**ARTÍCULO ORIGINAL**

# Respuesta favorable a esteroides en pacientes con leucemia aguda linfoblástica: Frecuencia e impacto pronóstico

*Favorable steroid response in patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: Frequency and prognostic significance*

Christian Ramos-Peñafiel,<sup>1</sup> Humberto Castellanos-Sinco,<sup>1</sup> Carlos Martínez-Murillo,<sup>1</sup> Adolfo Martínez-Tovar,<sup>2</sup> Irma Olarte-Carrillo,<sup>2</sup> Jorge Zamora-Domínguez,<sup>2</sup> Azurita Aguirre-Coto,<sup>1</sup> Juan Collazo-Jaloma,<sup>1</sup> Etta Rozen-Fuller.<sup>1</sup>

## Resumen

**Introducción:** El protocolo institucional HGMLAL07/09 fue diseñado para evaluar el impacto pronóstico de un ciclo de siete días de pre-tratamiento con prednisona semejante a lo realizado en ensayos pediátricos. La respuesta favorable a esteroides (RFE) se define como menos de  $1 \times 10^3 \mu/L$  blastos en sangre periférica al final del pre-tratamiento. En adultos solo el ensayo GIMEMA ALL028 ha evaluado dicha respuesta con resultados semejantes a lo señalado en series con casos pediátricos.

**Objetivo:** Evaluar el valor pronóstico de la RFE sobre la tasa de supervivencia global.

**Método:** Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal en pacientes con leucemia linfocítica de *novo* que fueron tratados en el servicio de Hematología durante el periodo de diciembre de 2007 a febrero de 2009.

**Resultados:** Se analizó a 72 pacientes adultos (promedio 37 años de edad), con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica (LAL) de *novo*. Se integró remisión completa (RC) en 68% ( $n=49$ ) y hubo 10% ( $n=7$ ) de leucemias refractarias; los otros 16 (22%), murieron en el curso de la terapia. La RFE se registró en 27% ( $n=19$ ), siendo mayor en pacientes con una cifra de leucocitos menor de  $30 \times 10^9/L$ . La supervivencia global a 430 días fue de 58%, sin encontrar una relación entre la RFE y la supervivencia ( $p = 0.923$ ).

**Conclusiones:** La RFE es un factor pronóstico favorable en población pediátrica con LAL, pero existe poca evidencia en población adulta. En nuestra serie la RFE es baja y no se logró encontrar una correlación con la supervivencia. Es necesario continuar la búsqueda de nuevos marcadores pronósticos que sean de utilidad y que permitan identificar a la población con mayor riesgo de recaída.

**Palabras clave:** Leucemia Aguda Linfoblástica; Esteroides; Respuesta favorable a esteroides; México.

<sup>1</sup> Servicio de Hematología.

<sup>2</sup> Departamento de Biología Molecular. Laboratorio de Hematología. Hospital General de México, Secretaría de Salud.

Correspondencia: Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel. Dr. Balmis N°148, Col. Doctores, México D. F. Correo electrónico: leukemiachop@hotmail.com

**Abstract**

**Introduction:** The institutional protocol HGMLAL07/09 was designed to evaluate the prognostic impact of 7 days pre-treatment with prednisone like the pediatric trials. The steroids good response (SGR) is defined as the presence of less  $1 \times 10^3/\mu\text{L}$  blasts cells in periphery blood at the end of pre-treatment. In adults only the GIMEMA ALL028 evaluated the SGR with similar results as the pediatric trials.

**Objective:** Determine the prognostic value of the SGR on survival.

**Methods:** Is a longitudinal prospective study on patients with acute lymphoid leukemia of novo who were treated on the period of December 2007 to February 2009.

**Results:** In this trial we analyzed 72 patients (37 years old mean) with novo Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). The CR rate was 68% ( $n=49$ ) and 10% ( $n=7$ ) of refractory leukemia. The SGR was presented in 27% ( $n=27$ ) being higher in patients with white blood count less than  $30 \times 10^9/\text{L}$ . The overall survival was around 58% at 430 days without relation between the SGR and the survival ( $p = 0.923$ ).

**Conclusions:** In conclusion the SGR is a good prognostic factor in pediatric patients but there is still little evidence in adults. In our series the SGR is low and we could not find a relationship between the SGR and the survival. Is necessary to continue the search for new prognostic markers that helps to identify the population with an increased risk of relapse.

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukemia; Steroids; Good steroids response; Mexico.

## Introducción

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es una enfermedad maligna que se caracteriza por una tasa de proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras con un potencial de replicación ilimitado.<sup>1</sup> La aplicación de diversas combinaciones de agentes quimioterápicos, así como terapias con agentes anti-CD20+, anti-CD19+ o los inhibidores de tirosin-cinasa, han modificado el curso de la enfermedad.<sup>2-5</sup> El objetivo de la etapa de inducción a la remisión es la reducción en promedio de 99% de la carga tumoral inicial,<sup>6</sup> siendo los principales medicamentos los agentes antracíclicos, los alcaloides de la vinca y los corticosteroides.<sup>7-10</sup> Los corticosteroides se han utilizado de forma amplia en el tratamiento de diversas neoplasias linfoides,<sup>11</sup> su blanco es el bloqueo de la síntesis de proteínas por acción directa sobre el DNA.<sup>12,13</sup> Gran parte de su mecanismo de acción está regulado por el papel de sus receptores, que muestran una localización intracelular,<sup>14</sup> los que activan diversos factores de transcripción que modifican la expresión de proteínas asociadas con la apoptosis como lo son la molécula Bim, la granzima A, moléculas proapoptóticas como GPR65/TDAG8 y otras proteínas implicadas en la vías intrínseca y extrínseca de la apoptosis.<sup>15</sup> En la LAL infantil se ha establecido el término pre-inducción con esteroides, estos se administran de forma

progresiva durante siete días y al día +7, se verifica la cuenta de blastos en sangre periférica; si esta es menor de  $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ , se considera como una respuesta favorable a esteroides (RFE), dicho hallazgo ha sido considerado de pronóstico favorable en diversas series pediátricas.<sup>16,17</sup> En los adultos, dicha estrategia ha sido implementada por Annino y colaboradores en el protocolo GIMEMA ALL0288, siendo la RFE el principal factor independiente que influyó sobre la remisión completa (RC), remisión continua completa (RCC) y supervivencia global (SG).<sup>18</sup> En el Hospital General de México, desde 2007, se estableció el protocolo institucional HGMLAL07/09 para el tratamiento de la LAL del adulto, el cual se basa en un ciclo de pre-inducción con corticosteroides semejante a lo establecido por el grupo italiano GIMEMA. En este estudio se presentan los resultados del protocolo HGMLAL07 a 430 días de seguimiento y el valor de la RFE como marcador pronóstico.

## Métodos

**Protocolo de tratamiento:** El diagrama general de la etapa de inducción a la remisión, se describe en la **Tabla 1**. De forma general se estableció un pre-tratamiento basado en prednisona (PDN) que se administró de forma progresiva durante siete días (día -7 al día -1): 25mg en el día -7 y -6, 50mg en los días -5 y -4, 75mg

» **Tabla 1.** Protocolo institucional para el tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica del Adulto HGMLAL07\*.

<b>Inducción a la remisión HGMLAL07</b>		
Daunorrubicina	60 mg/m <sup>2</sup> IV	1,8,15
Vincristina	2 mg/m <sup>2</sup> IV	1,8,15,22
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup> VO	1-28
Citarabina	40 mg IT	1,8,15,22
Dexametasona	8 mg IT	1,8,15,22
Metotrexato	15 mg IT	1,8,15,22
<b>Fase II. Inducción a la remisión</b>		
Ciclofosfamida	650 mg/m <sup>2</sup> IV	1,8,15
Citarabina	65 mg/m <sup>2</sup> IV	1-4, 8-11
6-mercaptopurina	60 mg/m <sup>2</sup> VO	1-15
<b>Consolidación I</b>		
Metotrexato	1.5 g/m <sup>2</sup> IV	1,15,45
Rescate con folinato cálcico , iniciando a las 24hrs del término del Metotrexato, el ciclo se repite		
<b>Intensificación</b>		
Doxorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> IV	1,8,15
Vincristina	2 mg/m <sup>2</sup> IV	1,8,15,22
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup> VO	1-28
<b>Consolidación II</b>		
Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup> IV	1-5, 28-32
Citarabina	75 mg/m <sup>2</sup> IV	1-5, 28-32
<b>Mantenimiento (durante 2 años)</b>		
6-mercaptopurina	75 mg/m <sup>2</sup> IV	1-5
Metotrexato	15 mg/m <sup>2</sup> VO	semanal

\*Al final de cada ciclo de quimioterapia se administró quimioterapia intratecal, durante el mantenimiento se administró cada dos meses.

La médula ósea por aspiración se realizó al final de cada ciclo de quimioterapia.

los días -3, -2 y 60mg/m<sup>2</sup> el día -1, en el día 0 de tratamiento se toma citometría hemática con frotis de sangre periférica y se establece como una RTE si se cuenta con una cifra menor de  $1 \times 10^3/\mu\text{L}$  blastos en sangre periférica en el día cero de tratamiento.

La etapa de inducción a la remisión contó con una duración de cuatro semanas. La profilaxis a sistema nervioso central se realizó con base en quimioterapia intratecal, con triple droga (citarabina, dexametasona, metotrexato) por un número de cuatro dosis (una semanal). La remisión completa (RC) se evaluó en el día + 28. Todos los pacientes recibieron profilaxis antimicrobiana con base en ciprofloxacino, y el manejo de los episodios febriles fue basado acorde a las recomendaciones de las guías de fiebre y neutropenia.<sup>19</sup>

*Criterios de respuesta:* Posterior al esquema de inducción a la remisión, se considera en RC a aquellos pacientes los cuales cuenten en sangre periférica con una cifra  $>1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$  neutrófilos, Hb  $>10\text{g/dL}$  y plaquetas  $>100 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; sin la presencia de blastos circulantes en sangre periférica y menos de 5% de blastos en médula ósea. Los pacientes con más de 5% de blastos posterior a la inducción se les administró una quimioterapia de rescate; si no lograron obtener RC se les consideró resistentes. Se consideró como respuesta temprana a esteroides a aquellos pacientes en los cuales en el día 0 de tratamiento contaban con una cifra menor de  $1.0 \times 10^3/\mu\text{L}$  en sangre periférica.

*Pacientes:* Se analizó a 72 pacientes con el diagnóstico de LAL *de novo* desde diciembre de 2007 hasta febrero de 2009; se inscribió a los pacientes en el protocolo de tratamiento HGMLAL07. El diagnóstico se estableció con los criterios morfológicos establecidos por la clasificación Franco-Américo-Británica y se confirmó mediante el uso de inmunofenotipo. La infiltración a sistema nervioso central se corroboró con la punción lumbar diagnóstica acorde a los criterios establecidos.<sup>20</sup> Todos los pacientes contaban con consentimiento informado a su ingreso al Hospital General de México.

*Método estadístico:* El principal objetivo del estudio fue evaluar si la RTE mostraba impacto sobre la supervivencia global. Las curvas de supervivencia se establecieron por el método de Kaplan-Meier y se realizó un análisis de *Ji cuadrada* para establecer el valor pronóstico de las diversas variables. La supervivencia global se definió como el tiempo desde el inicio de tratamiento al momento de muerte o última fecha registrada, la supervivencia libre de enfermedad se definió desde el tiempo de la RC hasta el momento de recaída, muerte o última fecha de seguimiento. Se consideró estadísticamente significativo si contaban con una  $p < 0.05$ .

## » Resultados

*Características de los pacientes:* Alrededor de 72 pacientes se consideraron elegibles para el protocolo de tratamiento en quienes se obtuvo el consentimiento informado de la institución. La media de edad de los casos fue de 37 años (17 a 63 años), 63% correspondieron a edades menores de 35 años y 37% a una edad mayor de 35 años. La cuenta promedio de leucocitos

**Tabla 2.** Tasa de respuesta temprana a esteroides (RTE) y acorde con la cifra inicial de leucocitos

Cuenta inicial de leucocitos ( $\times 10^9/l$ )	Porcentaje de respuestas
Respuesta global	27%
1.0 - 30.0 $\times 10^9/L$	48%
30.0 - 100.0 $\times 10^9/L$	8.6%
> 100.0 $\times 10^9/L$	15.0%

fue de  $62 \times 10^3/\mu L$  (rango de  $0.7-790 \times 10^3/\mu L$ ), 53% contaban con una cifra mayor de  $35 \times 10^3/\mu L$  y un 47% contaron con una cifra menor de  $35 \times 10^3/\mu L$ , un 18% mostró cifras de leucocitos mayor de  $100 \times 10^3/\mu L$ .

Acorde con el inmunofenotipo, se clasificó como LAL de estirpe B a 92% y a 8% como estirpe T. Mostró positividad 13% para el transcrito BCR/ABL (BCR, *Breakpoint Cluster Region* / ABL, toma su nombre del virus *Abelson* causante de leucemia), originado de la t (9;22), (q34;q11) conocido como *Cromosoma Philadelphia*. De forma general, se clasificó como riesgo alto a 74% y como riesgo habitual a 26%. Se documentó infiltración a sistema nervioso central alrededor de 2% de los casos.

**Resultados de la inducción a la remisión y la respuesta temprana a esteroides:** Se registró una RC en alrededor de 68% de los casos; 22% presentaron falla en inducción por muerte y 10% de los pacientes presentaron una leucemia refractaria.

La RFE se presentó en 19 pacientes (27% de los casos). La RFE acorde a la cuenta de leucocitos inicial se describe en la **Tabla 2**.

Se analizó el valor pronóstico de la RFE sobre la supervivencia de los pacientes no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.923$ ).

**Respuesta temprana a esteroides y recaídas:** Se registraron siete recaídas tempranas (9.2%); 100% localizadas en médula ósea, sin registrarse alguna recaída a nivel de sistema nervioso central. Todos los pacientes que contaban con una recaída, no mostraron una RFE. El tiempo promedio de recaída fue de 55 días (rango de 27 a 170 días).

**Factores pronósticos que influyeron sobre la supervivencia global:** La supervivencia global a 430 días fue de 58%, con una supervivencia libre de evento de 76% (**Figura 1**). Las principales variables que influyeron sobre

**Tabla 3.** Impacto pronóstico de las diferentes variables.

	<i>p</i>
Respuesta temprana a esteroides (RTE)	0.923
Edad < de 35 años vs. edad > 35 años	< 0.022
Riesgo habitual vs. riesgo alto	< 0.048
Positividad para el transcrito BCR/ABL p 190	0.622
Inmunofenotipo B vs. T	0.990

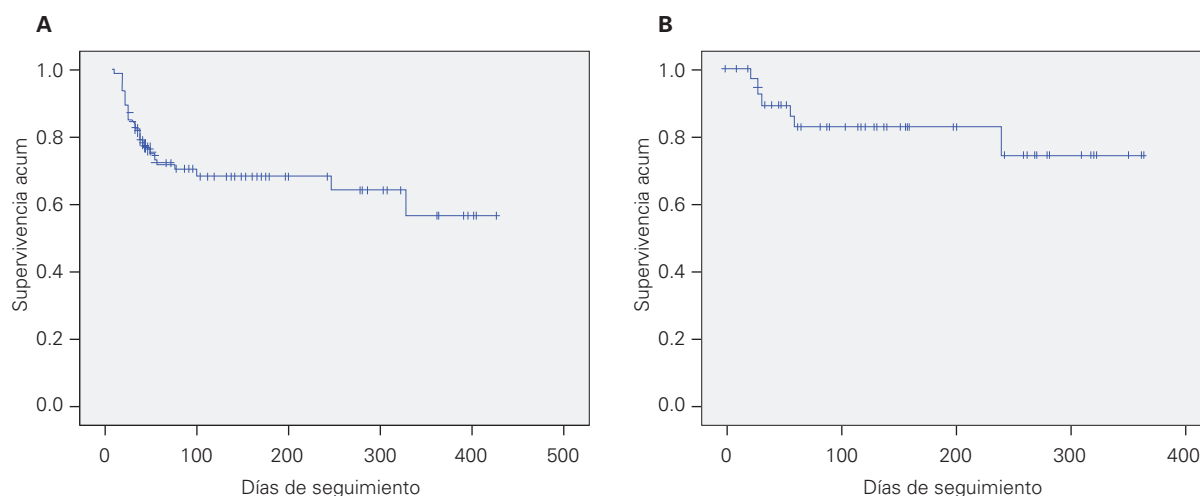
el pronóstico fueron; la edad ( $p = 0.022$ ) y el tipo de riesgo ( $p = 0.048$ ), entre las variables que no influyeron sobre el pronóstico destacaron la positividad para el transcrito BCR/ABL ( $p = 0.622$ ), el inmunofenotipo ( $p = 0.990$ ) y RTE ( $p = 0.923$ ) (**Tabla 3**).

## Discusión

Este estudio representa la experiencia del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto con un protocolo que se fundamenta en la pre-inducción con corticoesteroides semejante a lo realizado en el protocolo italiano GIMEMA 0288. En dicho protocolo, la RFE representó un factor independiente para el pronóstico, dicho hallazgo es semejante a lo demostrado en series pediátricas.<sup>18</sup> Un punto importante a considerar de dicho estudio en cuanto a la supervivencia es que alrededor de 30% de los pacientes contaban con edades entre 12 a 20 años y al ser tratados con un protocolo muy semejante a los establecidos para población pediátrica, la supervivencia es mayor en comparación a si se utilizara un protocolo de tratamiento para población adulta. Esta estrategia ha sido abordada por Boissel y colaboradores en el estudio francés FRALLE vs. LALA.<sup>21</sup>

Uno de los principales objetivos de nuestro estudio fue determinar si la experiencia del protocolo italiano es reproducible y si la RFE impacta sobre la supervivencia. En la serie italiana la tasa de RTE fue cercana a 65%, siendo mayor en pacientes cuyas cuentas de leucocitos eran menores de  $10 \times 10^3/\mu L$ ; en nuestra serie la RFE fue menor (27%), y mayor en pacientes con cifras iniciales de leucocitos menores a  $30 \times 10^3/\mu L$ . A diferencia de lo publicado en la literatura biomédica, en nuestra serie la RFE no mostró un impacto como factor único sobre la supervivencia global ni sobre la tasa de remisión continua completa. Dichos resultados pueden ser justificados debido a que la tasa de fallas al tratamiento por muerte fue mayor en comparación con otras series internacionales,<sup>22,23</sup>

Figura 1. Curvas de supervivencia (A) y supervivencia libre de enfermedad (B) realizada por el método de Kaplan y Meier.



pero semejante a lo informado por otros países en vías de desarrollo.<sup>24-25</sup> Otro marcador pronóstico, como la presencia del transcrito BCR-ABL, tampoco mostró un impacto negativo sobre la supervivencia a diferencia de lo registrado en la bibliografía.<sup>26-31</sup> En conclusión, en este estudio se muestra el seguimiento de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica incluidos en el protocolo HGMLAL07, cuyo fundamento es la pre-inducción basada en corticoesteroides, semejante al protocolo del grupo italiano GIMEMA 0288. Por último, la RFE no mostró tener un peso estadístico sobre la tasa de supervivencia de los pacientes. Es necesario realizar un seguimiento de mayor tiempo de este grupo, para corroborar los resultados y concluir si el pre-tratamiento con corticoesteroides tiene un valor pronóstico. Se requiere también la búsqueda de nuevos marcadores pronósticos que puedan ser aplicados a nuestra población, que permita la identificación de poblaciones con un mayor riesgo de falla al tratamiento.

## Referencias

- Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009;46:1-2.
- Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1517-27.
- Pui CH, Jeha S. New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:149-65.
- Larson S, Stock W. Progress in the treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2008;15:400-7.
- Jeha S. New therapeutic strategies in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009;46:76-88.
- Jeha S. Recent progress in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:1147-44.
- Stanulla M, Scharappe M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009;46: 52-63.
- Larson RA, Dodge RK, Burns P, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: a cancer leukemia group B study 8811. *Blood* 1995;85:91.
- Bostrom B, Sensen M, Sather HN, Gaynon PS, La MK, Johnston K et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 2003;101:3809-3817.
- Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, et al. Should Adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 Trials. *J Clin Oncol* 2003;21:774-780.
- Wadleigh M, Tefferi A. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms according to the 2008 World Health Organization criteria. *Int J Hematol* 2010;91:174-9.
- Hanahan D, Weinberg R. The Hallmarks of Cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
- Gilliland DG, Tallman MS. Focus on acute leukemias. *Cancer Cell* 2002;1:417-419.
- Kato GJ, Qudus FF, Shuster JJ, Boyett J, Pollen JD, Borowitz MJ et al. *Blood* 1993;82:2304-9.
- Schmidt S, Rainer J, Riml S, Ploner C, Jesacher S, Archmüller C et al. Identification of glucocorticoid-response genes in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*.2006;107:2061-2069.
- Aricò M, Valsecchi MG, Conter V, et al. Improved outcome in high risk childhood acute lymphoblastic leukemia defined by prednisone-poor response treated with double Berlin-Frankfurt Muenster protocol II. *Blood*.2002;100:420-426.
- Dördelmann M, Reiter A, Borkhardt A, et al. Prednisone Response is the Strongest Predictor of Treatment Outcome in Infant Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*1999;94:1209-1217.
- Annino L, Vegna L. M, Camera A, Specchia G, Visuani G, Floritoni F et al. Treatment of adult lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood*.2002;99:863-871.
- Kannangara S. Management of febrile neutropenia. *Community Oncology*.2006;3: 585-590.
- Matloub Y, Lindermulder S, Gaynon PS, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG)1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology group. *Blood* 2006;108:1165-1173.
- Bhojwani D, Howard SC, Pui CH. High-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(Suppl 3): S222-30.
- Fielding A, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G et al .Outcome of 609 patients after relapse of acute lymphoblastic leukemia; an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007;109:944-950.
- Koller CA, Kantarjian HM, Thomas D, et al. The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*1997;11 (12): 2039-44.
- Rego MF, Pinheiro GS, Metzke K, Lorand-Metze I. Acute leukemias in Piauí: comparison with features observed in other regions in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:331-7.

25. Puga B, Cabrera ME, Undurraga MS. Results of the National Protocol for Anti-neoplastic Drugs in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Experience at the Hospital del Salvador, 1990-1997. *Rev Med Chil* 1998;126:1093-9.
26. Radich JP. Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15:21.
27. Gleibner B, Gökbüget N, Bartram CR, Janssen B, Rieder H, Janssen JW et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multi-center Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood*. 2002;99:1536-43.
28. Thomas X, Thiebault A, Olteanu N, et al. Philadelphia chromosome positive adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, prognostic factors and treatment outcome. *Hematol Cell Ther* 1998;40:119-128.
29. Barret AJ, Horowitz MM, Ash RC, Atkinson K, Gale RP, Goldman JM et al. Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1992;79:3067-3070.
30. Chao NJ, Blume KG, Forman SJ, Snyder DS. Long term follow-up of allogeneic bone marrow recipients for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995;85:3353-54.
31. Mrózek K, Harper D, Aplan P. Cytogenetic Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:991-1010.