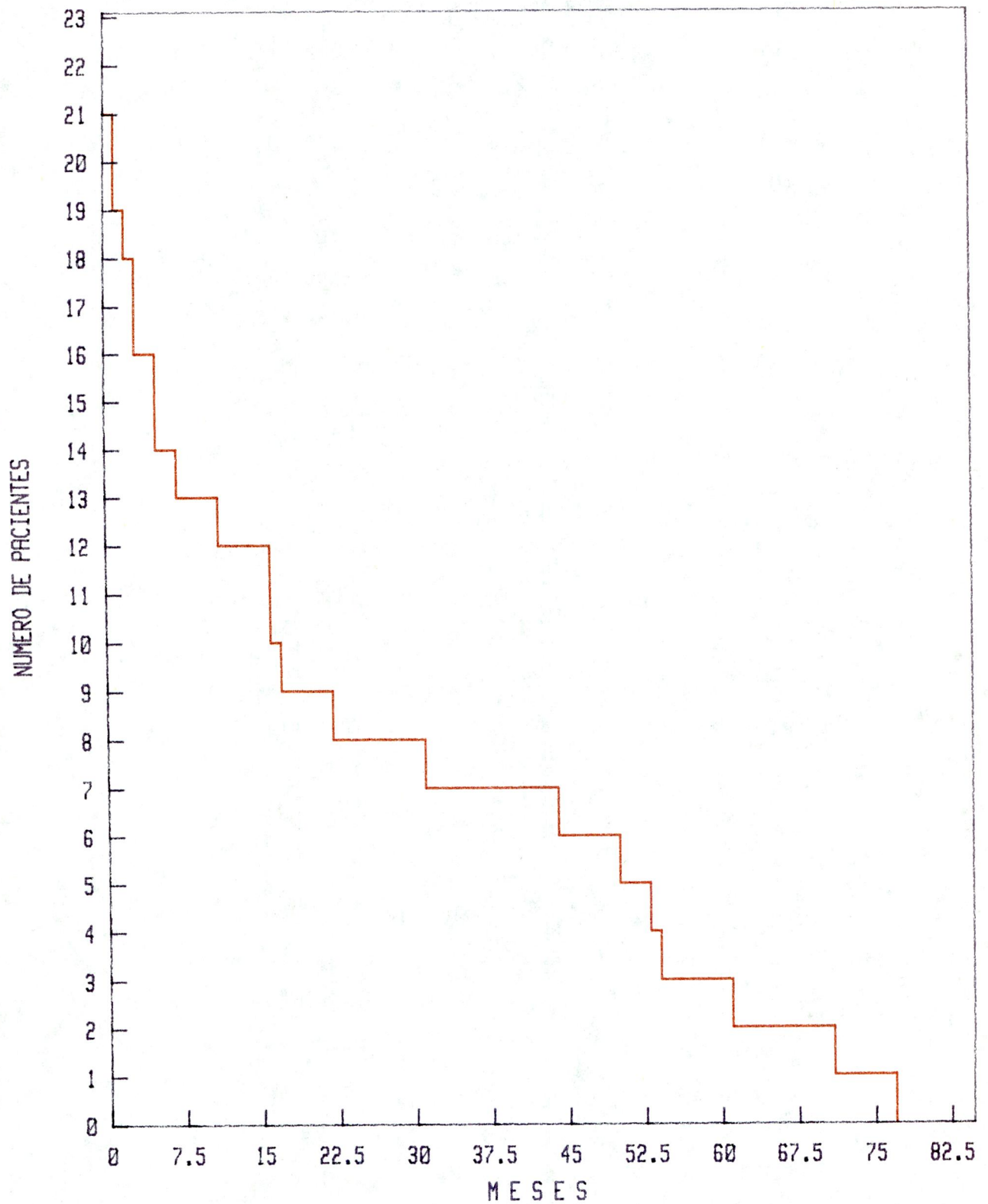


Fig. 1: SOBREVIDA SEGUN CLASIFICACION RAI

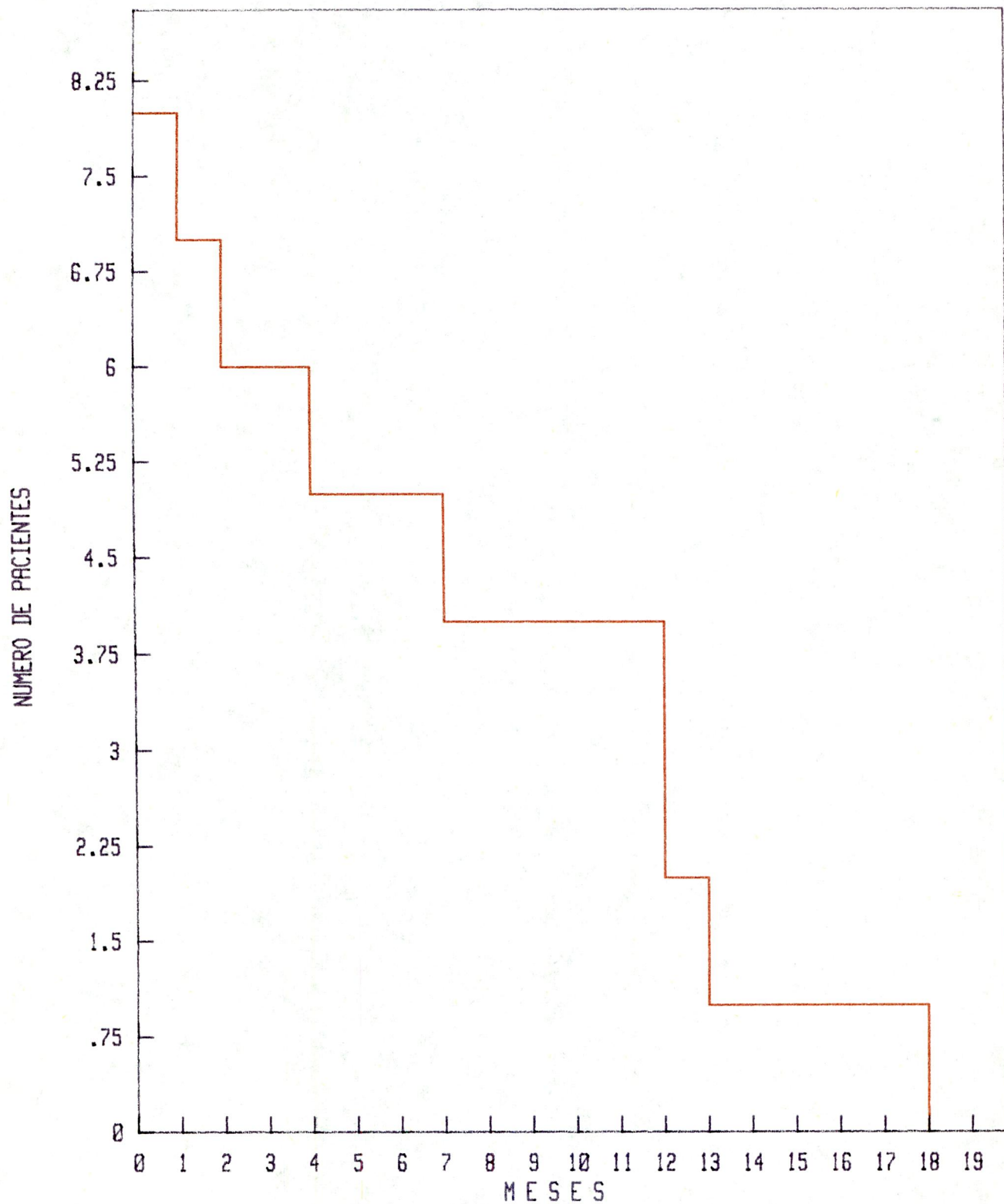
CURVA II



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

Fig. 1 : SOBREVIDA SEGUN CLASIFICACION RAI

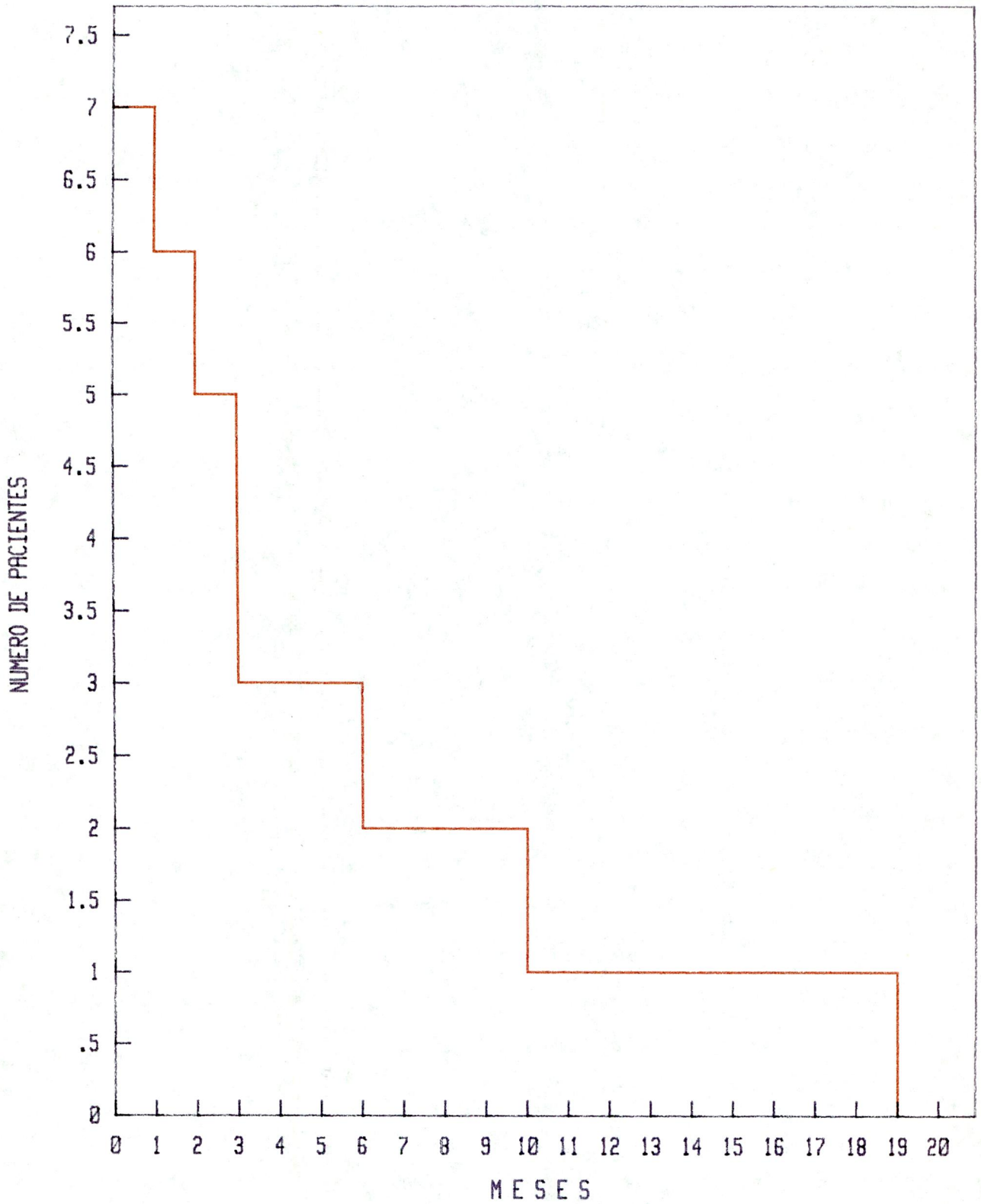
CURVA III



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

Fig. 1: SOBREVIDA SEGUN CLASIFICACION RAI

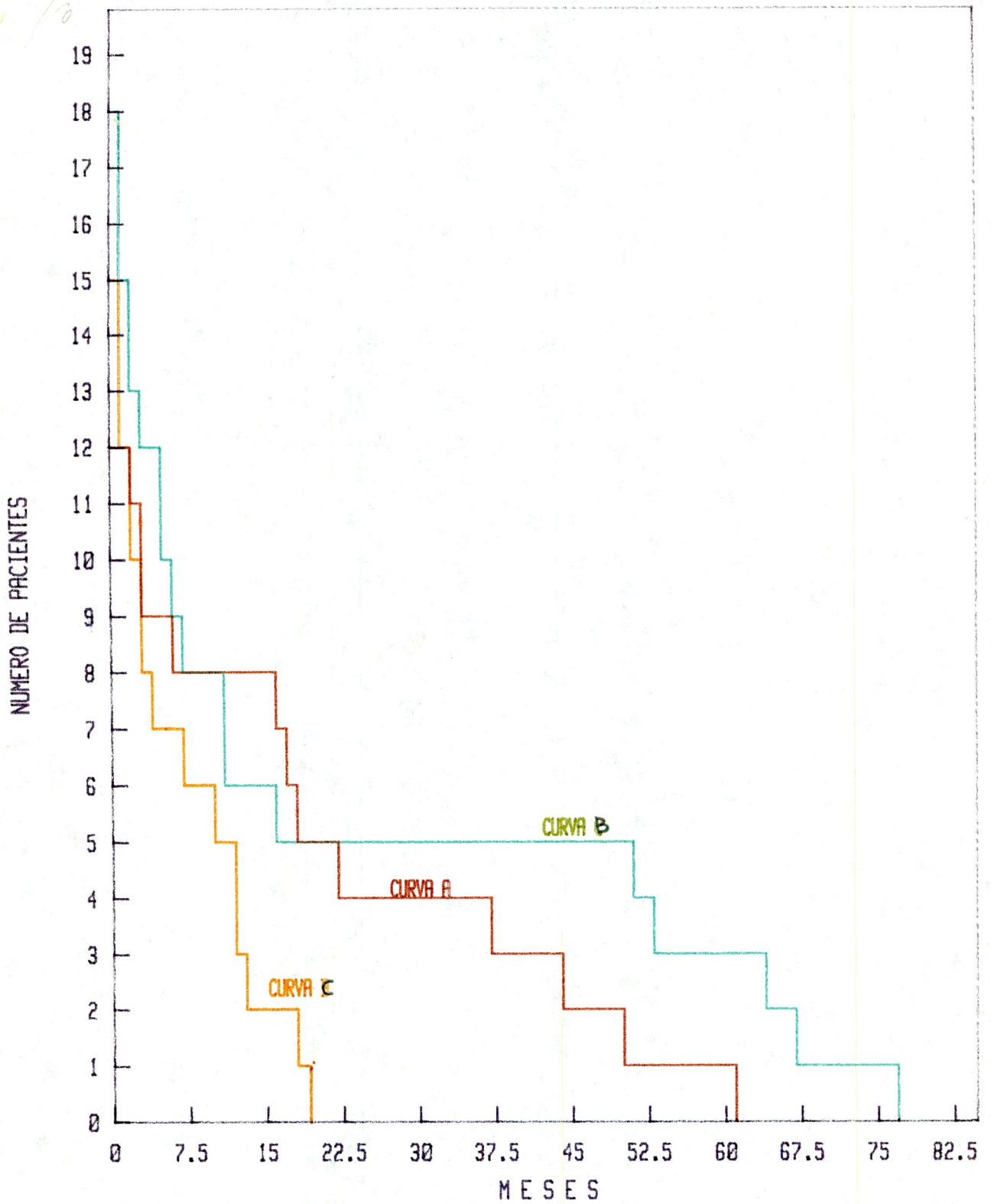
CURVA IV



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

Fig. 2: SOBREVIDA SEGUN CLASIFICACION BINET

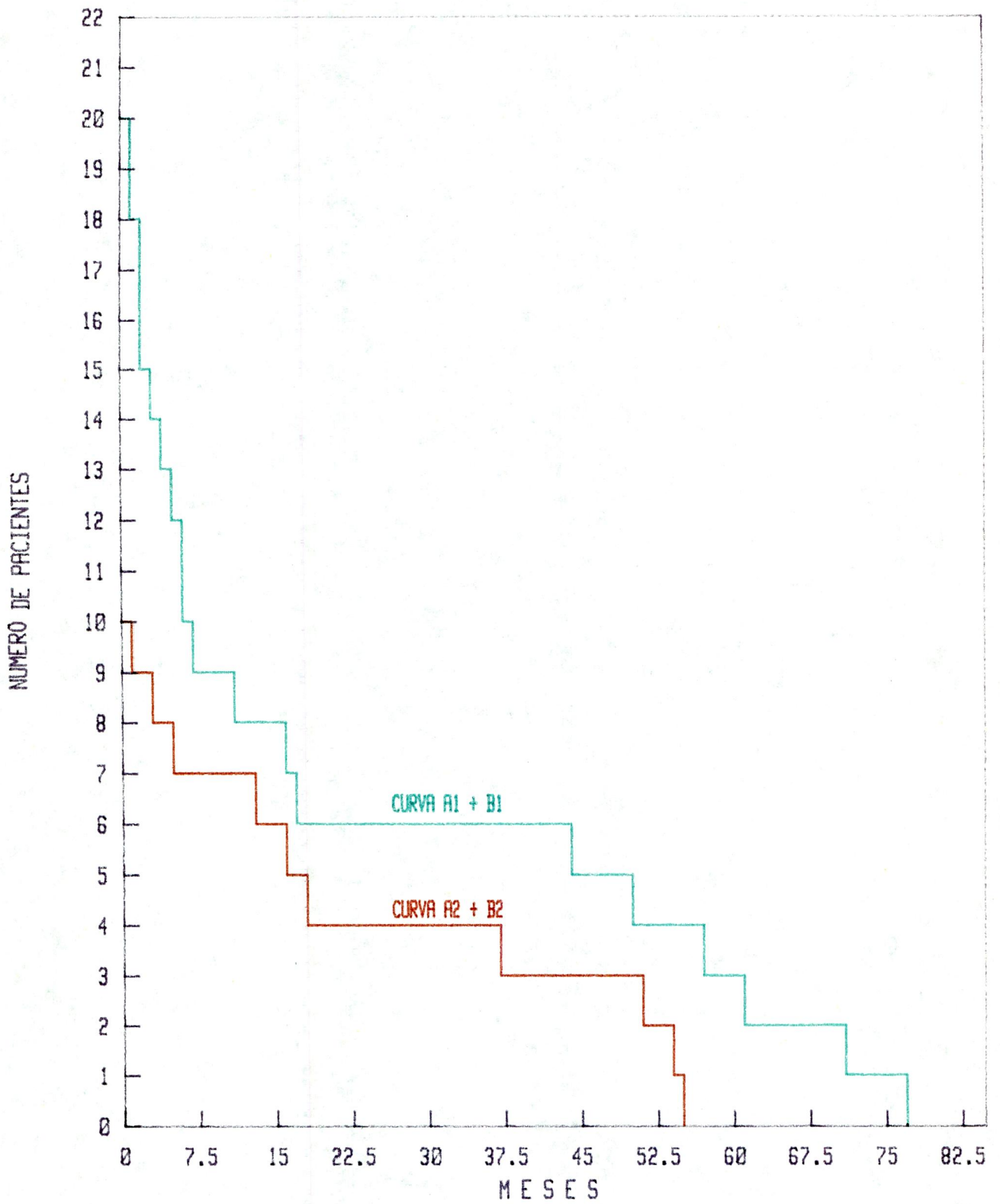
CURVA 5



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

Fig. 3: SOBREVIDA SEGUN CLASIFICACION RAZMAN

CURVA 6



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

(35.3%) al de riesgo intermedio. La sobrevida en los primeros fue de 22.1 meses y paradójicamente en los del segundo grupo fue de 25.8 meses.

Dighiero (10) identificó a los pacientes con formas puras de esplenomegalia como de buen pronóstico, por lo que aquí tomamos a los pacientes que solo presentaban esplenomegalia al examen físico, no determinando la inmunoglobulina de superficie, como lo realizó el autor en su publicación original. En esta forma determinamos 6 pacientes, siendo solo 4 evaluables, ya que los otros 2 murieron por causa distinta a la LLC. Encontramos una sobrevida de 36 meses. En cuanto al tratamiento, se dió cuando la linfocitosis era mayor de 40.000 o cuando el paciente refería síntomas atribuibles a la enfermedad. No hubo uniformidad en cuanto a las drogas usadas en cada paciente, debido a dificultades en cuando a la consecución y provisión de ésta; usando a veces ciclofosfamida o clorambucil, solo o en combinación con prednisona o a veces el esquema COP. En ocasiones un mismo paciente, por las dificultades ya anotadas, podía pasar de una droga a otra; sin haber razón clínica para esto.

De los 49 pacientes, 44 (89.7%) recibieron tratamiento.

Si tomamos la clasificación de Rai, notamos que 3 pacientes disminuyeron de estadio, uno de estadio IV a III, otro de estadio III a II y el último, espectacularmente de estadio IV a I. Contrariamente, 5 pacientes empeoraron de estadio pasando 2 pacientes de estadio II a IV, 2 pacientes de estadio 0 a III y un paciente de I a IV. Los otros 41 pacientes (83.6%), permanecieron en igual estadio.

Cuando se evaluó la respuesta al tratamiento en la clasificación de Binet, 2 pacientes pasaron de estadio C a B, 5 pacientes empeoraron de estadio, pasando 2 de estadio B a C y 3 de estadio A a C. Los otros 42 pacientes (85.7%), permanecieron en igual estadio. Es de notar que en juntos grupos, los pacientes que permanecieron en igual estadio, siempre presentaron franca mejoría de sus condiciones generales.

En cuando a la linfocitosis, ésta siempre disminuyó en todos los pacientes que recibieron tratamiento. Al igual que el tamaño de las adenopatias y de la hepatoesplenomegalia. Además 4 pacientes recibieron radioterapia sobre el bazo, siempre por el gran tamaño de éste, o dolor; que no disminuyó a la quimioterapia, todos los pacientes

presentaron disminución del tamaño del órgano y desaparición del dolor.

En cuanto a la causa de muerte, a la fecha de cierre del estudio, de nuestros 49 pacientes había 8 vivos; de los 41 restantes 22 (53.6%) habían sido perdidos del seguimiento, 4 (9.7%) habían muerto por causa distinta a la LLC y los otros 15 habían muerto por la LLC, siendo 5 de estas muertes por infección.

DISCUSION

La LLC es una entidad más frecuente en hombres que en mujeres, pero la incidencia de 2.7 a 1 encontrada en nuestros pacientes es mayor que la reportada por publicaciones anteriores (15), sin haber cambios en cuanto a la edad de aparición.

No se hizo determinación de linfocitos T o B, ya que menos del 5% corresponden a linfocitos T (12), (23), (24), tampoco se hicieron determinaciones inmunológicas (13), (19), (20), (21) para determinar el tipo o madurez de los linfocitos, ya que publicaciones recientes, refieren que las "null" cells, corresponden generalmente a linfo-

citosis B en diversos estadios de maduración (14).

En cuanto a la presencia de síntomas, solamente 4 (8.9) se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico. Este resultado tan bajo lo atribuimos a que siendo el Instituto Nacional de Cancerología (INC) un sitio de referencia, solo recibimos aquellos pacientes que en vista a la gravedad de sus síntomas y al mal estado general, no pueden ser controlados por sus médicos particulares o en otras instituciones.

El período de incubación de los síntomas hasta el momento del diagnóstico, fue de 9.7 meses, el cual resulta supremamente bajo, cuando se compara con los hallazgos de Bogs (9), pero que es explicable por la dificultad para el interrogatorio de nuestros pacientes, que generalmente llegan solos, provenientes de área rural, con escaso nivel de escolaridad, lo que interfiere con la obtención de datos fidedignos.

El síntoma más frecuente fue la debilidad general y el hallazgo físico más frecuente la masa axilar compatible con los hallazgos de otras publicaciones (9).

Las diferencias de sobrevida según la clasificación estadística, han sido bastante curiosas. Si tomamos la clasificación de Rai, encontramos que el grupo II es el de mayor sobrevida, aún mejor que la de los grupos 0 y I, siendo de 27.1 meses contra 17.3 meses del grupo I y 12.1 meses del grupo II, siendo contrario a lo reportado por Rai y en el grupo III tuvo 8.6 meses y el grupo IV 5.6 meses, pero estos dos últimos grupos si se pueden alinear como de alto riesgo.

En la clasificación de Binet encontramos que en los grupos A y B, la sobrevida fueron casi iguales, 24.4 meses y 23.3 meses respectivamente, pero en cambio, encontramos que la sobrevida en el grupo C, que es el considerado de alto riesgo, fue de 7.2 meses, que si es mucho más corta que las anteriores, lo que si los coloca como de alto riesgo. Cuando tomamos la linfocitosis de 40.000 para dividir entre intermedio y bajo riesgo, encontramos sorprendentemente que los considerados de riesgo intermedio tienen una sobrevida de 25.8 meses, mayor que la de el grupo de bajo riesgo que fue de 22.1 meses.

El anterior hallazgo nos permitiría afirmar que la linfocitosis no ensombrece el pronóstico de los pacientes con

LLC. Es más, se encontró que los pacientes con linfocitosis mayor de 40.000 tenían una mejor sobrevida, lo que está en franca contradicción con los hallazgos de Rozman (4). Lo que si demostramos ^{es} que que los pacientes con anemia y/o trombocitopenia son todos de alto riesgo.

Lo que si nos llamó mucho la atención fue que nuestros pacientes tuvieron una sobrevida muy inferior a la publicada por otros autores, para iguales grupos pronosticos. Por ejemplo si tomamos la clasificación de Rai, (tabla 4) encontramos que la sobrevida de todos nuestros pacientes en todos los grupos estadio es mucho más corta que al del trabajo original (2).

Cuando comparamos con la clasificación de Binet (tabla 5)

Tabla 4
SOBREVIDA PACIENTES CON LLC SEGUN CLASIFICACION DE RAI

	HERRERA	RAI
Estadio 0	17.3 ms	150 ms
Estadio I	12.1 ms	101.1 ms
Estadio II	27.1 ms	66.0 ms
Estadio III	8.6 ms	12.0 ms
Estadio IV	5.6 ms	13.2 ms

Tabla 5
SOBREVIDA PACIENTES CON LLC SEGUN CLASIFICACION DE BINET

	HERRERA	BINET
Estadio A	24.2 ms	120 ms
Estadio B	23.3 ms	84 ms
Estadio C	7.2 ms	24 ms

encontramos datos muy similares. Cuando usamos la linfocitosis para dividir entre bajo y mediano riesgo (tabla 6), los datos son también muy similares.

El porque la sobrevida tan corta observada en nuestros pacientes la consideramos ya que al ser el INC un sitio de referencia nacional, solo se nos remite a aquellos pacientes que tienen problemas en su manejo por médicos particulares.

Además, la mayoría de nuestros pacientes son de estrato socioeconómico bajo, con bajo índice educacional, lo que difi-

Tabla 6
SOBREVIDA PACIENTES CON LLC SEGUN CLASIFICACION DE ROZMAN

	HERRERA	ROZMAN
Grupos A + B, Linfoc > 40.000	22.1 ms	160 ms
Grupos A + B, Linfoc < 40.000	25.8 ms	80 ms

culta el seguimiento de órdenes médicas, la toma de droga y la asistencia a control. Además perdimos el contacto con el 44.8 de nuestros pacientes, dando nosotros como muerto a causa de la enfermedad a todo paciente perdido, lo que influye negativamente en la curva de la sobrevida. Por último, como el 50% de éstos pacientes cursan con panhipogamaglobulinemia, (12), la infección es una causa frecuente de morbimortalidad. Nosotros la demostramos en 5 de nuestros pacientes, pero desafortunadamente no contamos con los métodos de diagnóstico y cultivo ideales, ni con una amplia disponibilidad de antibióticos para diagnóstico, soporte y tratamiento para los procesos infecciosos.

Los pacientes que clasificamos con solo esplenomegalia, tuvieron una sobrevida de 36 meses, la cual es inferior a la reportada por Dighiero (10), pero superior a la del estadio II de Rai, lo que si confirma que la sobrevida de éstos pacientes es mejor.

En cuanto al tratamiento, que no era el objeto de éste trabajo, encontramos que de los 44 pacientes que recibieron tratamiento, solo 5 (11.3%) presentaron empeoramiento de la enfermedad; mientras el resto tuvo franca mejoría, con desaparición de los síntomas en todos los casos, dis-

minución de la leucocitosis y del tamaño de las adenopatias, lo que nos hace suponer, que al mejorar la calidad de vida con las drogas, estamos por consiguiente mejorando la sobrevivencia.

Además, los pacientes que presentan esplenomegalias gigantes que no disminuyen de tamaño con la quimioterapia, si se benefician de la radioterapia paliativa.

En resumen, aunque la calidad del seguimiento no ha sido la ideal en éstos pacientes, y el número de pacientes con LLC en cada grupo de la clasificación es muy pequeño para sacar conclusiones definitivas, los datos en éste estudio dicen que en nuestros pacientes la clasificación de Rai no tuvo ningún valor pronóstico predictivo, en contraste a la de Binet que si determinó al grupo C como de alto riesgo, aunque las diferencias entre bajo y mediano riesgo, A y B respectivamente, no fueron muy marcadas.

En cuanto a la linfocitosis, encontramos paradójicamente que los pacientes con linfocitosis mayor de 40.000 tenían una mejor sobrevivencia.

Aunque en éste estudio, la clasificación más predictiva

fue la de Binet, se necesitan estudios prospectivos con mayor número de pacientes y mejor seguimiento para confirmar éste hallazgo. Además también se debe hacer prospectivamente y en forma simultánea un seguimiento para determinar la significancia pronóstica de la linfocitosis; ya que el resultado por nosotros obtenido se opone a lo demostrado en otros estudios.

En cuanto al tratamiento, demostramos que todos los pacientes que se encontraban sintomáticos se beneficiaron de éste, por lo que consideramos indicado dar tratamiento a todo paciente sintomático o con gran compromiso general.

RESUMEN

Se analizan 49 casos de LLC en forma retrospectiva los cuales son distribuidos en 3 clasificaciones pronósticas. Encontramos que la clasificación de Binet es adecuada para determinar los pacientes de riesgo alto, más no los de mediano y bajo riesgo. Además paradójicamente encontramos que la linfocitosis mayor de 40.000 xmm³ mejora el pronóstico. En todo caso se requieren estudios prospectivos con mayor número de pacientes, para confirmar estos hallazgos.

BIBLIOGRAFIA

1. Tura S., Cavo M., Galieni P., Baccarani M. (1986) La classificazione in stadi della leucemia linfatica cronica. *Recent Prog Medic*, 77, 100-103.
2. Rai K., Sawitsky A., Cronkite E., Chanana A., Levy R., Pasternak B. (1975) Clinical Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia *Blood*, 46, 219-234.
3. Binet J., Auquier A., Dighiero G., Chastang C., Piguët H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Golona P., Oberling F., Thomas M. et al. (1981) A New Prognostic Classification of Chronic Lymphocytic Leukemia Derived from a Multivariate Survival Analysis. *Cancer*, 48, 198-206.
4. Rozman C., Montserrat E., Feliu E., Grañena A., Marin P., Nomdedeu P., Vives J., (1982) Prognosis of Chronic Lymphocytic Leukemia; A multivariate Survival

- Analysis of 150 Cases. Blood, 59, 1001-1005.
5. Baccarani M., Cavo M., Lauria F., Tura S. (1982) Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood, 59, 1191-1196.
 6. Laksic B., Vitale B. et al. (1981) Total Tumor Mass Score (TTM): a new parameter in Chronic Lymphocytic Leukemia. Brit J. Haemat, 49, 405-413.
 7. Sawitsky A., Rai K., Glidewell o., Silver R., et al. (1977). Comparison of Dayli Versus Intermittent Chlo-rambucil and Prednisone Therapy in the treatmen of Patients with Chronic Lymphocityc Leukemia. Blood, 50, 1049- 1059.
 8. Liepman M., Votaw M. (1978). The Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia with COP Chemotherapy. Cancer, 41, 1664-1669.
 9. Boggs D., Sofferan A., Wintrobe M., Cartweight G. (1966) Factors Influencing the furation of survival of patients with chronic lymphocytic leukemia. Am J of Med., 40, 243-254.
 10. Dighiero G., Charron D., Debre P., Le porrier M.,

- Vaughier G., Fellezou J., Degos L., Jacquillat C., Binet J. (1979) Identification of a pure form of chronic Lymphocytic Leukemia. Brit J. Haemat, 41, 169-176.
11. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. (1982). National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas. Summary and Description of a Working Formulation for Clinical Usage. Cancer, 49, 2112-2135.
 12. Gale R., Foon K., (1985) Chronic Lymphocytic Leukemia. Recent Advances in Biology and Treatment. Ann Int. Medicine, 103, 101-120.
 13. Ligler F., Kettmen J., Smith G., Frnakel E., (1983), Immunoglobulin Phenotype on B Cells Correlates with Clinical Stage of Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood, 62-256-263.
 14. Knowles D. (1985). Lymphoid cell markers. Their distribution and use fulness in the immunophenotypic analysis of lymphoid neoplasms. Am J. of Surg Pathol 9 (3) Supplement, 85-108.
 15. Rai K., Sawitsky A., Jagathambal K., Gartenhaus W., Phillips E. (1984) Chronic Lymphocytic Leukemia. Med Clin of North Am. 68, No. 3, 697-711.

16. Dameshek W. (1967) Chronic Lymphocytic Leukemia, an acumulative disease of immunologically incompletent lymphocytes. *Blood*, 29, 566-574.
17. Mekelvey E., Gottlieb J., Wilson H., Haut A., Talley R., Stephens R., Lane M., Gamble J., Joens S., Grosea P., Gutterman J., Coltman C., Moon T., (1976). Hidro-vyldaunomycin (Adriamycin) Combination Chemotherapy in Malignant Lymphoma. *Cancer*, 38, 1484-1493.
18. Pangaliss G., Nathwani B., Rappaport H, (1977) Malignant Lymphoma, Well Differentiated Lymphocytic. Is Relationshippt with Chronic Lymphocytic Leukemia and Macroglobulinemia de Waldestrom. *Cancer* 39, 999-1010.
19. Kay N. (1981). Abnormal T-Cell Subpopulation Function in CLL; Excesive Supresos (Tr) and Deficient Helper (Tu) Activity with Respect to B-Cell Proliferation. *Blood*, 57, 418-420.
20. Rubartelli A., Sitia R., Zicca A., Grossi E., Ferrarini M.1983. Differentiation of chronic lymphocytic leukemia cells; Correlation betwen the synthewis and secretion of immunoglobulins and the ultrastructure of Malignant cells. *Blood*, 62, 495-504.

21. Gordon J., Mellstedt H., Aman P., Biberfeld P., Bjorkholm M., Klein G. (1983) Phenotypes in chronic B-Lymphocytic Leukemia probed by monoclonal antibodies and Immoglobulin Secretion Studies; Identification of Stages of Maturation Arrest and the Relation to Clinical Findings. *Blood*, 62-910-917.
22. Mangan K., Chikkapa G. Farley P. T. Gamma (Tr) Cells Suppress Growth of Erythroid Colony-forming units in vitro in the pure red cell aplasia of B-cell chronic lymphocytic leukemia *J. Clin. Invest* 70, 1148-1156.
23. Aisenberg A., Wilkes B., Harris N. Koh H. 1982. T-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. Report of a case studied with monoclonal antibody. *Am. J. of Med.* 72, 695-699.
24. Uchiyama T., Yodoi J., Sagawas K., Takatsuki K., Uchino H. (1977) Adult T. Cell Leukemia; Clinical and Hematologic Features of 16 Cases. *Blood* 50, 481-492.
25. Mintzer D., Hauptman S. (1983) Lymphosarcoma Cell Leukemia and Other Non-Hodgkin's Lymphomas in Leukemic Phase. *Am J. of Med*, 75, 110-120.

26. Case Records of the Massachusetts General Hospital. (1983). New Eng. J. of Med. 309, 297-305.
27. Bagley C., Devita V., Berard C., Canellos G., (1972). Advanced Lymphosarcoma; Intensive Cyclical Combination Chemotherapy with Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone. Ann Int; Medicine, 76, 227-234

See records of the Massachusetts General Hospital.
(1983). New Eng. J. of Med. 309, 431-433.
Lofley G., Devita V., Bernard C., Camello G., (1981).
Advanced Lymphomas: Intensive Cyclical Combination Chemotherapy with Cyclophosphamide, Vincristine,
and Prednisone. Ann Int. Medicine, 95, 227-234.

I/18/87.

- LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA
- ES PLENOMEGALIA
- LINFOCITOSIS
- RADIOTERAPIA
- QUIMIOTERAPIA

Instituto Nacional de Cancerología



INC002421