

Leucemia mieloide crónica en Pediatría. Una aproximación a la situación actual en la Argentina

Chronic myeloid leukemia in Pediatrics. An approach to the current situation in Argentina

Casanovas A.¹, D'Alói K.¹, Elena G.¹, Recondo E.², Verón D.³, Caferra H.⁴
Kaltenbach L.⁴, Cosentini M.L.⁵, Espina B.⁶, Hernández N.⁷, Arbesu G.⁷,
Alderete S.⁸, Gómez S.⁹, Bietti J.¹⁰, Tomasetti M.¹¹, Cafferata C.¹², Arrieta ME⁹.

¹ Hospital Pedro Elizalde (CABA).

² Hospital de Clínicas Gral. José de San Martín (CABA).

³ Hospital Universitario Austral (Buenos Aires).

⁴ Hospital Interzonal General Dr José Penna (Bahía Blanca).

⁵ Hospital Quintana (Jujuy).

⁶ Hospital Lucio Molas (La Pampa).

⁷ Hospital Notti (Mendoza).

⁸ Hospital de Pediatría Fernando Barreyro (Misiones).

⁹ Hospital Rawson (San Juan).

¹⁰ Hospital Iturraspe-Clinica Doctus (Santa Fe).

¹¹ Hospital Vilela (Santa Fe).

¹² CEPSI (Santiago del Estero).

e-mail: alito1409@gmail.com

Fecha recepción: 20/11/2019

Fecha aprobación: 08/12/2019



ARTÍCULO
ORIGINAL

PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA

Volumen 23 n° 3: 35-40

Septiembre - Diciembre 2019

Palabras claves: leucemia mieloide crónica,
pediatría,
epidemiología.

Keywords: chronic myeloid leukemia,
pediatrics,
epidemiology.

Resumen

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una patología infrecuente en la infancia y representa el 2-3% de las leucemias diagnosticadas en niños y adolescentes, con una incidencia de 0,6 a 1,2/millón de niños/año, la cual va aumentando con la edad.

Las características clínicas son diferentes en esta población, comparada con los adultos, tendiendo a presentar características más agresivas (mayor recuento de glóbulos blancos, mayor tamaño del bazo en proporción al tamaño corporal, mayor frecuencia de fases avanzadas en el diagnóstico); muestran una distribución de puntos de ruptura del gen BCR-ABL1 que se asemejan a la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo del adulto, y tienen una mayor proporción de genes promotores de cáncer mutados.

Con la aparición de los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) ha cambiado el pronóstico de esta enfermedad, con una expectativa de vida en pacientes adultos casi idéntica a la de una población sana de la misma edad.

No existe en Argentina un protocolo dirigido exclusivamente a pacientes pediátricos. Tampoco tenemos en nuestro país un registro adecuado, y cada profesional sigue los lineamientos de diferentes guías para pacientes adultos. El objetivo de este trabajo es iniciar un registro nacional con datos de nuestros pacientes y, de esta forma, evaluar las características de esta población, permitiendo en un futuro la creación de guías para el diagnóstico, el manejo, el tratamiento y el seguimiento de estos pacientes.

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is not a common pathology in childhood, representing 2-3% of leukemia in children and adolescents with an incidence of 0.6 to 1.2 / million children / year that increases with the age.

The clinical characteristics are different in this population, compared to adults, tending to present more aggressive characteristics (greater white blood cell count, greater spleen size in proportion to body size, higher frequency of advanced stages in diagnosis); show a distribution of BCR-ABL1 breakpoints that resemble adult acute lymphoblastic leukemia with positive Philadelphia chromosome, and have a higher proportion of mutated cancer driver genes.

With the appearance of tyrosine kinase inhibitors (ITK), the prognosis of this disease has changed, with a life expectancy in adult patients almost identical to that of a healthy population of the same age. There is no protocol in Argentina aimed exclusively at pediatric patients. Nor do we have an adequate registry in our country, and each professional follows the guidelines of different adult patient guides. The objective of this work is to initiate a national registry with data of our patients and in this way evaluate the characteristics of this population, allowing in the future the creation of guidelines for the diagnosis, management, treatment and monitoring of these patients.

Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad rara en niños y adolescentes, representa entre el 2-3% de todas las leucemias en niños menores de 15 años y aproximadamente el 9% en adolescentes entre 15 y 19 años^(1,2), con una incidencia anual promedio en niños menores de 15 años de 0,6-1 casos por millón y para pacientes 15-19 años de edad 2,1 por millón⁽³⁾. En Argentina, según datos del Registro Onco Pediátrico Hospitalario Argentino (ROHA), se diagnostican 470 leucemias al año⁽⁴⁾, siendo la incidencia de LMC de 7 casos al año (1.5%), con una tasa cruda de 0,7 casos/millón de habitantes. Según este registro, se diagnosticaron 68 pacientes entre el 2007 y el 2017.

Debido a la baja frecuencia de esta patología en Pediatría, las recomendaciones actuales de manejo derivan de guías desarrolladas para pacientes adultos con LMC⁽¹⁻⁸⁾. Las guías más utilizadas son NCCN

(Comprehensive Cancer Network)⁽⁹⁾, ELN (European Leukemia Net)⁽¹⁰⁾ y las Guías de la Sociedad Argentina de Hematología⁽¹¹⁾, aunque no existe evidencia que avale el uso de éstas en Pediatría.

Datos recientes indican que existen algunas diferencias genéticas en pacientes pediátricos con LMC en comparación con los adultos^(12,13). En la LMC de niños y adultos se encuentra el cromosoma Filadelfia (Ph) y el gen de fusión BCR ABL1, pero éste último presenta diferencias en la distribución de los puntos de ruptura del BCR-ABL en pacientes pediátricos comparados con adultos. A nivel genómico, los niños en fase crónica con LMC presentan un patrón de distribución de los puntos de ruptura en el gen BCR y una mayor proporción de puntos de ruptura en las regiones de repetición Alu en comparación con adultos con LMC en fase crónica⁽¹³⁾. En pacientes adultos con LMC se observa un único punto de ruptura en el primer centrómero de 1.5 kb en la región del BCR-ABL1. En contraste a esta situación, en los niños los sitios de fusión presentan una distribución bimodal de los puntos de ruptura⁽¹³⁾. Esta distribución es similar al patrón observado en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda Phi positiva con rearrreglos M-BCR. Estas diferencias a nivel genómico pueden contribuir a las características clínicas más agresivas en la LMC pediátrica en comparación con la LMC en adultos⁽¹³⁾.

Los niños con LMC están expuestos a su enfermedad y a su tratamiento durante los períodos de crecimiento y desarrollo, y en la actualidad la terapéutica de elección son los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) en forma prolongada e indefinida. La expectativa de vida en estos pacientes es mayor que en los pacientes adultos.

Los ITK son el estándar de tratamiento para pacientes con LMC⁽⁷⁻⁹⁾. Además de apuntar a la proteína de fusión de BCR-ABL1, los ITK puede inhibir otras tirosina quinasas, como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptores del factor de crecimiento endotelial vascular y c-KIT, entre otros, que comparten vías para el crecimiento óseo, el metabolismo y otras funciones endocrinas^(14,15). Los efectos a largo plazo de los ITK en el desarrollo de los niños son actualmente desconocidos, y es probable que sean diferentes de lo que se observa en los adultos.

Actualmente no existe en Argentina un protocolo dirigido exclusivamente a pacientes pediátricos.

Tampoco tenemos en nuestro país un registro adecuado de estos pacientes, y cada profesional sigue los lineamientos de diferentes guías para pacientes adultos. El objetivo de este trabajo es iniciar un registro nacional con datos de nuestros pacientes y, de esta forma, evaluar las características de esta población, permitiendo en un futuro la creación de guías para el diagnóstico, el manejo, el tratamiento y el seguimiento de estos pacientes.

Material y métodos.

Se confeccionó una planilla que fue enviada a hematólogos pediátricos de todo el país para completar con datos de los pacientes con diagnóstico de LMC que actualmente se encontraran en seguimiento en sus respectivos servicios. Luego se analizaron los datos para presentar un informe descriptivo de la situación actual de la enfermedad en el país.

Resultados

Participaron del estudio 12 hospitales de 8 provincias más CABA, se muestra la distribución en la figura 1.

Se incluyeron 27 pacientes, los cuales fueron diagnosticados entre enero de 2007 y julio de 2019. La incidencia fue de 2,4 pacientes (pts) por año (rango 1-7 pts por año). Veinticuatro se diagnosticaron en fase crónica, uno en fase acelerada y 2 en crisis blástica. La mediana de edad al diagnóstico fue de 8,4 años (rango 3,3-17). Un 52% (14 pts) fueron varones. Todos presentaron leucocitosis al diagnóstico, lo que motivó la consulta con hematología, y el 80% presentó esplenomegalia. Con respecto al hemograma de inicio, en el cuadro 1 se expresan las medias y rangos de los valores al diagnóstico.

El 89% (24 pts) tuvo estudios citogenéticos al diagnóstico y el 70% (16 pts) estudios moleculares. La

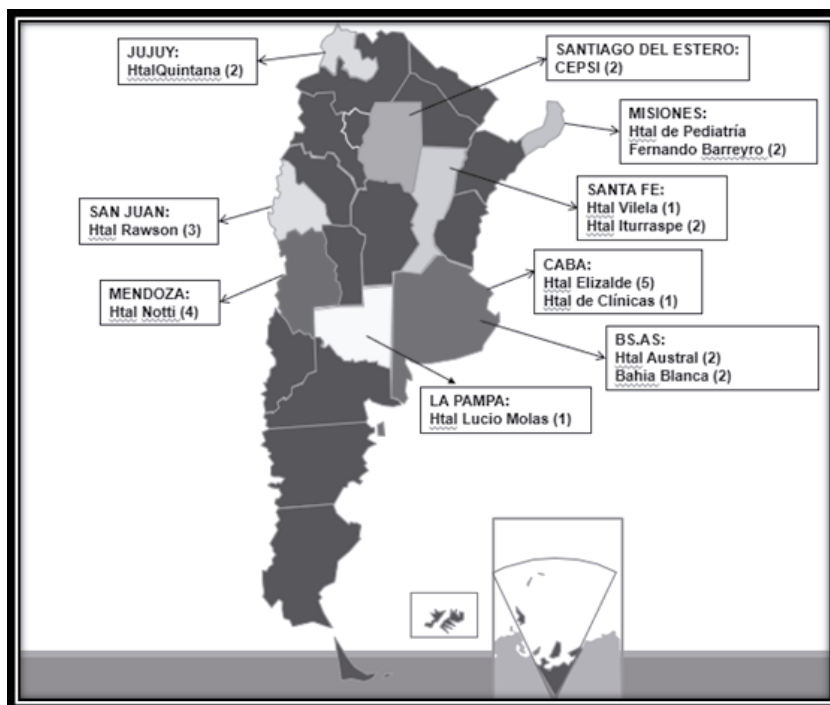


Figura 1.

Cuadro 1.

	Mediana	Rango
Leucocitos (/mm ³)	259.000	156.000-2.360.000
Plaquetas (/mm ³)	575.000	41.000-1.483.000
Hemoglobina (gr/dl)	10	6.6-12.5

media de inicio de tratamiento con imatinib fue de 13 días (0-87 días). Tres pacientes iniciaron concomitantemente hidroxíurea. Quimioterapia recibieron los 2 pacientes con crisis blástica y ambos consolidaron el tratamiento con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). La respuesta al tratamiento se evaluó con la normalización del hemograma, del citogenético y la negativización de los estudios moleculares. La mediana de tiempo hasta tener un hemograma normal fue de 54 días. Quince pts normalizaron el citogenético, 3 no tuvieron respuesta y 9 se desconocen. Respuesta molecular alcanzaron 21 pts, mientras que 2 no la consiguieron y se desconoce la respuesta de 4 pts. En 5 oportunidades se debió cambiar el ITK, 2 veces en un mismo paciente. En este caso se rotó a dasatinib por toxicidad y luego a nilotinib por pérdida de respuesta molecular. Los otros 3 cambios se dieron por respuesta nula molecular a los 3, 5 y 36 meses de iniciado el tratamiento. En todos los casos se realizaron estudios en busca de mutaciones, hallándose una mutación en F317L sólo en un paciente. Tres pts presentaron toxicidad, 1 hematológica y 2 digestiva. Con una media de seguimiento de 3,04 años (0,6-9,19) la sobrevida global es del 96%. Un paciente falleció por presentar una sepsis a foco urinario luego de recibir un TCPH, 1 pte se perdió en el seguimiento y 25 pts se encuentran vivos y en seguimiento por sus respectivos servicios. De éstos, 19 pts se encuentran recibiendo imatinib, mientras que 5 pts reciben otro ITK.

Discusión

La incidencia de LMC observada es menor a la esperada, probablemente por el subregistro existente de pacientes, ya que en esta serie encontramos un promedio de 3 pacientes nuevos por año, correspondiendo a un tercio de lo que menciona la bibliografía⁽⁴⁾. También podría deberse a que algunos pacientes adolescentes entre 14 y 18 años ingresen a servicios de hematología de adultos. Con respecto a la presentación clínica, observamos como una constante la presencia de leucocitosis al diagnóstico y de esplenomegalia en casi todos los pacientes, siendo una de las principales diferencias con respecto a la presentación clínica con los pacientes adultos⁽¹⁶⁾. Hubo un leve predominio de pacientes masculinos, con una proporción varón:mujer de 1.07, coincidente con lo descrito por distintos grupos⁽¹⁷⁾. A diferencia de lo descrito en el I-CML-Ped-Study⁽¹⁸⁾,

donde el 8% de los pacientes se diagnosticaron en fase acelerada y el 1% en fase blástica, en nuestra serie esto se encuentra invertido, siendo un 3 y 7% respectivamente. La mayoría de pacientes se diagnosticaron en fase crónica en ambas series.

Recientemente, el *Children's Oncology Group CML Working Group* publicó unas recomendaciones para pacientes pediátricos con LMC⁽¹⁹⁾ donde, por ejemplo, se describen los estudios iniciales que se deberían realizar en los pacientes con LMC al diagnóstico y en el seguimiento (cuadro 2).

En nuestra serie observamos una disparidad en los estudios al diagnóstico y en el seguimiento. Al momento del diagnóstico, no se realizaron en todos los pacientes estudios moleculares y citogenéticos. Probablemente esto se deba a la desigualdad de recursos con que se cuenta a lo largo y ancho de nuestro país. Estas guías recomiendan no utilizar los índices pronósticos en pacientes pediátricos, ya que no hay suficiente evidencia que respalde su uso.

Ya que los pacientes de esta serie fueron diagnosticados luego de la aprobación del uso de ITK, lo importante a analizar es el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento, el cual es aceptable, ya que en un promedio de 13 días los pacientes inician el tratamiento con imatinib. La decisión de modificar el ITK se basó principalmente en la falta o pérdida de respuesta molecular, seguido de intolerancia. Previo a la aprobación del uso de nilotinib y dasatinib en Pediatría en el año 2009, a los pacientes que no respondían al imatinib se les realizaban TCPH. En un estudio realizado por Kurosawa et al.⁽²¹⁾, el cambio de ITK se debió a intolerancia o falta de respuesta al imatinib, describen 6 muertes en pacientes trasplantados por respuesta nula a la primera línea de tratamiento y ninguna en los que recibieron ITK de segunda generación, demostrando la superioridad del tratamiento farmacológico al TCPH en términos de sobrevida.

La toxicidad más frecuentemente descrita en la bibliografía es la hematológica (G3-4)⁽¹⁷⁾, mientras que en nuestra serie, de los pocos pacientes que presentaron efectos adversos, la que predominó fue la digestiva.

En los pacientes diagnosticados durante crisis blásticas, además de recibir imatinib, fueron tratados con quimioterapia y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, como se recomienda en la literatura⁽¹⁹⁾.

Cuadro 2. (Modificado de Athale, Uma, et al. "Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group." *Pediatric blood & cancer* 66.9 (2019): e27827.)

Evaluación	Al diagnóstico	En el seguimiento
Anamnesis y examen físico, con evaluación del tamaño esplénico por palpación, peso, talla e índice de masa corporal	X	En cada visita
Estadio de Tanner	X	Cada 6 meses
Hemograma complete con recuento de blastos	X	Cada 3 meses
qRT-PCR en sangre periférica	X	Cada 3 meses
Aspirado de médula ósea		A los 3 meses y al año
-Morfología	X	
-% blastos	X	
-% basófilos	X	
- FISH	X	
- qRT-PCR	X	
- Cariotipo	X	Al año
Grupo Sanguíneo, coagulograma (TP, KPTT)	X	
Evaluación cardiológica, ecocardiograma. ECG con evaluación de QT	X	Anualmente
Función hepática y renal, lipasa, glucemia, perfil lipídico, HbA1C	X	Cada 3 meses
Función tiroidea	X	4 a 6 semanas luego de haber iniciado ITK, luego anualmente
HLA	X	
Serologías virales	X	

A pesar de que en el registro internacional de pacientes pediátricos con LMC que se encuentra dentro del grupo internacional Berlin-Frankfurt-Munster (I_BFM), recomiendan la discontinuación de imatinib en pacientes con LMC en fase crónica que hayan recibido imatinib por al menos 3 años y que hubieran presentado remisión molecular profunda por 2 años⁽¹⁹⁾, ningún paciente de nuestra serie ha discontinuado el tratamiento con ITK. En el STOP IMAPED se analizó la discontinuidad de ITK en pacientes pediátricos con LMC en fase crónica y se observó que la mayoría de los pacientes experimentaban recaída molecular, mientras que sólo el 28% permanecieron en remisión molecular profunda, diferente a lo observado en el estudio STIM, donde se

discontinuaba el uso de ITK en pacientes adultos, en que el porcentaje de remisión sostenida fue del 50%⁽²²⁾. Este estudio se llevó a cabo en forma retrospectiva, a diferencia de los ensayos realizados en adultos que fueron prospectivos. La discontinuación de los ITK en Pediatría debería ser solo experimental y hacerse dentro de grupos colaborativos internacionales.

Conclusiones

Al ser la LMC una patología poco frecuente en Pediatría, no cuenta con guías adaptadas a esta población, por lo que la conducta de los diferentes centros fue muy variable, siendo importante para el futuro del grupo argentino estandarizar estudios diagnós-

ticos y de seguimiento. Es importante crear un registro argentino y un grupo donde se puedan tomar

conductas terapéuticas en conjunto para tener resultados estadísticamente significativos para el país.

Conflictos de interés: El Dr David Verón declara haber recibido honorarios por parte de Takeda y Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- Hijjiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016;127:392-399.
- Hijjiya N, Millot F, Suttorp M. Chronic myeloid leukemia in children: clinical findings, management, and unanswered questions. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62:107-119.
- Mattano L, Nachman J, Ross J, Stock W. Leukemias. In: Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG, eds. *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, NIH; 2006:39-51. https://seer.cancer.gov/archive/publications/aya/aya_mono_complete.pdf [Accessed December 29, 2018]. Pub. No. 06-5767.
- Moreno F, Chaplin MA et al. Registro oncopediátrico hospitalario argentino- 6a ed. -Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2018.
- Millot F, Traore P, Guilhot J et al. Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia. *Pediatrics*. 2005;116:140-143.
- Pemmaraju N, Kanarjian H, Shan J et al. Analysis of outcomes in adolescents and young adults with chronic myelogenous leukemia treated with upfront tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica*. 2012;97:1029-1035.
- De la Fuente J, Baruchel A, Biondi A et al. Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Brit J Haematol*. 2014;167:33-47.
- Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood*. 2012;119:1821-1830.
- NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology; chronic myelogenous leukemia, Version 1.2019: National Comprehensive Cancer Network. 2018.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-884.
- Fantl, D. "Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología Edición 2019. Hematología. 2018;22(Extraordin).
- Samis J, Lee P, Zimmerman P et al. Recognizing endocrinopathies associated with tyrosine kinase inhibitor therapy in children with chronic myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:1332-1338.
- Krumbholz M, Karl M, Tauer JT et al. Genomic BCR-ABL1 breakpoints in pediatric chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012;51:1045-1053.
- Samis J, Lee P, Zimmerman P et al. Recognizing endocrinopathies associated with tyrosine kinase inhibitor therapy in children with chronic myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:1332-1338.
- Aleman JO, Farooki A, Girotra M. Effects of tyrosine kinase inhibition on bone metabolism: untargeted consequences of targeted therapies. *Endocrine Related Cancer*. 2014;21:247-259.
- Millot F, Baruchel A, Guilhot J et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: Results of the French national phase IV trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2827-32.
- Tanizawa A. Optimal management for pediatric chronic myeloid leukemia: CML in childhood. *Pediatr Int*. 2016;58:171-9.
- Millot F, Guilhot J, Suttorp M et al. The experience of the international registry for chronic myeloid leukemia (CML) in children and adolescents (I-CML-Ped Study): Prognostic consideration. *Blood* 2014; 124: abstract 521.
- de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A et al. International BFM Study Group Chronic Myeloid Leukemia Committee. Managing children with chronic myeloid leukemia (CML). Recommendations for the management of CML in children and Young people to the age of 18 years. *Br J Haematol*. 2014;167:33-47.
- Athale, Uma et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatric blood & cancer* 66.9 (2019): e27827.
- Kurosawa H, Tanizawa A, Muramatsu H et al. Sequential use of second generation tyrosine kinase inhibitors following imatinib therapy in pediatric chronic myeloid leukemia: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(12): e27368.
- de Bruijn C, Millot F, Meinolf M et al. Discontinuation of imatinib in children with chronic myeloidleukaemia in sustained Deep molecular remission: results of the STOP IMAPED study. *Br J Haematol*. 2019 May;185(4):718-724.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.