

Ventana de esteroide en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda evaluada por factores pronósticos

Homero Rendón-García¹

Gabriela Tamayo Pedraza²

Gilberto Covarrubias-Espinoza³

RESUMEN

La ventana de esteroide es parte de la terapéutica inicial en la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), se emplea con el fin de evaluar la respuesta al medicamento como factor pronóstico. De ahí que el propósito del presente estudio sea identificar la asociación de la respuesta al esteroide como predictor de recaída. Para tal fin, se realizó un estudio de casos y controles en pacientes con LLA, muestreo no probabilístico por conveniencia; asimismo, se estudiaron factores pronósticos LLA, incluyendo riesgo clínico, respuesta al esteroide evaluada en buen/malo respondedor. Según el análisis descriptivo, las asociaciones fueron examinadas por un modelo de regresión logística y Kaplan Meyer. Se estudiaron 70 sujetos, con grupo de alto riesgo en 59%; leucemia B se presentó en 92%; leucemia T, en 6%; cariotipo anormal se registró en 30%. La respuesta a la ventana de esteroide, < 1000 blastos en sangre periférica al 8vo día de tratamiento, demostró 11% de mal respondedor, 89% tuvo buena respuesta. Leucocitos > 50000mm³ registró una RM al 95% de 5; (IC 0.06-0.72), la RM para cariotipo anormal a 95% fue de 3.7; (IC 1.04-12.82). La Supervivencia Libre de la Enfermedad (SLE) reportó 55% para los pacientes con buena respuesta al esteroide y 15% en los malos respondedores. Por lo tanto, se concluye que la ventana de esteroide es un factor importante que evalúa la respuesta temprana al tratamiento.

Palabras clave: respuesta al esteroide, factores pronósticos, supervivencia libre de enfermedad.

Fecha de recepción: 06/09/2017

Fecha de aceptación: 28/09/2017

1 Maestro en Ciencias de la Salud. Oncólogo Pediátrico del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

2 Exresidente de Oncología Pediátrica.

3 Jefe de Oncología Pediátrica del HIES.

Correspondencia: Dr. Homero Rendón García, Oncólogo Pediátrico del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES). Calle Reforma, # 355, Norte, Col. Ley 57, CP 83100, Hermosillo, Sonora. México.

Tel. (662) 2-89-06-00, Celular: (662) 1-24-00-38, Fax: (662) 2-89-06-06, correo electrónico: homero_rendon@yahoo.com.mx

ABSTRACT

The steroid window is a part of the initial therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and it is used to evaluate the medical response as a prognostic factor. The purpose is to identify the association of steroid response as a relapse predictor. Transversal study in ALL patients, non probabilistic by convenience sampling, there were prognosis factors for ALL including clinical risk, steroid response evaluated as good/bad responder. Descriptive analysis, the associations were examined by a logistic regression model and Kaplan Meyer. 70 patients were studied, with a high group risk in a 59%, B-cell Leukemia was presented in 92%, T-cell Leukemia in 6%, abnormal karyotype was registered in 30%. The response to the steroid window, <1000 blasts in peripheral blood at 8th day of treatment, demonstrated 11% of bad responders, 89% had a good response. Leucocytes >50000 mm³ registered an OR at 95% of 5 (CI 0.06-0.72); the OR for abnormal karyotype at 95% was 3.7 (CI 1.04-12.82). The disease-free survival reported 55% for patients with good response to steroids and 15% in bad responders. The steroid window is an important factor that evaluates the early response to the treatment.

Keywords: response to steroid, prognostic factors, disease-free survival.

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en niños y representa 40% del tipo de cáncer padecido en la infancia. En 1970, Children's Cancer Study Group (CCG) inició la evaluación de la respuesta temprana al tratamiento, mediante la ventana de esteroide, aspirado medular del día 14. Para el año de 1983, la Berlin-Frankfurt-Munster (BFM), comenzó la evaluación terapéutica de la respuesta temprana de la ventana de esteroide, con base en el número de blastos en sangre periférica al día 8 de tratamiento.^{1,2,3}

La ventana de esteroide es parte de la terapéutica inicial en la LLA, en sí, es una prueba estandarizada para evaluar la respuesta al medicamento como factor pronóstico.¹ Usualmente, utiliza prednisona a 40mgm²scdía x 7 días y una dosis de triple intratecal ajustada a la edad.² Se evalúa en sangre periférica, como buena/mala respuesta (presencia < 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8/ presencia de ≥ 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8 en sangre periférica, respectivamente).² Con base en este enfoque, se incluyó en el protocolo de tratamiento de inducción de LLA la administración de algún glucocorticoide (prednisona o dexametasona). El tratamiento con glucocorticoides es necesario durante el tratamiento de la LLA, ya que induce efecto de apoptosis del blasto a través de 3 fases: iniciación, decisión y ejecución,

propuesto por Distelhort.^{2,4} La ventana de esteroide ha demostrado ser un predictor de recaída, por lo cual, se incluye en los factores pronóstico de recaída.^{5,13}

El presente trabajo evalúa la respuesta terapéutica a la ventana de esteroide y su pronóstico de recaída.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio transversal con muestreo no probabilístico por conveniencia para evaluar a 70 sujetos diagnosticados con LLA durante el período de enero de 2008 a junio de 2013. El estudio evaluó características clínicas para agrupar –en los criterios internacionales–, pronósticos de bajo y alto riesgo con los que se trata a los pacientes con LLA. Fueron incluidos sujetos que cumplieron con los siguientes criterios registrados en el expediente clínico: pacientes menores de 18 años, ambos sexos, criterio de riesgo clínico en el expediente, agrupados en bajo riesgo y alto riesgo, diagnóstico de LLA institucional, realizado por aspirado médula ósea, reportado bajo el criterio de la Federación Américo-Británica con un conteo de linfoblastos mayor a 25%, cantidad de leucocitos al diagnóstico, inmunofenotipo de LLA, y aspirado médula ósea en el día 14. Reporte de Enfermedad Mínima Residual por citometría de flujo en la semana 5 de tratamiento de inducción a la remisión. Ventana esteroidea con prednisona a 40mgm²scdía x 7 días + terapia intratecal, ajustada a la edad. Fueron excluidos pacientes

que iniciaron manejo en otra institución o aquellos que no completaron esta fase por otras causas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó estadística descriptiva y análisis de proporciones mediante Chi². Se estimó el riesgo de recaída por razón de momios y análisis de supervivencia por Kaplan Meyer. Se consideró que un valor de $p < 0.05$ fue estadísticamente significativo. Todo el análisis estadístico se realizó con el paquete NCSS ® 7.0.

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

El presente proyecto estuvo apegado a los principios básicos de la bioética, fue revisado y aprobado por el comité de bioética e investigación institucional, con número de registro 024/2014. El consentimiento informado fue solicitado antes de iniciar tratamiento.

RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 70 sujetos, de los cuales, al sexo femenino correspondieron 27 casos (39%) y al masculino, 43 casos (61%). Las características clínicas evaluadas demostraron una edad de diagnóstico < 1 año y > 10 años, presentada en 48 casos (69%). Hepatomegalia y esplenomegalia > 10 cm tuvieron 7% y 9%, respectivamente; predominaron cuentas leucocitarias $< 50,000$ en 57 casos (81%), infiltraciones al sistema nervioso central en 6 casos (9%), y testículo en 4 casos (6%). El grupo de bajo riesgo clínico estuvo conformado por 29 casos (41%), y el de riesgo alto, por 41 casos (59%). Todos los estimadores demostraron significancia estadística < 0.05 (ver tabla 1).

Tabla 1. Características clínico-biológicas de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados con ventana de esteroide 2014

Características	Sujetos N=70		
	N	%	P
Sexo			
M	43	61	0.05
F	27	39	
Edad			0.05
<1->10	22	31	
>1 -<10	48	69	
Hepatomegalia			0.05
< 10cm	65	93	
> 10cm	5	7	
Esplenomegalia			0.05
< 10cm	61	89	
> 10cm	9	13	
Leucocitos mm³			0.05
< 50,000	57	81	
>50000 -<100,000	4	6	
>100000	9	13	
Infiltración al diagnóstico			0.05
SNC	6	9	
Testículo	4	6	
Ninguna	58	85	
Grupo de riesgo clínico			0.07
Riesgo bajo	29	41	
Riesgo alto	41	59	

1/ Basada en una Chi² para diferencia de proporciones.

Tabla 2. Características Inmuno-moleculares de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados con ventana de esteroide 2014		
Características	Sujetos N=70	
	%	P
Linaje leucémico		0.05
B	63	92
T	4	6
Sin reporte	2	2
Cariotipo		0.05
Normal	39	56
Anormal	21	30
Sin reporte	10	14

1/ Basada en una Chi² para diferencia de proporciones.

La LLA de linaje B se presentó en un 92%, y células T, en 6%, mientras que en 2% de los casos no se realizó inmunofenotipo al momento de su diagnóstico y fueron excluidos del análisis multivariado. El estudio de citogenética por cariotipo registró 56% de estudios normales, 30% presentaron alteraciones estructurales o numéricas, y en 14% no se obtuvo reporte (ver tabla 2).

Se evaluó la respuesta al tratamiento en las primeras cinco semanas de inducción a la remisión en 70 pacientes. La respuesta a la ventana de esteroide, en 8 casos (11%), correspondió al criterio de mal respondedor. Para el caso de médula ósea al día 14 de tratamiento de inducción, se encontró 62% sin blastos, y 32% registró aplasia medular con blastos > 5% (véase tabla 3).

La prueba de citometría de flujo para determinar enfermedad mínima residual en la semana 5 de tratamiento fue realizada en 63 casos: reportada negativa en 47 casos (67%) y positiva en 16 pacientes (23%); en 11% no fue bien evaluada. Se estimó una p=<0.05 (ver tabla 3).

Se reportaron 42 casos (60%) de LLA sin recaída, el resto presentó algún tipo de recaída: extramedular, 21%, medular 13% y mixta 6%. Al momento de realizar el estudio se encontraban 49 pacientes vivos (70%) (ver tabla 3).

El riesgo de recaída en sujetos tratados con ventana de esteroide fue analizado con base en los criterios de riesgo, la cuenta de leucocitos > 50000mm³ demostró una RM 5; IC95% (0.06-0.72), para el cariotipo anormal la RM 3.7; IC95% (1.04-12.82) (ver tabla 4). El análisis de estas variables determinó significancia estadística solo para la cuenta de leucocitos >50,000 con una asociación de 7.28 (IC 1.04-50.6) (ver tabla 5).

La SLE a 5 años, en este estudio por Kaplan Mier reportó una supervivencia de 55% para los pacientes con buena respuesta al esteroide y 15% en aquellos con mala respuesta (ver figura 1).

Tabla 3. Respuesta al tratamiento de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados con ventana de esteroide 2014

Características	Sujetos	N=70	%	P
Aspirado de médula ósea en el día 14				0.05
Médula ósea sin blastos	43	62		
Médula ósea aplásica con blastos	22	32		
Respuesta al esteroide				0.05
Buena	62	89		
Malo	8	11		
EMR				0.05
Positiva	16	23		
Negativa	47	67		
Sin reporte	7	11		
Recaída				0.05
Sí	26	26		
No	44	74		
Lugar de recaída				0.05
Extramedular	15	21		
Medular	9	13		
Mixta	4	6		
Sin recaída	42	60		
Estado actual				0.05
Vivos	49	70		
Muertos	21	30		

1/ Basada en una Chi² para diferencia de proporciones.

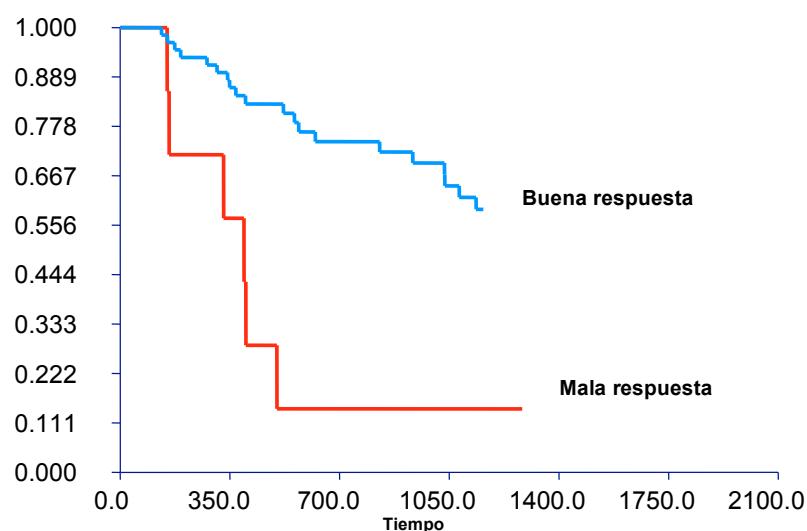


Figura 1. Análisis por Kaplan Meyer de supervivencia de acuerdo con la respuesta al esteroide con prednisona por 7 días.

Tabla 4. Mala Respuesta a la ventana de esteroide en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados 2014

	RM	Intervalo de Confianza
Edad	0.46	0.17-1.28
> 10 años		
<10 años		
Leucocitos	5	0.06-0.72
>50,000		
< 50,000		
Grupo de riesgo	1.22	0.45-3.27
Alto riesgo		
Bajo riesgo		
EMR	1.26	0.41-3.86
Positiva		
Negativa		
Cariotipo	3.7	1.04-12.82
Anormal		
Normal		
Médula día 14	1.43	0.50-4.15
Positiva		
Negativa		

1/ Basado en un Razón de Momiós.

Tabla 5. Análisis multivariado de la respuesta de la ventana de esteroide en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda 2014

Variable	COEFICIENTE REGRESIÓN	Odds Ratio	IC
Leucocitos mm³			
<50000	1.98	7.28	1.04-50.6
>500000			
EMR	1.77	0.17	0.022-1.31
Positiva			
Negativa			
Cariotipo	1.17	3.23	0.32-32.08
Normal			
Anormal			

DISCUSIÓN

El tratamiento con glucocorticoides en la LLA ha sido considerado un componente crítico en los protocolos de quimioterapia. Estudios internacionales han determinado el impacto que representa la respuesta temprana al tratamiento. En dichos estudios se demostró que la respuesta temprana al tratamiento de ventana de esteroide es un predictor fuerte de recaída.^{2,6,7} Los casos estudiados con buena respuesta al esteroide mostraron mayor SLE a 5 años, por Kaplan Mier; en los buenos respondedores, la respuesta fue de 55%, y 15% de SLE para aquellos con mala respuesta.

Múltiples estudios han resaltado el incremento de la supervivencia cuando un caso es clasificado como buen respondedor, ejemplo de esto está publicado por Felice con una SLE de 67 ± 3.8 vs $38 \pm 8\%$, Amar con 60% vs 77% de SLE o Lauten con una SLE de $81.3 \pm 0.9\%$ vs $55.1\% \pm 3.7\%$.^(2,8) El éxito del tratamiento oncológico en la LLA depende de la claridad con que se evalúen los factores clínicos pronósticos; este efecto de resistencia a los esteroides se ha reconocido en el tratamiento de la LLA y se ha asociado con factores de mal pronóstico como la edad < 1.5 años, inmunofenotipo CD10 negativo, niños mayores de 10 año, inmunofenotipos T, lo cual desfavorece el éxito del tratamiento.⁽⁶⁾ Sin embargo, la prueba terapéutica de ventana de esteroide, no suele ser independiente de los factores clínicos pronósticos de recaída, por consecuencia, complementa a otras evaluaciones terapéuticas como la enfermedad mínima residual y a los factores clínicos pronósticos, tiles para el ajuste del tratamiento antineoplásico, para determinar el riesgo de recaída.

Como se ha mencionado, el riesgo de recaída por prueba de ventana de esteroide no suele ser independiente, la asociación de una respuesta mala en la ventana de esteroide con leucocitos mayor a 50000 mm^3 en el presente trabajo favoreció el riesgo de recaída RM 5; IC95% (0.06-0.72); a este respecto, Pudjo determinó un HR de 1.77; IC 95% (1.18-2.66). El cariotipo con reporte

anormal asoció un riesgo de recaída en RM 3.7; IC95% (1.04-12.82); empero, se reitera que el tamaño muestral es pequeño para asegurar esta asociación. No obstante, Manabe reconoce factores genéticos numéricos y estructurales que influyen en la reducción de blastos; en el caso de hiperdiploidia mostró un RR 0.66 IC95% (0.51-0.84), el reordenamiento TEL_AML RR 0.85; IC95% (0.0- 1.13).⁹

Futuras investigaciones analizan los mecanismos moleculares para entender mejor los mecanismos de resistencia a los esteroides con fines de mejorar la respuesta a estos fármacos.^{10,11} Uno de los factores pronóstico, considerado como predictor independiente de recaída, es la Enfermedad Mínima Residual (EMR). Cavé y Borowitz reportaron un riesgo de recaída de 5.7 veces mayor cuando se encuentra positiva al final de la inducción, y hasta 15 veces más cuando persiste después de la consolidación, con 59% de SLE con EMR positiva y 88% cuando es negativa.¹² A pesar de registrar 16 pruebas de EMR positivas de solo 8 casos con mala respuesta al esteroide, no se estimaron valores significativos para determinar recaída, se requieren mayores casos para complementar estudios de EMR. La SLE en los casos no respondedores de nuestro grupo fue muy baja, lo cual depende de las condiciones clínicas de riesgo y deberá ser evaluado.

CONCLUSIONES

La ventana de esteroide es un factor importante que evalúa la respuesta temprana al tratamiento de LLA. Existe mayor riesgo de recaer cuando hay valores de leucocito mayor a 50000 mm^3 o cariotipos anormales.

REFERENCIAS

1. Lauten M, Moricke A, Beier R, Zimmermann M. Stanulla M, Meissner B, et al. Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. Hematologica. 2012; 97: 1048-1056.

2. Morcke A, Lauten M, Beier R, Odenwald E, Attarbaschi A, Niggli F, et al. Prediction of Outcome by Early Response in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Klin Padiatric.* 2013; 225: S50-S56.
3. Riehm H, Reiter A, Schrappe M, Berthold, Dopfer R, Gerein V, Ludwing R, Stollmann B, Henze G. Corticosteroid-dependent reduction of leukocyte count in blood as a prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia in childhood (therapy study ALL-BFM 83)]. *Klin Padiatr.* 1987 (May-Jun); 199 (3): 151-160.
4. Distelhorst CW. Recent insights into the mechanism of glucocorticosteroid induced apoptosis. *Cel Dea Diff.* 2002; 9: 6-19.
5. Schrappe M, Beier R, Bürger B. New Treatment Strategies in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003; 15: 729-740.
6. Dordelmann M, Reiter A, Borkhardt A, Ludwing W, Gotz N, Wiehmann S. Prednisone Response is the Strongest Predictor of Treatment Outcome in Infant Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood.* 1999; 94: 1209-1217.
7. Gajjar A, Ribeiro R, Hancock M, Rivera G, Mahmoud H, Sandlund J. Persistence of Circulating Blasts After 1 Week of Multiagent Chemotherapy Confers a Poor Prognosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood.* 1995; 86: 1292-1295.
8. Felice M, Zibizarreta P, Alfaro E, Sackmann-Muriel. Childhood acute lymphoblastic leukemia: prognostic value of initial peripheral blast count in good responders to prednisone. *J Pedia Hemat Oncol.* 2001; 23: 411-415.
9. Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, Katsuyoshi Koh, Saito T, et al. Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Haematologica.* 2008; 93: 1155-1160.
10. Kruth KA, Fang M, Shelton DN, Abu-Halawa O, Mahling R, et al. Suppression of B Cell development genes is key to glucocorticoid efficacy in treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2017; 129 (22): 3000-3008.
11. Liang Yn, Tang Yl, Ke ZY, Chen YQ, >LUo Xq, et al. Mir-124 contributes to glucocorticoid resistance in acute lymphoblastic leukemia by promoting proliferation, inhibiting apoptosis and targeting the glucocorticoid receptor. *J steroid Biochem Mol Biol.* 2017; 172: 62-68.
12. Borowitz M, Devidas M, Hunger S, Bowman P, Carroll A, Carroll W. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group Study. *Blood.* 2008; 111: 5477-5485.
13. Widjajanto PH, Sutaryo S, PruwantoI, Ven PM, Veerman AJ. Early Response to Dexamethasone as Prognostic Factor: Result from Indonesian Childhood WK-ALL Protocol in Yogyakarta. *J Oncol.* 2012; 41: 1-8.