

Síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo sin del(5q): opciones de tratamiento y terapias de soporte

II

Cuadernos de Hematología

Dr. Joaquín Sánchez-García

Dra. Josefina Serrano López

Dr. Javier Casaño-Sánchez

Dr. Antonio Torres-Gómez

*Servicio de Hematología
Hospital Universitario Reina Sofía
Córdoba*

Resumen

- Los pacientes afectados de SMD de bajo riesgo según IPSS o WPSS tienen una expectativa de vida que oscila entre 3 y 10 años. Fallecen principalmente de complicaciones relacionadas con su enfermedad o sobrecarga férrica.
- Los pacientes que precisan transfusiones periódicas se benefician del tratamiento quelante que consigue disminuir el daño tisular provocado por el hierro libre
- Los agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE) deben emplearse de forma precoz en los pacientes con bajos requerimientos transfusionales y niveles <500 U/l de EPO endógena.
- Los agentes hipometilantes e inmunomoduladores pueden conseguir independencia transfusional en al menos el 25% de los pacientes con SMD de bajo riesgo sin del(5q) y deben ser ensayados ante fallo de AEE o bajo perfil de respuesta

Síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo sin del(5q): opciones de tratamiento y terapias de soporte

- El trasplante alogénico de donante HLA-familiar o no-emparentado debe considerarse y plantearse como opción curativa en pacientes jóvenes y con citopenia relevante.
- La inmunosupresión con ATG con/sin ciclosporina debe ser ensayada en pacientes con SMD de bajo riesgo y características hipoplásicas.

Síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo sin del(5q): opciones de tratamiento y terapias de soporte

Dr. Joaquín Sánchez-García, Dra. Josefina Serrano López, Dr. Javier Casaño-Sánchez y Dr. Antonio Torres-Gómez

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de alteraciones clonales de la hematopoyesis, caracterizados todos ellos por presentar: distintos grados de citopenias (anemia, leucopenia o trombopenia) en sangre periférica, alteraciones morfológicas características en los elementos hematopoyéticos (cambios displásicos) y un riesgo incrementado de progresión hacia leucemia aguda mieloblástica (LAM). Los SMD son enfermedades poco frecuentes, con una incidencia anual de 4 casos por 100.000, siendo más comunes en personas de edad avanzada, con una incidencia de 30 casos por 100.000 en los mayores de 70 años^{1,2}.

La última clasificación de la Organización Mundial de la Salud incluye dentro de los SMD las siguientes entidades: citopenia refractaria con displasia unilineal (CRDU), anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA), citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM), AR con exceso de blastos-1, AR con exceso de blastos-2, SMD inclasificable, y síndrome 5q (como única anomalía). Debido a la heterogeneidad de los SMD en cuanto a pronóstico oscilando entre escasos meses y varios años, se han diseñado índices pronósticos que ayudan a estratificar los pacientes en grupos pronósticos con diferentes opciones terapéuticas. El International Prognosis Scoring System (IPSS) y el WHO Prognosis System (WPSS) son los más empleados, en los cuales la cifra de blastos

en médula, los hallazgos citogenéticos y la dependencia transfusional son parámetros de importante peso pronóstico adverso. Ambos sistemas de puntuación identifican los llamados SMD de bajo riesgo con esperanza de vida superior, oscilando entre 3 años y más de 10 años (IPSS 0 ó Int-1 y WPSS muy bajo, bajo o intermedio)^{3,4}.

Tratamiento de los SMD de bajo riesgo sin del(5q)

Soporte transfusional y quelación

El soporte transfusional de concentrado de hematíes (CH) para mantener cifras de hemoglobina (Hb) superiores generalmente a 9 g/dl ha constituido el pilar fundamental de los SMD de bajo riesgo, aliviando la sintomatología provocada por la anemia. Se estima que aproximadamente un 40% de los pacientes con SMD de bajo riesgo necesita transfusiones periódicas, definiendo la dependencia transfusional como la necesidad de al menos una transfusión cada dos meses⁵. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la sobrecarga férrica ocasionada por una terapia transfusional prolongada en el tiempo, disminuye la supervivencia de estos pacientes⁶. Después de transfundir 20 CH se acumulan en el organismo 4-5 gramos de hierro que sobrepasan la capacidad de saturación de transferrina apareciendo el hierro libre que entra en el interior celular causando daño oxidativo y apoptosis, que afecta principalmente al músculo miocárdico, hígado, páncreas y glán-

dulas endocrinas. Todo ello provoca insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, diabetes, hipotiroidismo e hipogonadismo, que ocasionan la principal morbimortalidad no relacionada con la transformación leucémica de los SMD. Por tanto, uno de los pilares básicos del tratamiento de soporte es evitar las complicaciones relacionadas con la sobrecarga férrica. Existen disponibles en Europa tres agentes quelantes: deferoxamina de administración subcutánea, deferiprona y deferasirox de administración vía oral. Estudios recientes han demostrado la eficacia de deferasirox a dosis de 10-40 mg/kg para reducir la sobrecarga férrica medida por niveles de ferritina y valoración de hierro hepático por RNM con buen perfil de tolerancia y alto grado de adhesión al tratamiento⁷. Estudios retrospectivos parecen indicar el impacto positivo de la quelación en la supervivencia⁸ pero aún no existen estudios prospectivos aleatorizados. Además, estudios *in vitro* apuntan a que deferasirox podría ejercer a una acción anti-displasia independiente de la eliminación del hierro debido a su capacidad de inhibición de NF- κ B. Con todo ello se han desarrollado guías prácticas de recomendación de quelación en los pacientes afectados de SMD que deberían incluir a aquellos pacientes afectados de SMD de bajo riesgo cuando hayan recibido 20 unidades de CH o los niveles de ferritina sean $>1000 \mu\text{g/l}$ ⁹.

Agentes estimulantes de la eritropoyesis

Los agentes estimuladores de la eri-

tropoyesis (AEE) principalmente eritropoyetina (EPO) alfa o beta y darbepoetina (DBP), solos o en combinación con G-CSF (*Granulocyte-colony stimulating factor*), han sido empleados en los pacientes afectados de SMD durante más de una década. El mecanismo de acción es la estimulación de los precursores eritroides normales residuales y la inhibición de la apoptosis vía mitocondrial. EPO a dosis de 30.000 a 60.000 U/semana, produce repuesta eritroide (criterios del grupo nórdico y francés: IT y niveles $>11,5 \text{ g/dl}$ para respuesta completa y aumento de $1,5 \text{ g/dl}$ o IT para respuesta parcial) en un 15% de los pacientes según un metaanálisis de más de 200 pacientes¹⁰. Dos ensayos aleatorizados fase III de EPO *versus* placebo se han llevado a cabo. El más amplio incluyó 87 pacientes con respuesta eritroide en un 37%. Los pacientes con anemia refractaria, sin necesidades transfusionales y niveles de EPO $<150-200 \text{ U/l}$ tuvieron un porcentaje de respuesta significativamente mayor, validando un modelo predictivo basado en estos tres parámetros¹¹. La respuesta suelen producirse durante las 12-16 semanas del tratamiento, aunque algunas respuestas adicionales pueden ocurrir hasta 6 meses de tratamiento continuado. Los efectos de la combinación de EPO con G-CSF han sido validados en dos estudios fase III. El grupo francés incluyó 60 pacientes, y después de 12 semanas de tratamiento, 10 de 24 pacientes en brazo de tratamiento respondieron mientras que 0 de 26 en el brazo placebo ($p=0,01$), aunque no

Síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo sin del(5q): opciones de tratamiento y terapias de soporte

Dr. Joaquín Sánchez-García, Dra. Josefina Serrano López, Dr. Javier Casaño-Sánchez y Dr. Antonio Torres-Gómez

hubo diferencias en el cuestionario de calidad de vida FACT-an. El efecto sinérgico de ambas citocinas es más pronunciado en el subtipo WHO-ARS¹². Recientemente se ha confirmado el efecto beneficioso del inicio precoz del tratamiento con AEE, especialmente en los pacientes no transfundidos previamente y niveles de EPO <500 U/l, que puede retardar considerablemente el inicio de la dependencia transfusional¹³. El uso de darbepoetina alfa a dosis de 75-300 µg/semanas ha demostrado tasas de respuestas comparables con la ventaja de la administración semanal y mejoría en la calidad de vida¹⁴.

Los efectos a largo plazo de la administración de EPO ± G-CSF han sido retrospectivamente evaluados comparando los pacientes incluidos en los ensayos clínicos del grupo nórdico con la cohorte de pacientes incluidos en el IPSS y con la cohorte de pacientes de Pavia, confirmando que el tratamiento efectivo en los pacientes con buen perfil de respuesta tiene un efecto positivo en la supervivencia global y en la transformación leucémica¹⁵⁻¹⁶.

Immunomoduladores: talidomida y lenalidomida

Los estudios iniciales de talidomida en SMD de bajo riesgo se basaban en su capacidad antiangiogénica ya que se había demostrado un incremento de VEGF-R en médula ósea con displasia. Los resultados con dosis desde 100 a 800 mg/día consiguieron respuesta eritroide muy

variable, 11-56%, con esporádica independencia transfusional en paciente jóvenes; sin embargo, la mala tolerancia condujo a la retirada del tratamiento hasta en un 70% en los pacientes ancianos¹⁷. El desarrollo de los análogos estructurales de talidomida con propiedades inmunomoduladoras (IMiDs) abriría un capítulo nuevo en la historia del tratamiento de los SMD de bajo riesgo.

Los pacientes afectados de SMD de bajo riesgo con alteración citogenética del(5q) presentan una sensibilidad única al agente inmunomodulador lenalidomida (CC-5013, Celgene) por mecanismos aún no dilucidados completamente. La administración de este agente a dosis de 10 mg/24 h 21 días cada 28 días, produce una respuesta eritroide completa (IT) mantenida en el tiempo en un 75% de los pacientes y respuestas citogenéticas en un 50%. Sin embargo, los pacientes afectados de SMD de bajo riesgo pero que carecen de esta anomalía citogenética, muestran una respuesta más modesta¹⁸. Así, en el estudio fase II, MDS-002, se incluyeron un total de 214 pacientes afectados de SMD bajo riesgo o Int-1, dependientes de transfusión, con cariotipos sin alteraciones del cromosoma 5, que recibieron lenalidomida a dosis de 10 mg/24 h durante 21-28 días. En análisis por intención de tratamiento, 56 (26%) de los pacientes alcanzaron independencia transfusional tras una mediana de 4,8 semanas de tratamiento. Dicha respuesta tuvo una mediana de duración de 41 semanas, Adicionalmen-

te, 37 pacientes, aunque no alcanzaron la IT, disminuyeron en más de un 50% sus necesidades transfusionales (respuesta eritroide global 43%). El efecto adverso grados 3-4 más frecuente fue la toxicidad hematológica (neutropenia 30% y trombopenia 25%)¹⁹. El estudio fase III, MDS-005 explorará la eficacia comparada con placebo. Existe una firma molecular de 30 genes implicados directamente en la eritropoyesis que se encuentran infra-expresados en aquellos pacientes con SMD sin del(5q) que responden a lenalidomida y podrían ser utilizados para identificar claramente los pacientes que deben recibir el tratamiento²⁰.

Tratamiento inmunosupresor

La presencia de linfocitos T clonales con capacidad para inhibir la hematopoyesis ha sido documentada en los SMD de bajo riesgo. El tratamiento con agentes inmunosupresores como ciclosporina o ATG se han ensayado en SMD con resultados muy dispares, que oscilan entre un 44% de repuestas globales a resultados negativos. La edad joven, hipoplasia medular, corta historia transfusional y presencia de DR15, identifican pacientes con mejores opciones de respuesta. La asociación a agentes anti-TNF (etanercept) ha elevado la tasa de respuestas a 56% en estudio fase II que incluía 25 pacientes²¹.

Agentes demetilantes

Los cambios epigenéticos producen modificaciones en la expresión génica por modificaciones en la estructu-

ra cromatínica por modificación de las histonas o modificaciones en la estructura del ADN por metilación de los dinucleótidos CpG localizados en las regiones promotoras de algunos genes. En los SMD iniciales existe una media de 70 locus metilados mientras que en los SMD evolucionados hay una media de 179 locus metilados de 1.505 estudiados. La presencia de metilación creciente en los SMD según evolucionan de bajo riesgo a alto riesgo sugiere la inactivación progresiva de genes supresores de tumores y el papel potencial beneficioso de los agentes hipometilantes en los SMD. La indicación de azacitidina ha sido aprobada recientemente en Europa para los SMD de alto riesgo a raíz de los resultados del estudio AZA-01.

Con respecto a la eficacia de 5-azacitidina en pacientes con SMD de bajo riesgo, el estudio CALGB 9221 incluyó en cada rama un 50% de pacientes con subtipos FAB de bajo riesgo, siendo la supervivencia en la rama bajo riesgo-AZA de 44 meses versus 27 meses bajo riesgo/placebo²². El análisis posterior de los estudios previos 8421, 8921 y 9221 del CALGB empleando los criterios de respuesta del IWG modificados 2006, demostraron una tasa de respuestas globales (respuestas completas, parciales y mejoría hematológica) del 59% en los pacientes con IPSS o Int-1. Posteriormente, en un estudio fase II, 86 pacientes afectados de SMD recibieron 5-azacitidina a dosis de 75 mg/m² cada 28 días en tres esquemas diferentes: 5 días, 5 días-2 descanso-2

Síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo sin del(5q): opciones de tratamiento y terapias de soporte

Dr. Joaquín Sánchez-García, Dra. Josefina Serrano López, Dr. Javier Casaño-Sánchez y Dr. Antonio Torres-Gómez

días, ó 5 días-2 descanso-5 días. El 57% de los pacientes incluidos correspondían a IPSS bajo o Int-1 con respuestas globales en este grupo en independencia transfusional del 69, 50 y 75% para los tres esquemas de administración, respectivamente. Esta alta tasa de respuestas en los pacientes con SMD de bajo riesgo con azacitidina ha sido comprobada en los registros de uso compasivo italiano y español. El español ha registrado 100 pacientes afectados de SMD IPSS bajo o Int-1 tratados con azacitidina a dosis de 75 mg/m² (esquemas 7, 5 ó 5-2-2) se obtuvo respuesta global en 62% (21% de respuestas completas, 11% respuesta medular completa, 3% respuesta parcial y 27% mejoría hematológica). El registro italiano incluyó 74 pacientes con respuesta global del 45,9% (10-8% de RC, 9,5% de RP, 20,3% de MH y 5,4% de RC medular).

Estos resultados parecen indicar que los agentes hipometilantes podrían tener un papel importante en el tratamiento de SMD de bajo riesgo.

Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos

El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (alo-PH) continúa siendo la única modalidad curativa para los SMD. Sin embargo, la tasa de mortalidad relacionada con el procedimiento puede alcanzar el 50%, limitando, por tanto, la edad de los pacientes candidatos a los 65 años, considerando las opciones de donantes familiar o no emparentado y la modalidad de acondicionamiento

no-mieloablativo. Los pacientes jóvenes (<50-65 años) afectados de SMD tienen una supervivencia larga y la decisión de cuándo realizar el alo-TPH es difícil. Aunque datos del IBMTR apuntaron hacia una expectativa de vida más larga si el alo-TPH se retrasaba en el tiempo en los SMD de bajo riesgo, otras series como EBMT han demostrado que retrasar el trasplante condiciona una peor supervivencia. De hecho, el IPSS bajo y el riesgo citogenético favorable son los factores que condicionan los mejores resultados del alo-TPH en SMD. Los avances en los regímenes no-mieloablativos han conseguido resultados similares a los alo-THP convencional pero aplicados hasta los 65 años.

Otros agentes en investigación

Numerosos agentes solos o en combinación han sido testados clínicamente para los pacientes afectados de SMD bajo riesgo, valorando principalmente la respuesta eritroide e independencia transfusional: vitamina K2 con/sin vitamina D3, trióxido arsénico, ácido todo-transretinoico, amifostina, etanercept, danazol e infliximab. Estos agentes han demostrado respuestas variables pero su lugar en el algoritmo de tratamiento aún no ha sido establecido.

Algoritmo de tratamiento

Ante un paciente con SMD de bajo riesgo, la toma de decisiones terapéuticas debe basarse en la edad, requerimientos transfusionales y niveles de EPO endógena. Los pacientes con EPO <500 U/l y bajas necesida-

des transfusionales deben iniciar de forma precoz AEEs con/sin G-CSF. Sin embargo, para los pacientes afectados de SMD de bajo riesgo, con bajo perfil de respuesta a EPO \pm G-CSF o los que a pesar de un perfil bueno o intermedio no respondan (50% de los casos), las opciones terapéuticas son actualmente los agentes inmunomoduladores (lenalidomida) o desmetilantes (5-azacitidina). Los pacientes debe iniciar quela-

ción tras haber recibido 20 CH o antes si la cifra de ferritina supera 1000 $\mu\text{g/l}$. Los pacientes con características hipoplásicas con más de una citopenia pueden beneficiarse de tratamiento inmunosupresor con ATG con/sin ciclosporina. En los pacientes jóvenes con citopenia relevante debe realizarse tipaje HLA-familiar o búsqueda de donante no-emparentado en menores de 55 años.

Bibliografía

1. Nimer SD. Myelodysplastic syndromes. *Blood* 2008;111:4841-4851.
2. Sánchez-García J, Serrano J, García-Castellano, Torres-Gómez A. Síndromes mielodisplásicos. *Medicine 10ª Serie. Elsevier España*. Nov 2008.1402-1408.
3. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-2088.
4. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for decision making. *J Clin Oncol* 2005;23:7594-603.
5. List AF. Iron overload in myelodysplastic syndromes: diagnosis and management. *Cancer Control* 2010;17:S2-8.
6. Sanz G, Nomdedeu B, Such E et al. Independent Impact of Iron Overload and Transfusion Dependency on Survival and Leukemic Evolution in Patients with Myelodysplastic Syndrome 50th Annual Meeting of the ASH. *Blood* 2008;112:11S:2386.
7. Gattermann G, Finelli D, Porta MD et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res* 2010 May 6.
8. Rose C, Brechignac S, Vassilief D et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM. *Leuk Res* 2010;34:864-70.
9. Arrizabalaga B, del Cañizo C, Remacha A, Villegas A, Sanz G. Guías españolas de quelación. *Haematologica* 2008;93 S1.
10. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *B J Haematol* 1995;89:67-71.
11. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low risk myelodysplastic syndromes. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1997;99:344-351.
12. Hellstrom-Lindberg E, Malcovati L. Supportive care and use of hematopoietic growth factors in myelodysplastic syndromes. *Sem Hematol* 2009;45:14-22.

Síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo sin del(5q): opciones de tratamiento y terapias de soporte

Dr. Joaquín Sánchez-García, Dra. Josefina Serrano López, Dr. Javier Casaño-Sánchez y Dr. Antonio Torres-Gómez

13. Park S, Kalaidi C, Sapena R et al. Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion: a retrospective analysis on 112 patients. *Leuk Res* 2010;Jun24.
14. Oliva SN, Nobile f, Alimena G et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia associated with myelodysplastic syndromes: efficacy and quality of life. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1007-14.
15. Jadersten M, Montgomery SM, Dybedal I et al. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood* 2005;106:803-811.
16. Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26:3607-363.
17. Musto P. Thalidomide therapy for myelodysplastic syndromes: current status and future perspectives. *Leuk Res* 2004;28:325-32.
18. List A, Dewald G, Bennet J et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5 deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456-65.
19. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008;111:86-93.
20. Ebert BJ, Galili N, Tamayo P et al. An erythroid differentiation signature predicts response to lenalidomide in myelodysplastic syndrome. *PLoS Med* 2008 Feb;5(2):e35.
21. Scott BL, Ramakrishnan A, Fosdal M et al. Anti-thymocyte globulin plus etanercept as therapy for myelodysplastic syndromes (MDS): a phase II study. *Br J Haematol* 2010;149:706-10.
22. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1850-86.