



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

## EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA CITOGENÉTICA CON MESYLATO DE IMATINIB EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA GRANULOCITICA CRÓNICA EN PEDIATRÍA.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

TRABAJO DE FIN DE CURSO  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA  
P R E S E N T A :  
DRA. DEYANIRA CORTES ALVA

TUTOR DE TESIS:  
DR. ALBERTO OLAYA VARGAS



MÉXICO, D.F.



FEBRERO DEL 2009

**EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA CITOGENÉTICA CON MESYLATO DE  
IMATINIB EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA GRANULOCITICA  
CRÓNICA EN PEDIATRÍA.  
REVISIÓN DE LA LITERATURA**



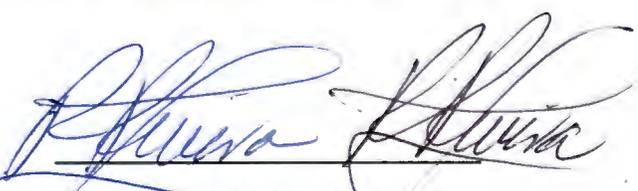
---

**DR JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



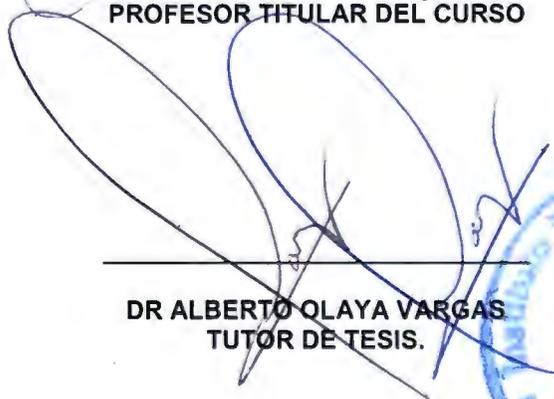
---

**DRA MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



---

**DR ROBERTO RIVERA LUNA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



---

**DR ALBERTO OLAYA VARGAS  
TUTOR DE TESIS.**



# INDICE

MATERIAL Y METODOS	1
METODOLOGIA	2
INTRODUCCION	3
ANTECEDENTES	4
ETIOLOGIA	5
CITOGENETICA	6
CUADRO CLINICO	9
DIAGNOSTICO	11
TRATAMIENTO	12
MESYLATO DE IMATINIB	14
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFIA	23

# **EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA CITOGENÉTICA CON MESYLATO DE IMATINIB EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA GRANULOCITICA CRÓNICA EN PEDIATRÍA. REVISIÓN DE LA LITERATURA**

Autores: \*Dra Deyanira Cortés Alva \*\* Dr Alberto Olaya Vargas.

\* Residente de quinto año de oncología pediátrica del INP. \*\* Medico adscrito al servicio de oncología pediátrica del INP.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo de estudio:**

Material objetivo: textos de oncología pediátrica, artículos reportados en la literatura internacional y nacional sobre el empleo imatinib mesylato para el tratamiento de leucemia granulocítica pediátrica.

### **Material de estudio:**

Artículos originales sobre el empleo de mesylato de imatinib en el tratamiento de leucemia granulocítica crónica en pediatría.

Ubicación:

Centros de información y documentación: biblioteca del INP, Centro Medico Nacional siglo XXI, Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, bases de datos electrónicas medline, pubmed, lilacs, ovid.

### **Criterios de inclusión**

Artículos originales sobre empleo de mesylato de imatinib en el tratamiento de leucemia crónica granulocítica en pacientes pediátricos que incluyeran el tema.

### **Criterios de exclusión.**

Artículos incompletos.

### **METODOLOGÍA.**

Se recopiló Información presente en los centros de recolección de las fuentes electrónicas, empleando las palabras: imatinib mesylate, treatment chronic myelogenous leukemia

## INTRODUCCIÓN.

La leucemia granulocítica crónica es un padecimiento que representa del 2-3% de las leucemias en la edad pediátrica; a pesar de su baja incidencia en este grupo de edad es una patología considerada con pobre pronóstico. El tratamiento convencional a base de quimioterapia no logra respuesta prolongada; lo anterior motivo la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas como el trasplante alogénico de médula ósea, que de forma tradicional fue considerado por años como el tratamiento de elección. Sin embargo persisten los inconvenientes relacionados con esta modalidad terapéutica como disponibilidad de donador compatible, realización en el lapso de tiempo adecuado (menos de un año a partir del diagnóstico) y la morbi/mortalidad asociada al tratamiento. La alteración citogenética característica de LGC fue descrita desde la década de los 60's y actualmente se dispone de fármacos con mecanismo de acción a nivel molecular que producen remisión citogenética y molecular de la enfermedad. Se ha demostrado que la respuesta citogenética se relaciona con sobrevida prolongada y estos fármacos cuentan con la ventaja de inducir adecuados índices de respuesta hematológica, citogenética y molecular con baja morbilidad.

La leucemia granulocítica crónica (LGC) es un padecimiento maligno poco frecuente en la edad pediátrica. El tratamiento potencialmente curativo hasta la década pasada era la realización de trasplante alogénico de médula ósea con mortalidad del 20% y con probabilidad de recaída del 17%. La LGC es la

consecuencia de una traslocación balanceada entre el cromosoma 9 y el 22, dando como resultado la formación de un gen quimérico (BCR/ABL), que activa a una familia de tirosinquinazas dentro de las que participan la familia de C-Kit. Actualmente se desarrollo la terapia blanco (imatinib mesylato), que bloquea la expresión de esta familia de genes, sin embargo la mayor parte de los estudio clínicos han demostrado su eficacia evaluando la respuesta clinica y citogenética en población adulta, población en la que es considerado el tratamiento de primera línea por la excelente repuesta molecular, aunado a la baja comorbilidad. Debido a la baja incidencia en la edad pediátrica no se ha evaluado la remisión citogenética con el empleo de este fármaco. 

## **ANTECEDENTES**

La leucemia granulocítica crónica (LGC) es un trastorno clonal mieloproliferativo en donde un progenitor pluripotencial sufre una transformación maligna adquiriendo ventajas proliferativas, la clona se expande preferencialmente hasta que la hematopoyesis normal es inhibida y casi toda la celularidad normal es sustituida por la que proviene de la clona maligna. El defecto es proliferativo y de supresión apoptótica.

La LGC fue probablemente la primera leucemia conocida como entidad en 1845 al describirse 2 pacientes con esplenomegalia masiva y leucocitosis. La incidencia mundial de LGC se estima en 1-2 casos por cada 100 000 habitantes, representa

del 15 al 20% de las leucemias en la edad adulta y aproximadamente el 3% de las leucemias en la edad pediátrica y 10% ocurre entre los 5 y 20 años de edad. La incidencia en México de este padecimiento, en población adulta y pediátrica no está bien determinada.

## **ETIOLOGÍA.**

La primera probabilidad sobre la patogénesis se describió en 1960 cuando se desarrollan técnicas en el estudio de mitosis celular. Noweł y Hungerford detectaron la presencia consistente de una anomalía cromosómica a la que llamaron cromosoma Filadelfia (Ph) en personas con esta enfermedad. En 1973 Rowley observó que el cromosoma Ph era resultado de una traslocación que involucraba a los cromosomas 9 y 22  $t(9;22)(q34;q11)$ . En la década de los 80's se demostró la presencia de un gen de fusión llamado BCR/ABL que actualmente se conoce como la causa de la fase crónica de la LGC.<sup>1,2</sup>

Se considera que la LGC proviene de un progenitor hematopoyético pluripotencial que adquiere el cromosoma Ph+ con la presencia concomitante del gen de fusión que confiere a su descendencia una ventaja proliferativa sobre el resto de los elementos hematopoyéticos normales y gradualmente desplaza a la hematopoyesis normal. Esta traslocación se encuentra en aproximadamente el 95% de los casos de LGC. El mecanismo por el cual ocurren estos cambios citogenéticos no está determinado. La ventaja en proliferación sobre las células

normales parece deberse a la expresión constitutiva de factores estimulantes de crecimiento como factor estimulante de colonia de granulocitos (GSF-C) e interleucina 3 (IL-3). La supervivencia prolongada de las células que constituyen la LGC es el resultado de un defecto en la apoptosis.

El mecanismo básico por el cual la fase crónica se transforma en blástica no está completamente comprendida. Se han descrito otras anomalías citogenéticas además del cromosoma Ph que pueden estar implicadas como alteraciones en los genes p53 y p16 que se han reportado en asociación con progresión clínica de la fase crónica a la acelerada y a la enfermedad en fase blástica.

## **CITOGENÉTICA.**

El cromosoma Ph es la alteración citogenética característica de la LGC, descrita desde la década de los 60's. Es el resultado de la traslocación recíproca del cromosoma 9 en la banda q34 que se trasloca al segmento 3' del gen ABL en el segmento 5' del gen BCR en el cromosoma 22 en la banda q11.21 dando como resultado el gen quimérico BCR/ABL. El gen ABL se expresa como una proteína de 145 kd; parece ser un modulador que integra señales que influyen en el ciclo celular y la apoptosis. BCR tiene 160 kd y codifica para una quinasa de serina y treonina, puede ser fosforilada en diferentes residuos de tirosina para la unión y activación de otras señales intracelulares. Activa múltiples vías de señalización que dan como resultado la proliferación de las células hematopoyéticas y la

ausencia de apoptosis, La traslocación se designa t (9:22) (q34;q11.21) y se encuentra en aproximadamente 95% de los pacientes con LGC. El RNA mensajero resultante de la fusión de BCR/ABL condiciona a una tirosinquinasa citoplasmática constitutivamente activa, puede fosforilar varios sustratos y activar múltiples vías de transmisión de señales afectando el crecimiento y diferenciación de la célula. interviene en transformación, crecimiento o muerte programada, dando como resultado aumento de la proliferación, supresión apoptótica con mantenimiento del proceso de diferenciación que explica el fenotipo de la leucemia en la LGC.

La traslocación recíproca de los cromosomas 9 y 22 en un gen de fusión tiene como producto una proteína con propiedades únicas. Dependiendo del sitio de ruptura en el gen BCR la proteína de fusión puede ser de tamaño variable desde 185 a 230 kd; cada gen de fusión codifica la misma proporción de ABL pero en un tamaño diferente de secuencias de BCR.

La transcripción de la fusión BCR-ABL resulta en el gen quimérico BCR/ABL mRNA que da como resultado proteínas de varios tamaños como p190, p210 o p230, esto según el sitio de ruptura de gen BCR; la función de esas proteínas citoplasmáticas esta regulada por la actividad constitutiva de la tirosina quinasa que es indispensable para que la actividad intracelular de diferentes vías de señalización que afectan la proliferación celular, diferenciación, y apoptosis, esas

proteínas target incluyen STAT, RAS, RAF, JUN kinasas, MYC, AKT y otras vías de señalización. <sup>3</sup>

El gen quimérico BCR/ABL probablemente se involucre en defectos de adhesión celular y por lo tanto esta implicada en la pobre adhesión al estroma de la médula de las células de la LGC.

Todos los pacientes en fase crónica expresan solo la proteína de 210 kd, y se reporta la existencia de modelos murinos en donde al incubar esta proteína se desarrollan datos clínicos de un trastorno mieloproliferativo semejante a la LGC<sup>4</sup>

La progresión de LGC de la fase crónica a la fase acelerada o a la fase blástica es acompañada de otras anomalías citogenéticas que ocurren con mayor frecuencia en la transformación a leucemia mielocítica aguda (LAM) que a leucemia linfoblástica aguda (LLA) estas incluyen el isocromosoma 17, +19, trisomía 8, mutaciones o deleciones de genes supresores como p16 y p53 que probablemente contribuyan al fenotipo maligno.

#### **CUADRO CLÍNICO <sup>5</sup>**

El pico de incidencia se encuentra entre los 50 y 60 años con una media de 50 años y existe discreto predominio por el sexo masculino. En la edad pediátrica el 60% se diagnostica antes de los 6 años de edad.

En la evolución de la enfermedad se identifican tres fases: la crónica que concluye con una fase llamada blástica y algunas veces entre estas dos existe una fase de

corta duración llamada fase acelerada caracterizada por incremento gradual de blastos en sangre periférica, anemia, trombocitopenia y esplenomegalia progresiva.

La fase crónica tiene una duración entre 35 y 65 meses y 2/3 partes evolucionan a la fase acelerada con duración entre 12 y 24 meses, posteriormente evolucionan a fase blástica con duración entre 3 a 12 meses. La media de supervivencia es de 3 a 5 años.

Los signos y síntomas que se desarrollan son usualmente insidiosos e incluyen fatiga, anemia, esplenomegalia masiva y leucocitosis. En la fase crónica los leucocitos tienen cuenta de aproximadamente 200, 000/uL, presencia de células mieloides en sangre periférica y médula ósea que muestran todas las fases de diferenciación pero existe predominio de mielocitos en sangre periférica; más de la mitad de los pacientes tienen cuentas de plaquetas mayores a 1 millón/uL y la médula ósea es hiper celular con mielocitos, mieloblastos, promielocitos con cuentas menores al 10% y megacariocitos incrementados. La duración aproximada es de 36 a 60 meses cuando ocurre un cambio abrupto en la enfermedad; esta fase es llamada fase acelerada, cambio a fase blástica o fase terminal.

Clínicamente lo más representativo de la fase blástica es la presencia en sangre periférica, médula ósea - o en ambas- de mieloblastos y promielocitos que exceden el 30%; esto ocurre hasta en 70% de los casos. En ausencia de una franca crisis blástica, se emplean otros criterios como presencia de fiebre de

origen no determinado, incremento de esplenomegalia o linfadenopatía, basofilia, aumento de la anemia y trombocitopenia, refractariedad al tratamiento previo.

La fase blástica se divide por linaje en dos tipos: mieloide o linfóide. La fase blástica linfóide se observa 20-30% de los pacientes y la mayoría son de inmunofenotipo B. La crisis blástica mieloide puede semejar una leucemia mieloide aguda. La media de supervivencia en fase blástica es de 3 meses. El mecanismo por el cual ocurre la transformación es desconocido, pero se han encontrado anomalías citogenéticas a nivel de p53 y p16 y estos genes se han asociado a la progresión de la fase.

El 80% de los casos se diagnostican en la fase crónica y hasta el 40% de estos pacientes se encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico el cual se realiza en sangre periférica.

## **DIAGNÓSTICO.**

El diagnóstico de LGC se realiza por la presencia de características en sangre periférica y médula ósea aunado al empleo de técnicas moleculares de diagnóstico.

Se han empleado varias técnicas moleculares para el diagnóstico entre las que se encuentra la hibridación *In situ* (FISH) para detección del gen BCR/ABL, permite identificar la presencia o ausencia de secuencias específicas de DNA y permite

análisis y cuantificación de la enfermedad a nivel molecular y se puede emplear en medula ósea o en sangre periférica.

Reacción en cadena de polimerasa reversa (RT-PCR): es de los métodos más sensibles para la presencia de RNA mensajero, el producto intracelular de proteínas producidas a partir del DNA. Cada RNAm es específico para la proteína particular que codifica y puede detectar una célula leucemia en  $10^5$ - $10^6$  células normales.

Las funciones de bcr y abl en las células normales y en las células de LGC no están entendidas por completo. La prueba molecular reacción en cadena polimerasa transcripta reversa (RT PCR) es altamente sensible para detectar RNA y puede detectar el cromosoma Ph+ en  $10^5$  células no leucémicas.

La respuesta molecular ha sido estudiada para determinar su significancia clínica y la probabilidad de recaída en pacientes tratados con IM. Los resultados de PCR cuantitativa en pacientes con remisión citogenética completa han sido analizados, se concluyó que los pacientes que presentan una respuesta molecular mayor a 12 meses del inicio del tratamiento tienen mayor duración de la respuesta citogenética, se refiere también que la reducción mayor a un logaritmo en un período de 3 meses de administración del tratamiento predice mantener una respuesta molecular mayor por un período de 2 años y concluyen que el obtener una respuesta molecular mayor especialmente en el primer año de tratamiento y empleando como primera línea de tratamiento IM, predice la durabilidad de la remisión citogenética.<sup>6</sup>

## **TRATAMIENTO.**

En la década de los 80's la LGC era una enfermedad considerada incurable y finalmente fatal. A través del tiempo el tratamiento ha incluido diversas estrategias aplicables de forma equiparable a la población adulta y pediátrica, estas incluían quimioterapia convencional (inicialmente busulfán e hidroxiurea), posteriormente inmunomoduladores (INF alfa) como tratamiento único o combinado con bajas dosis de citarabina.

Al comparar la eficacia de INF contra hidroxiurea se encontró que incrementaba la sobrevida a 5 años del 46% al 57%. A finales de los 80's un grupo de pacientes recibieron tratamiento con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en la fase crónica del padecimiento, consiguiendo en la población pediátrica, sobrevida entre el 70 y 80% con donador relacionado y del 40-60% con donador no relacionado; a partir de entonces el trasplante fue considerado el tratamiento potencialmente curativo; sin embargo la falta de donadores compatibles, mortalidad del 20% principalmente por neumonitis por citomegalovirus y enfermedad injerto contra huésped así como el 17% de recurrencia postrasplante fueron las principales barreras para el tratamiento exitoso.

A partir de la introducción de IM (un inhibidor específico de una tirosin quinasa) se iniciaron estudios fase III en adultos reportándose respuestas citogenéticas del 64% en pacientes que recibieron IM entre 2 y 10 meses.

La comparación de respuesta citogenética entre el empleo de tratamiento convencional con citarabina e INF en 1106 pacientes con LGC en fase crónica los resultados indicaron que la mejor respuesta citogenética fue obtenida con IM y al ocurrir esta, la probabilidad de permanecer libre de enfermedad a dos años fue del 100%.<sup>7</sup>

La alta efectividad para remisiones citogenéticas aunado al bajo porcentaje de toxicidad sin comprometer el índice de éxito condicionó que se cuestionara su utilidad como tratamiento de primera línea en LGC de adultos y posteriormente en el paciente pediátrico.<sup>8,9</sup>

#### **Mesylato de Imatinib:**

El papel determinante de BCR-ABL en la patogénesis de la enfermedad motivo los estudios de desarrollo de fármacos hacia este sitio. En la década e los 80's se desarrollaron compuestos capaces de inhibir competitivamente ATP, el sustrato o ambos pero estos compuestos tenían poca utilidad in vivo.

Estudios en líneas celulares mostraron que IM inhiba potencialmente a todas las tirosinquinazas de las cuales depende ABL (celular, viral , BCR-ABL). In vitro demostró actividad para inhibir las vías de señalización de los ligandos activados del factor de crecimiento derivado de plaquetas, además de inhibir la autofosforiliación del receptor de c-Kit favoreciendo potencialmente a los pacientes con mutaciones a este nivel como los de tumor del estroma gastrointestinal.

En el desarrollo del fármaco se concluyó su pobre respuesta para inhibir vías de factores de crecimiento semejantes a la insulina, EGF, FGF.

El modelo animal empleado para demostrar su actividad in vivo consistió en ratones con línea celular humana BCR-ABL, demostró tener adecuada absorción vía oral y un periodo libre de enfermedad mayor en los animales que recibieron IM.

Los primeros estudios fase 1 para determinar la dosis terapéutica se desarrollaron en 1998.

Se emplearon pacientes con LGC en fase crónica con falla a tratamiento con INF, respuestas hematológicas se observaron a partir de 140 mg, respuesta hematológica completa en el 99% de los pacientes con dosis de 400 mg al día y dosis mas elevadas mostraron respuesta citogenética, .los efectos adversos detectados fueron leves caracterizados por nausea, diarrea, edema periorbital, y rash. La conclusión de la mielosupresión se considero secundaria la disminución de la hematopoyesis de la clona ph+ mas que a toxicidad.<sup>10</sup>

Los ensayos fase 2 y 3 realizados en la década de los 90's concluyen que IM es un inhibidor específico de todas las tirosinquinasa de ABL que puede inducir remisiones completas o cercanas a la totalidad en más del 80% de los pacientes. Bloquea el sitio de unión del ATP de la tirosin kinasa, previniendo la fosforilación del residuo tirosin y reduce la proliferación celular. BCR/ABL tiene una vida media prologada que necesita la presencia continua del inhibidor para reducir su función

de forma sustancial. La dosis recomendada es de 400 mg/día, en caso de enfermedad progresiva o refractaria hematológicamente a 3 meses de inicio de tratamiento la dosis puede ser elevada a 600 mgm<sup>2</sup>sc.

Se ha evaluado su eficacia en fase blástica, acelerada o en resistencia a interferón, reportándose respuesta hematológica del 28% y respuesta citogenética completa en 14%. En la crisis blástica 70% de los pacientes responden pero recaen con media de 42 a 123 días, en la fase de blasto mieloide la respuesta hematológica es de 4% y respuesta citogenética completa en 5% <sup>11</sup>

A partir del 2001<sup>12</sup> la FDA aprueba el empleo de Imatinib mesylato (IM) para el tratamiento de niños con LGC y cromosoma Ph+. La indicación inicial es enfermedad en fase crónica, recurrencia después de trasplante de células progenitoras y pacientes resistentes al tratamiento con interferón alfa.

En 2004 se publicó una revisión sistematizada sobre la efectividad y el costo de IM como tratamiento de primera línea en LGC fase crónica. Se comparó con INF-alfa, hidroxiurea y trasplante de médula ósea (TMO). En este análisis el IM se asoció con respuesta completa a los 12 meses de más del 68% de los pacientes comparado con 20% en el grupo de INF-a y el grupo de citarabina. Se estimó en proporción que los pacientes que no progresaron a fase blástica a los 12 meses fue de 98.5% para IM; y de 93.1% con INF-a y ara c. La sobrevida global mostró diferencias significativas efectos adversos de 2% para IM y 5.6% para INF-a con ara c. La media de repuesta completa con INF a fue de 6% y de 0 para hidroxiurea. En los estudios en los cuales se comparó TMO e INF-a, la sobrevida

fue mayor para TMO. Se concluyó que IM es más efectivo que las drogas estándar en términos de respuesta citogenética y sobrevida libre de progresión con pocos efectos adversos y concluyen que IM se recomienda como tratamiento de primera y segunda línea.<sup>13</sup>

La respuesta molecular en pacientes con LGC tratados con IM en fase crónica ha sido analizada, se refiere un estudio en adultos; se analiza cuantitativamente por PCR la respuesta en 280 pacientes en fase crónica; 117 pacientes con tratamiento previo a base de INF-a y 163 pacientes sin tratamiento previo. La media de BCR ABL previo al tratamiento fue de 39.44, y una respuesta considerada mayor se consiguió en el 62% de los pacientes, indetectable en el 34%, el análisis multivariable refiere que solo el tratamiento con altas dosis de IM se asoció con respuesta citogenética mayor comparados con 37% que no en consiguió esta respuesta. La respuesta molecular considerada mayor se observó después del empleo por 12 meses del fármaco. La reducción de más de un log después de 3 meses de tratamiento se encuentra como factor predictivo de respuesta citogenética mayor prolongada.<sup>15</sup>

En México en el 2005 se realiza un análisis de la literatura basado en la evidencia en donde se concluye que IM es primera línea de tratamiento en LGC en pacientes adultos y se refiere que en caso de tratarse de un paciente de alto riesgo, que cuente con las condiciones ideales, debe considerarse el trasplante de células hematopoyéticas como opción de tratamiento<sup>15</sup>

Las consideraciones realizadas por un panel de expertos latinoamericanos para el tratamiento de LGC en el 2006, analiza diversos estudios concluyendo las siguientes recomendaciones: empleo de 400 mg/día de IM en pacientes adultos como primera línea de tratamiento para LGC, ajuste de dosis según los resultados de la evaluación sistemática de la enfermedad basándose en la repuesta citogenética y molecular al emplear inhibidores de tirosinquinasa. Empleo de inhibidores de tirosinquinasa como terapia única para el tratamiento con la finalidad de disminuir las resistencias, el empleo de segunda línea o fármacos en fase I en pacientes sin respuesta a IM<sup>16</sup>

Los estudios dirigidos a la evaluación de IM en la población pediátrica incluyen las investigaciones realizadas por el Children's Oncology Group (COG) que evaluó el empleo de IM en un estudio fase 1 en pacientes con leucemia refractaria o recurrente con Ph (+). El objetivo del estudio fue determinar la dosis óptima de IM, toxicidad y actividad antileucémica. Se evaluaron 479 cursos, en 31 pacientes, incluyendo 14 pacientes con LGC con resistencia a tratamiento previo, se administró diariamente durante 28 días, la dosis empleada fue de 400 mg al día; la respuesta fue monitorizada por estudios citogenéticos. Los efectos adversos reportados fueron náusea 4%, vómito 3.5% fatiga 3.5% incremento de transaminasas 3.8%, y diarrea en 2.7%. Los pacientes con LGC tuvieron respuesta hematológica entre los 7 y 30 días del comienzo del tratamiento. La probabilidad de respuesta hematológica completa a 2 años en este grupo fue del 92%, y solo un paciente presentó toxicidad hematológica.

La media de seguimiento fue de 3 meses, se documento respuesta citogenética en 62% y el tratamiento fue bien tolerado <sup>17</sup>

Un estudio multicéntrico fase 2 realizado en 8 países europeos incluyo 30 pacientes con diagnostico de LGC cromosoma Ph (+) en fase avanzada de la enfermedad, en recaída posterior al trasplante de progenitores hematopoyéticos o con falla al tratamiento con INF-a. El objetivo es determinar la eficacia y la tolerancia de IM. Los resultados reportaron 80% de respuesta hematológica completa en pacientes con fase crónica; 75% en pacientes con fase avanzada; ambos grupos con toxicidad tolerable. Respuesta citogenética en medula ósea en 60% de los pacientes en fase crónica y 29% en fase avanzada. La sobrevida global estimada a 12 meses fue del 95% para los pacientes en fase crónica y del 75% en fase acelerada. Concluyeron que es bien tolerado y que induce remisión molecular en pacientes pediátricos con LGC pero hacen referencia sobre la necesidad de estudios en donde se evalúe su eficacia como tratamiento inicial al diagnostico en fase crónica.<sup>18</sup>

En el 2003 se publicó el resultado de una serie de 5 pacientes co diagnostico de leucemia, las edades se encontraron entre 20 meses y 12 años, 4 de ellos tenían diagnóstico de LGC cromosoma Ph (+) y fueron tratados con imatinib en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Se evaluó la respuesta citogenética empelando FISH (considerándose respuesta completa al evaluar 400-500 células en interfase sin Ph + detectable) y respuesta molecular por RT PCR (búsqueda de los productos de transcripción p190, p210) en aspirados de médula

ósea seriados. La dosis de imatinib se escaló, iniciando con 400 mg/día en pacientes con < 1 m<sup>2</sup>sc y dosis de 400 mg<sup>2</sup>sc en los > 1 m<sup>2</sup>sc. Después del inicio de imatinib, no se encuentre evidencia citogenética del cromosoma ph (+) con una media de 198 días, por FISH media de 285 días y por RT PCR media de 287 días. Como efectos adversos del tratamiento se reportó trombocitopenia leve en dos pacientes y dos pacientes con elevación transitoria leve de enzimas hepáticas. Señala la relevancia de determinar la dosis en el paciente pediátrico según la respuesta y toxicidad. Se concluyó que el imatinib es efectivo para inducir respuesta significativa hematológica, citogenética y molecular pero debido al tamaño de la cohorte señala la importancia de realizar estudios con imatinib en LGC Ph(+) en la edad pediátrica<sup>19</sup>



## CONCLUSIONES

La leucemia granulocítica crónica (LGC) es un padecimiento maligno poco frecuente en la edad pediátrica. El tratamiento de la LGC ha empleado diversas modalidades terapéuticas que incluyen la quimioterapia convencional a base hidroxiaurea, citarabina y posteriormente inmunomodulación con INF alfa solo o en combinación con quimioterapia convencional; el índice de respuesta era pobre consiguiendo remisiones hematológicas y citogenéticas bajas y con corta duración; los estudios señalaron entonces al trasplante alogénico de médula ósea como la terapéutica de elección, sin embargo, este procedimiento se asocia a mortalidad del 20% y probabilidad de recaída del 17%. El fundamento fisiopatogénico de la enfermedad es la formación de un gen quimérico por la translocación 9:22 (BCR-ABL) lo que motivo que las investigaciones se dirigieran al desarrollo de un fármaco selectivo para inhibir tirosinquinazas siendo IM efectivo para inhibir in vitro de forma competitiva a estas enzimas, se prueba su eficacia in vitro con modelos murinos con líneas celulares humanas de BCR-ABL, los estudios fase I determinan porcentajes elevados de respuesta hematológica y citogenética, posteriormente los ensayos clínicos comparativos entre el tratamiento convencional contra IM concluyen que la terapia target induce adecuados índices de respuesta clínica, hematológica y citogenética.

Se concluye que la respuesta citogenética correlaciona directamente con el periodo libre de enfermedad y a partir de la década pasada IM, es considerado internacionalmente como primera línea de tratamiento para esta patología en la población adulta. Se ha conseguido estandarizar las técnicas moleculares para la cuantificación del transcrito y actualmente se desarrollan ensayos clínicos que determinen la significancia clínica de la enfermedad molecular.

Los estudios en población pediátrica son limitados debido a la baja incidencia de la patología en este grupo de edad, sin embargo los grupos cooperativos internacionales consiguieron determinar con ensayos fase I la dosis terapéutica en pacientes pediátricos. Posteriormente en ensayos clínicos fase 2 se observó adecuada respuesta hematológica y citogenética cuya significancia clínica es equivalente a la de la población adulta.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Goldman J, Melo J. **CHRONIC MYELOID LEUKEMIA ADVANCES IN BIOLOGY AND NEW APPROACHES TO TREATMENT.** NEJM. 349 (15): 1451-63. 2003
2. Silver T Richard, MD. **CHRONIC MYELOID LEUKEMIA.** Hematol Oncol Clin North Am 17: 1159-73. 2003.
3. Tracy G , Arber D.. **PATHOLOGY OF THE MYELOPROLIFERATIVE DISEASES** Hematol Oncol Clin N Am 17 :1101– 27. 2003
4. Ilaria L Robert. **ANIMAL MODELS OF CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA.** Hematol Oncol Clin North Am 18 :525-43. 2004
5. Cortes J. **NATURAL HISTORY AND STAGING OF CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA.** Hematol Oncol Clin North Am (18):569–84. 2004

6. Cortes J, Talpaz M. **MOLECULAR RESPONSES IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA IN CHRONIC PHASE TREATED WITH IMATINIB MESYLATE.** Clin Cancer Res 11 (9): 3425-31. 2005

7. Hughes P, Jaspal K, Branford S. **FREQUENCY OF MAJOR MOLECULAR RESPONSES TO IMATINIB OR INTERFERON ALFA PLUS CYTARABINE IN NEWLY DIAGNOSED CHRONIC MYELOID LEUKEMIA.** NEJM. 349 (15): 1423-32. 2003

8. Davies S.M., **TREATING CHILDREN WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN THE IMATINIB ERA: A THERAPEUTIC DILEMMA? EDITORIAL** Med Pediatr Oncol; 41 p:115–117 2003

9. Pulsipher Michael A. **TREATMENT OF CML IN PEDIATRIC PATIENTS: SHOULD IMATINIB MESYLATE (STI-571, GLEEVEC) OR ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANT BE FRONT-LINE THERAPY? REVIEW ARTICLE** Pediatr Blood Cancer;43: 523–33. 2004

10. Deininger M, Buchdunger E. **THE DEVELOPMENT OF IMATINIB AS A THERAPUTIC AGENT FOR CHRONIC MYELOID LEUKEMIA.** Blood, 105 (7): 2640-53. 2005

11. FDA Consumer magazine. **UPDATES. FDA APPROVES GLEEVEC FOR PEDIATRIC LEUKEMIA** Julio-agosto :1-8 2003

12. Deiniger Michael, **THE DEVELOPMENT OF IMATINIB AS A THERAPEUTIC AGENT FOR CHRONIC MYELOID LEUKEMIA.** Blood 105 (7):2640-53. 2005

13. Dalziel K, Round A Sten K. **EFFECTIVENESS AND COST-EFFECTIVENESS OF IMATINIB FOR FIRST-LINE TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHRONIC PHASE: A SYSTEMATIC REVIEW AND ECONOMIC ANALYSIS.** Health Technol Assess. : 8(26):1: 120.2004

14. Cortes Jorge, Talpaz M, O'Brien S. **MOLECULAR RESPONSES IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA IN CHRONIC PHASE TREATED WITH IMATINIB MESYLATE.** Clin Cancer Res ; 11(9): 3425-32. 2005

15. Espinosa Larragafia F, Gómez D. **DECLARACIÓN MEXICANA DE POSICIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA, 2005.** Rev Hematol; 6 (Supl 2):1-11.2005

16. Consideraciones del panel de expertos latinoamericanos. **LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.** Drugs of today. 42, Supl.III/A 2006.

17. Champagne M, Capdeville R. **IMATINIB MESYLATE (STI771) FOR TREATMENT OF CHILDREN WITH PHILADELPHIA CHROMOSOME-POSITIVE LEUKEMIA: RESULTS FROM A CHILDREN'S ONCOLOGY GROUPS PHASE 1 STUDY.** Blood 104 (9): 2655-60. 2001.

18. F Millot, J Guilhot, B Nelken. **IMATINIB MESYLATE IS EFFECTIVE IN CHILDREN WITH CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA IN LATE CHRONIC AND ADVANCED PHASE AND IN RELAPSE AFTER STEM CELL TRANSPLANTATION** Leukemia 20: 187-92. 2006.

19. E. Anders Kolb, Qiulu P, Marc L. IMATINIB MESYLATE IN PHILADELPHIA CHROMOSOME-POSITIVE LEUKEMIA OF CHILDHOOD. Cancer. 98:2643-50. 2003.

IN  
CENTRO DE INFORMACION  
DOCUMENTACION