

# Registro Argentino de Enfermedades Hematológicas (RAEH). Registro LLC

Argentine Registry of Hematologic Diseases (RAEH)  
LLC Registry.

Cabrejo MdR, Fernández Grecco H

*Lugar de trabajo: Sanatorio Municipal Dr. Julio Méndez ObSBA*

mariacabrejo@hotmail.com

Fecha recepción: 18/02/2018  
Fecha aprobación: 13/04/2018



ARTÍCULO  
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 22 n° 1: 34-39  
Enero - Abril 2018

**Palabras claves:** LLC,  
epidemiología,  
registro.

**Keywords:** CLL,  
epidemiology,  
registry.

## Introducción

La leucemia linfática crónica (LLC) es la leucemia crónica más frecuente en Occidente. Afecta habitualmente a personas mayores a 65 años, que suelen presentar comorbilidades con impacto posible en la sobrevida global. La expectativa de vida de los pacientes con LLC al momento del diagnóstico es muy variable y oscila entre aquellos que viven durante años con una enfermedad estable y sin medicación, a otros que mueren a los pocos meses aun bajo tratamiento quimioterápico. Otro aspecto característico de la LLC son los cambios genéticos y moleculares que se producen a lo largo de su evolución y que también influyen en la supervivencia y pautas de tratamiento.

El RAEH es un registro nacional, multicéntrico, prospectivo y observacional, cuyo objetivo principal es conocer las características epidemiológicas y clínicas al diagnóstico de pacientes con LLC. Se encuentra en vigencia desde el 2011 a la fecha. Este trabajo intenta describir las características demográficas, clínicas y factores pronósticos al diagnóstico, como así mismo los patrones de tratamiento utilizados en los diferentes centros.

## Materiales y métodos

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de LLC de acuerdo a las guías del "International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia" (IWCLL), incorporados al RAEH.

Participaron 30 centros hematológicos con experiencia en Oncohematología, que accedieron al Registro a través de la página electrónica de la Sociedad Argentina de Hematología. A continuación se detallan los centros y número de pacientes enrolados:

Centro de Hematología Pavlovsky (175), Sanatorio Municipal Dr. Julio Méndez (66), Hospital Italiano de Buenos Aires (25); Hospital Italiano de La Plata (11), CEMIC (24), Hospital Álvarez (19), Hospital Durand (19), Consultorios Privados (17), Hospital Nacional Posadas (16), Hospital Privado Centro Médico de Córdoba (14), Hospital G. de Agudos Dr. Enrique Tornú (13), Centro Médico Policial Churrucá Visca (12), Fundaleu (12), Hospital Gutiérrez de La Plata (7), Instituto Alexander Fleming (6) y otros.

Los datos analizados corresponden al período comprendido entre noviembre de 2011 a enero de 2018. Todas las variables corresponden al momento del diagnóstico: características demográficas, marcado-

res pronósticos, estadio clínico, estado funcional y tratamiento inicial. El Registro tiene además hojas de seguimiento para su actualización.

## Resultados

### Características demográficas

Durante el período analizado se reportaron al Registro 482 pacientes con diagnóstico de LLC, de 30 centros hematológicos del país, en su mayoría de CABA (81%). De éstos 375 (78%) son centros hematológicos privados y el resto, 105 (22%), de hospitales públicos. El diagnóstico fue confirmado por citometría de flujo en sangre periférica en el 98% de los pacientes (CD5, CD19, CD23, CD200 positivos).

La edad media y mediana fue de 70 y 72 años respectivamente, con un rango de 32-98 años, el 7% de los pacientes son menores de 55 años. Se observó un ligero predominio masculino: relación masculino/femenino de 1,4/1 (281/201).

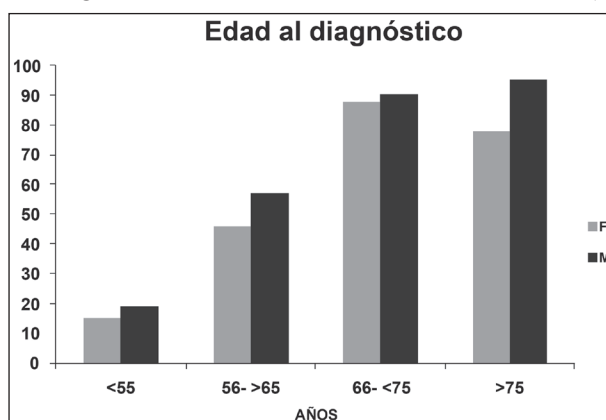


Figura 1. Distribución por edades y sexo.

Tabla I. Características clínico-demográficas de la totalidad de la población enrolada en el Registro.

Características	Pacientes (N= 482)
<b>Edad</b>	
Media	70 años
Mediana (rango)	72 años (32-98)
< 55 años (%)	34 p (7%)
56 a ≤ 65 años (%)	101 p (21%)
66 a ≤ 75 años (%)	176 p (37%)
>75 años (%)	171 p (35%)
Tiempo de linfocitosis previo al diagnóstico de LLC promedio (rango)	48 meses (1-100 )
<b>Etnia</b>	
Blanco caucásico europeo (%)	478 p (99%)
Aborígen/mestizo (%)	4 p (1%)

<b>Historia de LLC en familiares de 1er. grado</b>	
Sí (%)	19 p (4%)
No (%)	363 p (75%)
Sin datos (%)	100 p (21%)
<b>Antecedentes de neoplasias previo a LLC</b>	
No (%)	373 p (77%)
Sí (%)	14 p (3%)
Sin datos (%)	95 p (20%)
<b>ECOG/PS</b>	
0/1 (%)	365 p (75,6%)
2/3 (%)	10 p (2%)
>3 (%)	2 p (0,4%)
Sin datos (%)	105 p (22%)
<b>RAI estadio</b>	
0/I Riesgo bajo (%)	256 p (53%)
II Riesgo intermedio (%)	62 p (13%)
III/IV Riesgo alto (%)	41 p (8%)
Sin datos (%)	123 p (26%)
<b>BINET estadio</b>	
A (%)	258 p (53,6%)
B (%)	55 p (11,4%)
C (%)	45 p (9%)
Sin datos (%)	124 p (26%)
<b>Enfermedad voluminosa</b>	
> 5 cm /región cervical, axilar e inguinal (%)	5 p (1%)
< 5 cm /región cervical, axilar e inguinal (%)	477 p (98,9%)
<b>Síntomas al diagnóstico (síntomas B)</b>	
Sí (%)	49 p (10,1%)
No (%)	330 p (68,4%)
Sin datos (%)	104 p (21,5%)
<b>Biopsia de médula ósea al diagnóstico</b>	
No (%)	255 p (53%)
Sí (%)	107 p (22%)
Sin datos (%)	120 p (25%)
<b>TAC (tórax, abdomen y pelvis al diagnóstico)</b>	
Sí (%)	225 p (53%)
No (%)	134 p (27%)
Sin datos (%)	123 p (20%)
<b>Tratamiento</b>	
No (%)	239 p (50%)
Sí (%)	107 p (22%)
Sin datos (%)	136 p (28%)

**Información pronóstica**

Entre los factores considerados de valor pronóstico y comunicados al Registro, encontramos:

1. Citogenético: se realizó en 118 pacientes, en su totalidad al diagnóstico (24,4% del total de los pacientes reportados al Registro).
2. FISH: se realizó en 115 pacientes, en simultáneo con el estudio citogenético. En 46 pacientes el estudio fue realizado previo al tratamiento y en

69 pacientes al diagnóstico.

3. Estado mutacional de IGVH (*Immunoglobulin heavy chain variable region*) se realizó en el 7,2% de los pacientes, dado que este estudio no está aún disponible en la mayoría de los centros que participaron del Registro.

Menos del 20% de los pacientes fueron evaluados para ZAP70 y expresión de CD38, al momento del estudio.

**Tabla II.** Factores pronósticos genéticos y moleculares.

Citogenética	N (%)	Resultados
<b>Cariotipo</b>		
Realizado al diagnóstico	118 p (24,4%)	
Normal	86 p (72,8%)	
Alterado	13 p (11%)	Trisomía 12 (6 p), cariotipo complejo (6 p)
No evaluable	19 p (16%)	
<b>FISH</b>		
Realizado	115 p (23,8%)	
previo al tratamiento	46 p	
al diagnóstico	69 p	
<b>Delección 13q14</b>	36 p (31,3%)	Negativo 22 p (61%). Positivo 14 p (39%)
<b>Trisomía del 12</b>	30 p (26%)	Negativo 21 p. Positivo 9 p
<b>Delección 11q22 (ATM)</b>	54 p (47%)	Negativo 43 p Positivo 11 p
<b>Delección 17p 13 (TP53)</b>	96 p (83,4%)	Negativo 77 p (80%) positivo 19 p (20%)
<b>IGHV</b>		
Realizado al diagnóstico	35 p (7,2%)	Mutado 22 p (63%). No mutado 13 p (37%)
<b>No disponible</b>	300 p (62,2%)	
<b>Sin datos</b>	147 p (30,5%)	

Además analizamos un subgrupo de pacientes con delección 17p13 (TP53) y las comparamos con pacientes sin esta alteración. Observamos que los pacientes con delección 17p13 tienen una tendencia a estadios más avanzados de la enfermedad y mayor leucocitosis (linfocitosis) pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas que solamente

se evidencian cuando se evalúa la mayor incidencia de esplenomegalia, como se muestra en la **tabla III**. Cuando se comparó la supervivencia de ambos grupos encontramos que la sobrevida media de los pacientes con delección 17p13 es menor y estadísticamente significativa que los pacientes sin delección 17p13.

**Tabla III.** Comparación de los pacientes con LLC con y sin delección 17p13 (TP53) con respecto a las características clínicas.

Características	Con 17p13 positivo (N= 19)	Con 17p13 negativo (N= 77)	P= valor
<b>Edad mediana (rango)</b>	60 años (34-84)	62 años (33-85)	
<b>Sexo</b>			0,249
<b>Masculino</b>	15 p (79%)	25 p (33%)	
<b>Femenino</b>	4 p (21%)	52 p (67%)	
<b>Relación M/F</b>	4/1	1/2	

Características	Con 17p13 positivo (N= 19)	Con 17p13 negativo (N= 77)	P= valor
<b>Binet</b>			0,119
<b>A</b>	8 p (42%)	52 p (67,5%)	
<b>B</b>	7 p (37%)	15 p (19,5%)	
<b>C</b>	4 p (21%)	10 p (13%)	
<b>B2microglobulina</b>			0,371
< 3,5 mg/dl	12 p (63,2%)	54 p (70,1%)	
> 3,5 mg/dl	7 p (36,8%)	23 p (29,9%)	
<b>Leucocitos x 10<sup>9</sup>/L (mediana, rango)</b>	38.100 (5000-109.000)	22.400 (4.400-337.000)	
<b>Hb g/dl Mediana (rango)</b>	13,7 (9,7-15,4)	13,5 (5,2-16)	
<b>LDH (elevada)</b>			0,451
<b>Sí</b>	5 p (26,3%)	17 p (22,1%)	
<b>No</b>	14 p (73,7%)	60 p (77,9%)	
<b>Esplenomegalia</b>			0,022
<b>Sí</b>	11 p (57,9%)	23 p (29,9%)	
<b>No</b>	8 p (42,1%)	54 p (70,1%)	

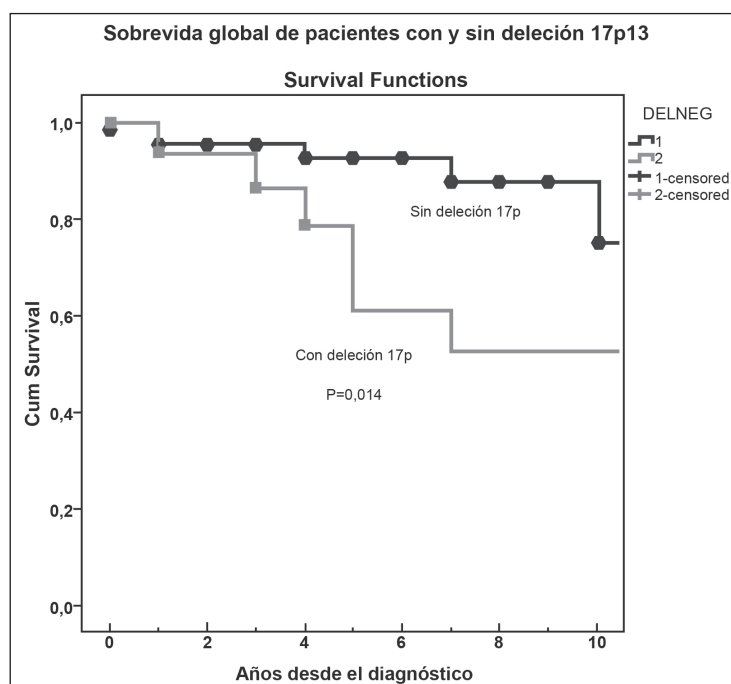


Figura 2. Curvas de supervivencia global de pacientes con y sin delección 17p13.

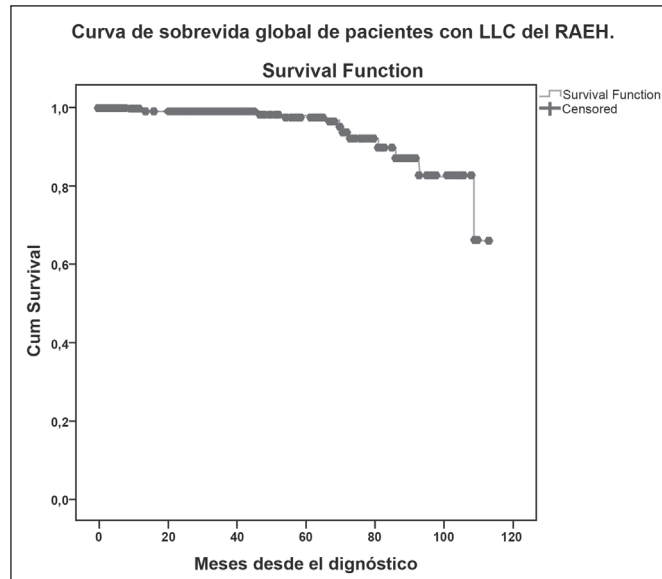
### Tratamiento

Los datos analizados corresponden a 107 pacientes que recibieron tratamiento. El tiempo promedio desde el diagnóstico hasta el primer tratamiento fue de 74 meses. El principal motivo de inicio de tratamiento fue enfermedad activa (linfadenopatías progresivas, insuficiencia de médula ósea y tiempo de duplicación acortado) y menos frecuentemente por fenómenos autoinmunes.

El tratamiento más utilizado, tanto en centros privados como en hospitales públicos, fue la inmunoterapia (IQT), prescrito en el 74% de los casos, siendo el protocolo FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab) el más empleado (66%), seguido de clorambucilo más rituximab (15%) y bendamustina más rituximab (7,5%).

Quimioterapia se prescribió en tan sólo 17,7% de los pacientes (monoterapia y terapia combinada). La droga más utilizada fue clorambucilo más corticoterapia. Inhibidores de tirosina quinasa (ibrutinib) recibieron tan sólo el 5,6% de los pacientes como terapia de primera línea. Cabe aclarar que esta última droga estuvo disponible en nuestro país recién en noviembre 2015.

La mortalidad de los pacientes reportados al Registro a 10 años de seguimiento fue del 4,6% (12 eventos), siendo la principal causa de muerte la progresión de enfermedad (7 eventos) y el resto (5 eventos) por otras causas (infarto agudo de miocardio, segundas neoplasias y sepsis). Se muestran las curvas de sobrevida global (**Figura 3**).



**Figura 2.** Curva de sobrevida global.

### Conclusiones

Las características clínicas de los pacientes del Registro coinciden con las reportadas en otros registros internacionales. Más del 60% son mayores de 66 años, sin diferencias en cuanto al sexo, con una edad mediana de 72 años. El 7% de los pacientes son menores de 55 años. En su mayoría se presentan en estadios tempranos de la enfermedad, con un buen estado funcional. La importancia del FISH previo a la selección del tratamiento es un criterio recientemente incluido. En nuestro Registro se realizó en el 40% de los casos, en la mayoría de los casos al diagnóstico. Con respecto al tratamiento, la inmunoterapia sigue siendo el más utilizado. La falta de información en un número importante de pacientes de varios datos solicitados por el Registro disminuye la calidad de la información analizada, por lo que sería de vital importancia completar los datos clínicos y de seguimiento contemplados en el mismo.

En un futuro esperamos contar con el reporte de pacientes de otras regiones de nuestro país, ya que la mayoría de los pacientes incorporados corresponden al área metropolitana.

### Agradecimientos

En especial a los Dres. Bezares Raimundo, Irma Slavutsky, Carolina Pavlovsky, Carmen Stanganelli, integrantes de la Subcomisión de LLC.

A todos los colegas que participan activamente en el RAEH de LLC, sin cuya colaboración este documento no sería posible, y a la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hematología.

Dres. Arbelbide J, Barberis M, Crisp Renée, Custidiano M, Cacchione R, Dupont Juan, Enrica A, Fischman L, Goycochea D, González J, Heller V, Kornblihtt L, Ferini G, Flores G, Kruss M, Gotta D, Golglid S, Lafalce D, Noya L, Pavlovsky A, Riveros D, Willams M.

### Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.