

Manejo de los síndromes mielodisplásicos (SMD) de alto riesgo

III

Cuadernos de Hematología

*Dr. Juan Nicolás Rodríguez Rodríguez
Dr. Eusebio Martín Chacón
Dr. Antonio Palma Vallengano
Dra. María Victoria Moreno Romero*

*Servicio de Hematología
Hospital Juan Ramón Jiménez
Huelva*

Resumen

- El tratamiento de soporte y los factores de crecimiento hematopoyético deberían reservarse exclusivamente para aquellos pacientes que lo decidan o aquellos en los que otras opciones de tratamiento no puedan aplicarse.
- Los agentes inmunomoduladores han sido utilizados muy escasamente en pacientes de alto riesgo y sólo podría recomendarse el uso de lenalidomida en pacientes con la del(5q) aunque los resultados son modestos. Combinaciones de estos pacientes con otros fármacos (fundamentalmente 5-Aza) han comenzado a explorarse y no pueden ser recomendadas por el momento.
- Los agentes hipometilantes (5-Aza especialmente y, en menor medida, decitabina por una experiencia más heterogénea, respuestas menores y de menor calidad) constituyen el tratamiento de elección para pacientes no candidatos a TPH.
- La quimioterapia convencional no intensiva debería considerarse, con la aparición de los nuevos fármacos, abandonada. La quimioterapia intensiva sólo tendría un papel previo a alguna modalidad de TPH.

Manejo de los síndromes mielodisplásicos (SMD) de alto riesgo

- El TPH autólogo sólo debería considerarse en pacientes no candidatos a trasplante alogénico y como consolidación de quimioterapia intensiva previa que consiga RC ya que puede conseguir algunas respuestas de muy larga duración, incluso curaciones de algunos pacientes.
- El TPH alogénico mieloabaltivo emparentado o no (con un grado de compatibilidad HLA completo o muy alto) debería recomendarse como única opción capaz de producir curación del proceso. Sin embargo, la elevada MRT hace que deba sopesarse esta opción de forma muy cuidadosa, especialmente en pacientes con edad mediana y elevada. Con los trasplantes de cordón tenemos escasa experiencia aún en adultos. El TPH con AIR debería reservarse para pacientes mayores o “frágiles”.
- Existen numerosos nuevos fármacos en desarrollo o ensayo que aplicados en monoterapia o en combinación probablemente cambiarán la perspectiva de estos pacientes en los próximos años.

Manejo de los síndromes mielodisplásicos (SMD) de alto riesgo

Dr. Juan Nicolás Rodríguez Rodríguez, Dr. Eusebio Martín Chacón, Dr. Antonio Palma Vallellano y Dra. María Victoria Moreno Romero

Introducción

La consideración de un paciente con SMD como de alto riesgo varía en función de la clasificación utilizada y a su vez puede no coincidir entre ellas (por los diferentes parámetros utilizados en las mismas). Según las clasificaciones e índices pronósticos más extendidos podemos concluir:

- En la clasificación FAB: AREB y AREB-t. La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) tiene un pronóstico muy variable.
- Según el índice pronóstico internacional (IPSS), el sistema más utilizado en la actualidad, serían de mal pronóstico (asimilable a alto riesgo) aquellos pacientes pertenecientes a los grupos intermedio-2 (puntuación 1,5-2) y alto riesgo (puntuación $\geq 2,5$).

- Finalmente, según la clasificación WPSS: serían de alto riesgo los pacientes de los grupos intermedio (puntuación 2, ó 1 más fibrosis medular), alto (puntuación 3-4, o 2 más fibrosis medular) y muy alto (puntuación 5-6, ó 3-4 y fibrosis medular). En general, podemos establecer una equivalencia entre WPSS e IPSS de forma que los grupos alto y muy alto de la primera corresponden a los grupos intermedio-2 y alto, algunos casos intermedios de la primera se incluirían también como intermedio-2 de la segunda.

La tabla I muestra datos de incidencia, supervivencia y evolución a leucemia mieloide aguda (LMA) en los pacientes con SMD de alto riesgo.

Tabla I

Incidencia, supervivencia y progresión a LMA de los pacientes con SMD de alto riesgo según las principales clasificaciones e índices pronósticos

CLASIFICACIÓN	SUBGRUPO	INCIDENCIA ALTO RIESGO (%)	SUPERVIVENCIA (MESES)	PROGRESIÓN A LMA
FAB	AREB	23	9-21	27-66%*
	AREB-t	9	2,5-11	47-81%*
	LMMC	16	2->60	0-32%*
IPSS	Intermedio-2	22	14,4	13,3 meses**
	Alto riesgo	7	4,8	2,4 meses**
WPSS	Intermedio	19-23	40-48	30-40% a 5 años*
	Alto	23-33%	21-26	30% a 3 años*
	Muy alto	7-12	9-12	>50% a 1 año*

* Riesgo acumulado. ** Tiempo de progresión a LMA en el 25% de pacientes del grupo

Tratamiento

Tratamiento de soporte

Se entiende por tratamiento de soporte, básicamente, la transfusión de hemoderivados y aquellas otras medidas (antibioterapia, analgesia, quelación, etc.) que no buscan una mejoría del proceso de base. Aunque tradicionalmente ha sido un pilar básico en el tratamiento de los pacientes con SMD de alto riesgo, la aparición de nuevas modalidades terapéuticas menos agresivas obliga a replantear esta cuestión. No obstante, aún podría tener un papel siempre atendiendo a los deseos del paciente y sus familiares.

Factores de crecimiento hematopoyético

El uso de factores de crecimiento hematopoyético puede considerarse también como tratamiento de soporte. En el caso de los SMD de alto riesgo su uso resulta controvertido porque su coste-efectividad, dada la teórica vida corta del paciente, podría no estar justificado y sólo debería considerarse para casos individualizados. El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs) en monoterapia ha demostrado (Hellsström-Lindberg, 1995) una tasa global de respuesta al tratamiento con eritropoyetina (EPO) en el grupo de alto riesgo (AREB) del 22,7%. Con darbepoetina los resultados parecen ligeramente mejores pero la experiencia es bastante más pequeña. La adición de G-CSF a Epo ha demostrado respuestas ligeramente superiores, en el caso de alto riesgo, 27% (12% com-

pletas y 15% parciales), pero la duración de estas respuestas fue significativamente menor respecto al grupo de bajo riesgo. Esta combinación de citoquinas no parece incrementar el riesgo global de leucemización ni tiene repercusión en la supervivencia global (comparado con el tratamiento de soporte). El uso de G-CSF o GM-CSF de forma rutinaria/profiláctica no está recomendado, aunque sí podría contemplarse en pacientes con neutropenia e infecciones graves. Los nuevos agentes estimulantes de la producción de plaquetas tienen su espacio por definir.

Agentes inmunomoduladores (IMiDs): talidomida y lenalidomida

a) Talidomida (Musto, 2004)

La experiencia en el grupo de alto riesgo puede considerarse casi anecdótica y los resultados escasos, de forma que, en general, no se aconseja en este grupo de pacientes. No obstante, algunos estudios han sugerido que aquellos pacientes con IPSS alto responderían mejor, aunque esa respuesta duraría menos. Una gran mayoría de pacientes, incluso con dosis bajas, presentaron efectos secundarios, lo que complicó el uso prolongado del fármaco. La combinación de talidomida con diversos otros fármacos no parecen mejorar los resultados, excepción hecha de la 5-azacitidina pero el número de pacientes es muy pequeño para obtener conclusiones definitivas.

Manejo de los síndromes mielodisplásicos (SMD) de alto riesgo

Dr. Juan Nicolás Rodríguez Rodríguez, Dr. Eusebio Martín Chacón, Dr. Antonio Palma Vallellano y Dra. María Victoria Moreno Romero

b) Lenalidomida (Komrokji, 2010)

La experiencia con lenalidomida en pacientes de alto riesgo se ha centrado en el grupo que presentaba además la del(5q). La tasa de respuestas en estos pacientes fue del 27% (19% de respuestas citogenéticas) con un 24% de independencia transfusional y fue significativamente mejor en aquellos pacientes que presentaban la del(5q) como única alteración cromosómica, por lo que se podría contemplar la posibilidad de su uso en este subgrupo de pacientes, siempre que otras opciones terapéuticas no se considerasen más adecuadas. Se está explorando la posibilidad de combinar lenalidomida y otros fármacos, los resultados son muy preliminares, pero merece la pena destacar los resultados iniciales con 5-azacitidina.

Agentes hipometilantes: 5-azacitidina y decitabina

a) 5-azacitidina (5-Aza) (Fenaux, 2009 Leuk Res)

Hay dos grandes estudios de 5-Aza en monoterapia en pacientes con SMD:

1. El primero (Silverman, 2002) compara 5-Aza frente a tratamiento de soporte (análisis por intención de tratar), y resulta heterogéneo en cuanto a la selección de pacientes (sólo el 66% de ellos pertenecerían a grupos de alto riesgo según la clasificación FAB y sólo el 20% pertenecerían a los grupos de alto riesgo según el IPSS), este matiz resulta importante porque las con-

clusiones son muy limitadas para estos grupos: a) no parece haber diferencias en el grupo de 5-Aza en cuanto a respuesta entre pacientes de los grupos de riesgo bajo y alto según la clasificación FAB (9% RC, 18% RP, 32% mejoría hematológica vs. 8, 15 y 38%, respectivamente); y b) el tiempo de evolución (mediana) a LMA o fallecimiento fue significativamente mayor en los pacientes de alto riesgo de la clasificación FAB tratados con 5-Aza que en aquellos con tratamiento de soporte (19 vs. 8 meses, respectivamente; $p=0,004$). En un análisis posterior se demostró, en pacientes ≥ 65 años de alto riesgo según la clasificación FAB, diferencias significativas a favor del grupo de 5-Aza respecto a supervivencia global (19,5 vs. 14 meses; $p=0,04$).

2. El segundo estudio (Fenaux, 2009) (AZA-001) resulta más interesante por cuanto la gran mayoría de pacientes reclutados (90%) pertenecen al grupo de alto riesgo. Se comparó 5-Aza frente a tratamientos convencionales (mejor tratamiento de soporte, Ara-C a bajas dosis y tratamiento quimioterápico intensivo). Las tablas II y III recogen los resultados de estos estudios.

Un aspecto que queda por dilucidar es la dosis y el esquema terapéutico óptimo de 5-Aza ya que, aunque la aprobación se ha realizado para el esquema 75 mg/m²/día durante 7 días consecutivos cada 28 días, se ha comprobado, si bien en pacientes mayoritariamente de bajo riesgo (70%

Tabla II

Resultados globales del estudio AZA-001 (Fenaux, 2009)

PARÁMETRO	5-Aza	Tratamiento convencional	p
Supervivencia Global (2 años) (%)	50,8	26,2	p<0,001
Supervivencia global (mediana a 21,1 meses de seguimiento) (meses)	24,5	15	p<0,001
Progresión a LMA (mediana) (meses)	17,8	11,5	p<0,001
RC + RP (%)	29	12	p<0,001
RC (%)	17	8	p<0,05
RP (%)	12	4	p<0,05
Cualquier mejoría hematológica (%)	49	29	p<0,001
Respuesta eritroide mayor (%)	40	11	p<0,001
Respuesta neutrófilos mayor (%)	19	14	p=0,87
Respuesta plaquetaria mayor (%)	33	18	p<0,001
Independencia transfusional (%)	45	11,4	p<0,001
Duración respuesta (mediana) (meses)	13,6	5,2	p<0,001

Los parámetros de respuesta se definieron según IWP 2000. RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial

de los incluidos en la serie), que otras posologías alternativas pueden ser igualmente efectivas. No se comentan específicamente los resultados en el grupo de alto riesgo. En general, los estudios han demostrado que la respuesta al tratamiento se suele observar tras tres ciclos. Los principales efectos secundarios atribuibles al tratamiento comprenden reacciones locales en el lugar de inyección y la toxicidad hematológica, igualmente en muchos pacientes se utilizaron antieméticos por haber experimentado sensación nauseosa/vómitos. El

resto de toxicidades (diarrea, cansancio, fiebre) pueden considerarse poco frecuentes.

b) Decitabina (Santos, 2010):

La experiencia con decitabina es algo más heterogénea que con 5-Aza. La decitabina se ha administrado en dos esquemas básicos:

1. Esquema de 3 días (generalmente 15 mg/m²/8h) cada 6 semanas: en los primeros estudios se trataron juntos pacientes de alto y bajo riesgo y se demostró una tasa de res-

Manejo de los síndromes mielodisplásicos (SMD) de alto riesgo

Dr. Juan Nicolás Rodríguez Rodríguez, Dr. Eusebio Martín Chacón, Dr. Antonio Palma Vallellano y Dra. María Victoria Moreno Romero

Tabla III

Resultados del estudio AZA-001. Subgrupos de pacientes

SUBGRUPOS	5-Aza	Tratamiento Convencional	p
Pacientes con monosomía 7/del(7)			
Supervivencia global (mediana) (meses)	13,1	4,6	p=0,0017
5-Aza vs. tratamiento soporte			
Supervivencia global (mediana) (meses)	21,1	11,5	p=0,0045
5-Aza vs. tratamiento bajas dosis Ara-C			
Supervivencia global (mediana) (meses)	24,5	15,3	p<0,001
5-Aza vs. quimioterapia intensiva			
Supervivencia global (mediana) (meses)	25,1	15,7	p=0,51*
PACIENTES ≥75 años (Seymour, 2010)			
Supervivencia global (a 2 años) (%)	55	15	p<0,001
Supervivencia global (mediana a 17,7 meses de seguimiento) (meses)	No alcanzada	10,8	
Respuesta global (RC + RP + Mejoría Hematológica) (%)	58	39	p=0,088
Respuesta eritroide (%)	33	16	p=0,07
Respuesta neutrófilos (%)	23	24	p=1
Respuesta plaquetas (%)	40	18	p=0,05

El estudio AZA-001 ha demostrado ventaja en la supervivencia global en todos los subgrupos citogenéticos del IPSS

puestas globales del 40-50%, una mediana de ciclos hasta respuesta de tres, y una tendencia a mayor respuesta en el grupo de alto riesgo no siempre confirmada, así como una menor duración de la respuesta en pacientes de alto riesgo, sin diferencias de supervivencia entre los grupos de riesgo intermedio-2 y alto riesgo (medianas respectivas 13 y 14 meses). Se han realizado además dos estudios, básicamente con pacientes de alto riesgo, frente a tratamiento de soporte: las tasas de respuesta

han sido, en el grupo de decitabina, del 17,5 y 34%; estas diferencias resultaron significativas respecto al grupo de riesgo intermedio-2 pero no frente a alto riesgo; el tiempo hasta respuesta ha sido de 3,3 meses; ambos estudios no han demostrado ventajas en la supervivencia global y los datos sobre tiempo hasta leucemización o muerte resultan contradictorios.

2. Esquema de 5 días: la experiencia con este esquema es menor (dos estudios). Ambos estudios agru-

pan pacientes de alto y bajo riesgo y los datos se refieren más a la serie global que a subgrupos concretos. En cualquier caso, el primero de ellos demuestra mayor tasa de respuestas con el esquema de 5 días intravenoso y la tasa media de respuestas en el grupo de alto riesgo es del 31,5%, aunque el número de pacientes es bajo. En el segundo, la tasa media de respuestas en el grupo de alto riesgo fue del 52% con la misma objeción que en el caso anterior y se demostró una supervivencia progresivamente inferior conforme aumentaba el riesgo según el IPSS.

El tratamiento con decitabina ha sido en general bien tolerado, destacando básicamente la toxicidad hematológica así como los episodios de fiebre y/o infección, el resto de toxicidades (náuseas, alteraciones hepáticas, cardiovasculares, alteraciones del tránsito intestinal) pueden considerarse poco frecuentes. Todos los estudios han demostrado una buena actividad del fármaco en casos de alteraciones cromosómicas complejas y de mal pronóstico (incluyendo las alteraciones del cromosoma 7) así como en casos de LMMC. Por otro lado, resultan interesantes los datos obtenidos en un estudio en el que se compara la decitabina con un grupo control histórico tratado con quimioterapia intensiva tipo LMA en el que se demuestra una mejor supervivencia en pacientes para los pacientes con decitabina (22 vs. 12 meses; $p < 0,01$).

Quimioterapia (QT) convencional (no intensiva/intensiva)

a) No intensiva (Seng 1998)

El paradigma de esta opción terapéutica lo constituye el Ara-C a bajas dosis. En una revisión realizada sobre este tratamiento, las respuestas se situaban en torno al 37% (16% RC y 21% RP), aunque los criterios de respuesta no eran uniformes entre estudios y existía una gran heterogeneidad entre los pacientes. La duración de esta respuesta fue corta invariablemente (mediana 10 meses). Con posterioridad, un estudio amplio ha comparado los resultados de dosis bajas de Ara-C y tratamiento de soporte, sin observar diferencias en las tasas de respuesta sobre las series anteriores, aunque sí se apreció una menor duración de la misma (mediana 5,9 meses), así como una prolongación del tiempo hasta leucemización, no se observaron diferencias respecto a tasa de leucemización ni supervivencia global entre ambos grupos. Otro estudio posterior ha demostrado, en pacientes mayores, mejores resultados (significativamente) de Ara-C a bajas dosis frente a hidroxiurea asociada o no a ácido todo-transretinoico (ATRA) en términos de mayor tasa de respuesta y supervivencia global, aunque no, si los pacientes presentaban citogenéticas adversas; el ATRA no presentó efecto alguno. La combinación de bajas dosis de Ara-C con GM-CSF o interleukina-3 no aportó ventajas sobre Ara-C en monoterapia. Otras opciones de tratamiento quimioterápico a bajas dosis incluyen topotecán, con resultados similares (27% de respuestas globales y una

Manejo de los síndromes mielodisplásicos (SMD) de alto riesgo

Dr. Juan Nicolás Rodríguez Rodríguez, Dr. Eusebio Martín Chacón, Dr. Antonio Palma Vallellano y Dra. María Victoria Moreno Romero

mediana de duración de las respuestas completas de 7,5 meses) y etopósido, sobre todo para el tratamiento de pacientes con LMMC. En ambos casos la experiencia es bastante escasa.

b) Intensiva (Beran, 2000)

En general, los regímenes de QT intensiva utilizados para el tratamiento de los SMD de alto riesgo son indistinguibles de los empleados para LMA. Para comprender los resultados y su evolución conviene tener en cuenta la perspectiva histórica. Los resultados obtenidos con esos regímenes son muy dispares (RC entre el 23 y 100%) lo que se debe, por un lado, a la falta de homogeneidad de los pacientes y, por otro, a que el número de pacientes incluidos en los estudios era escaso. Algunos factores que se han mostrado particularmente influyentes en la obtención de resultados han sido: la edad (peores en pacientes con edad elevada), cariotipo (peores en cariotipos complejos y/o con alteraciones de los cromosomas 5 y 7), y subtipo de SMD (mejores en AREB-t). Probablemente haya que introducir, al analizar la evolución de los resultados a lo largo del tiempo, otros factores como la mejora de las medidas de soporte. En cualquier caso, y con tasas de RC variables, los pacientes solían recaer en un porcentaje muy elevado de casos a corto plazo. El empleo de dosis altas de Ara-C y/o quimioterápicos nuevos (fludarabina o topotecán, por ejemplo) ha logrado mejorar las tasas de RC pero ha incrementado la toxicidad y mortalidad relacionadas con el trata-

miento (8-33%), sin que hayan conseguido prolongar la supervivencia a largo plazo.

Probablemente las nuevas opciones terapéuticas aparecidas en los últimos años y sus posibles combinaciones obliguen a replantear, de forma profunda, esta parcela del tratamiento de los SMD.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

Trasplante autólogo (de Witte, 2007)

El TPH autólogo se concibió inicialmente como una intensificación del tratamiento con quimioterapia intensiva dada la alta tasa de recidivas que se apreciaban tras el mismo. Esta opción terapéutica sólo podría contemplarse en aquellos pacientes que alcanzan remisión completa tras un tratamiento quimioterápico previo. La movilización de estos pacientes resulta en muchos casos complicada, tanto por el número bajo de pacientes que lo hacen como por el escaso número de progenitores recogidos, probablemente como reflejo de los escasos progenitores normales residuales y del daño sobre el estroma que pueden provocar las citoquinas pro-apoptóticas producidas por la clona displásica. Se ha demostrado que el uso de progenitores de sangre periférica obtiene los mismos resultados que aquellos de médula ósea en términos de supervivencia libre de evento y riesgo de recaídas, siendo preferible el primero por la más rápida recuperación hemoperiférica. Las

recogidas en pacientes más jóvenes resultan mejores que en pacientes con más edad.

Aunque se considera un procedimiento contrastado, la experiencia no es muy grande y las series no son muy numerosas. A largo plazo (5 años), las cifras que se observan son 35% de supervivencia global (SG), 32% de supervivencia libre de enfermedad (SLE), 58% de incidencia acumulada de recaídas (TR) y 22% de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT). En este mismo estudio, los factores que condicionaban la SG fueron: realizar el trasplante en primera RC y la edad. En series más amplias, pero a 3 años, las tasas de SG se sitúan en torno al 35%, la SLE sobre el 25% y la MRT sobre el 15%. Sin embargo, cuando se han comparado series (quimioterapia intensiva inicial más mantenimiento vs. quimioterapia y trasplante), se ha observado que, a 4 años, sólo existen diferencias significativas entre ambos grupos en la tasa de RC y SLE, pero no en la SG. En conclusión, podemos decir que la consolidación con TPH autólogo puede producir remisiones muy largas (¿curaciones?) en un porcentaje pequeño de pacientes, por lo que debería contemplarse sólo para pacientes jóvenes en remisión completa tras quimioterapia, si no disponen de donante compatible.

Trasplante Alogénico (Kindwall-Keller 2009)

Continúa siendo, hoy por hoy, la única opción curativa del proceso, si bien el hecho de que una gran parte de

pacientes presenten una edad avanzada y la baja probabilidad de presentar donante compatible ha hecho que no pueda considerarse una opción generalizada. Conviene señalar que no existen estudios amplios en los que se haya comparado el trasplante alogénico con quimioterapia intensiva en los SMD. El empleo de este tipo de TPH es el más extendido, aunque extraer resultados “puros” de un determinado subgrupo de pacientes resulta complicado porque las series amplias son bastante heterogéneas en cuanto a la composición de los pacientes, tipos de donante, régimen de acondicionamiento o duración del seguimiento.

a) Mieloablativo emparentado (Barrett, 2008)

Es el tipo, dentro de los alogénicos, con el que se tiene más experiencia. Respecto a la fuente de progenitores el uso de sangre periférica reduce la duración de la neutropenia y trombocitopenia, la MRT, la incidencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica y la TR. En cuanto al momento en el que realizar el trasplante en los pacientes con SMD de alto riesgo, parece que hacerlo en el primer año tras el diagnóstico ofrece una menor tasa de MRT. Igualmente parecen obtener mejores resultados aquellos trasplantes que se realizan con una menor carga tumoral. El tratamiento de acondicionamiento incluye invariablemente irradiación corporal total o busulfán y ciclofosfamida, sin que se haya demostrado la superioridad de ninguno de ellos. Respecto a los resultados, en la única serie

Manejo de los síndromes mielodisplásicos (SMD) de alto riesgo

Dr. Juan Nicolás Rodríguez Rodríguez, Dr. Eusebio Martín Chacón, Dr. Antonio Palma Vallellano y Dra. María Victoria Moreno Romero

amplia publicada (885 pacientes) con donantes emparentados, a 3 años, se aprecia una TR 36%, con una SG del 41% y una MRT del 43%. Cuando los donantes emparentados no resultaban completamente idénticos, los resultados fueron peores con una supervivencia libre de enfermedad (a 3 años) de 28%; curiosamente, además presentaron estos casos una MRT del 66%, la más alta de las observadas con cualquier tipo de trasplante. Aunque inicialmente se publicaron resultados en el sentido de que esta MRT era mayor cuanto mayor era la edad del paciente, estudios posteriores han demostrado que dicha asociación no es cierta y sí lo sería con la situación de la enfermedad, por lo que a pacientes mayores de 55 años con buen estado general se les podría ofrecer como opción terapéutica un TPH alogénico de intensidad estándar. En el caso de donantes emparentados no idénticos, la edad no parece afectar la evolución del trasplante. La incidencia de EICH aguda grados II-IV es muy variable pero en las series amplias es ligeramente inferior al 40% y la crónica oscila entre el 40-50%.

b) Mieloablatoivo de donante no emparentado (DNE)

El hecho de que sólo un tercio de pacientes disponga de donante emparentado hizo que se explorase la posibilidad de realizar trasplante de progenitores de DNE, adultos inicialmente y cordón umbilical después. La experiencia con ambos tipos de progenitores es más escasa que en el caso de los emparentados.

1. Centrándonos en **donantes adultos** no está clara, al contrario que en los emparentados, la idoneidad de la fuente de progenitores (sangre periférica vs. médula ósea). Cuando comparamos los resultados del alo-TPH emparentado frente a DNE, el primero presenta más recaídas, menor incidencia de EICH y cierta mayor SG, mientras que el segundo tiene una mortalidad no relacionada con la recaída (MNRR) mayor. Analizando las series más amplias:

a) En la experiencia norteamericana hay publicada una serie de 52 pacientes del grupo de Seattle (Anderson 1996) que demuestra (a 2 años) una SG del 40%; SLE del 38%; TR del 28%; y MNRR del 48%, estando ésta última asociada a mayor edad, mayor tiempo diagnóstico-trasplante, recuento de leucocitos bajos al ingreso (del trasplante) y a seronegatividad para el CMV en el receptor. Otra serie posterior (510 pacientes) observó que la probabilidad de SG a 2 años era del 30% y a 4 años del 26%; la probabilidad de SLE a esos mismos años, respectivamente, era del 29% y del 26%, la mejora de la SG y SLE se asoció a SMD no avanzados, dosis más altas de células en el trasplante, seronegatividad para el CMV en el receptor, menor intervalo diagnóstico-trasplante y haber sido trasplantado en periodos más recientes; la TR a 2 años fue del 14%, siendo mayor en

aquellos pacientes con SMD avanzado y aquellos que no desarrollaron EICH; la MRT a 2 años resultó, sin embargo, muy alta (54% global, de ella un 69% en los primeros 100 días y un 93% en el primer año), esta alta mortalidad se asoció a edad avanzada del receptor y edad del donante, *mismatch* HLA, y seropositividad al CMV (Castro-Malaspina, 2002).

- b) En el caso europeo (EBMT) (118 pacientes) los resultados no resultaron muy distintos, con una SG a 2 años del 28%, SLE del 28%, TR del 35%, este riesgo fue mayor en los SMD avanzados y en los pacientes que presentaron un grado de EICH bajo o nulo, y MRT del 58%, estando ésta básicamente en relación con la edad del receptor (Arnold 1998). Estos datos se confirmaron en un análisis posterior del mismo grupo con 198 pacientes (de Witte, 2000).

Se han comparado los resultados del TPH autólogo en primera RC frente a alogénico de DNE en primera RC o sin quimioterapia previa, habiéndose apreciado diferencias significativas entre las tres modalidades de tratamiento (a 3 años) respecto a la SG (41 vs. 50 vs. 40%), SLE (28 vs. 44 vs. 34%), MRT (17 vs. 38 vs. 49%), y TR (62 vs. 24 vs. 30%). En el caso de SMD secundarios y primarios no se han observado diferencias en el resultado del trasplante, a 5 años, la SLE fue del 30% en los SMD de IPSS

intermedio y del 35% en los de IPSS alto; no hubo diferencias en la serie global entre los resultados (SLE, TR y MNRR) cuando el donante era relacionado o cuando no lo era.

2. En el caso de los **trasplantes de cordón** la experiencia es bastante limitada ya que cada cordón contiene un número bajo de células en relación al peso de un adulto (aunque bastante suficiente para pacientes pediátricos), lo que provoca unas recuperaciones lentas e incluso fallos de implante, aunque se tolera mejor el *mismatch* de células de cordón que de otro donante, lo que reduce el riesgo y la intensidad de la EICH aguda y crónica. La posibilidad de realizar el procedimiento utilizando dos unidades de cordón ha facilitado la extensión de este tipo de trasplante a los adultos. En general, los resultados de esta modalidad de TPH son similares a los obtenidos con células medulares o de sangre periférica de DNE HLA compatible o no. La experiencia pediátrica actualmente es mayor que con adultos (aunque los casos pediátricos de SMD son excepcionales), desafortunadamente, las series son o muy cortas o no pormenorizan de forma concreta este subgrupo de pacientes, por lo que resulta muy difícil aportar datos fidedignos en estos casos. En adultos, sólo existe una serie mínimamente amplia (Ooi, 2006) en la que se recogen los resultados de 22 pacientes (mediana de edad 40 años) con SMD avanzado (19

Manejo de los síndromes mielodisplásicos (SMD) de alto riesgo

Dr. Juan Nicolás Rodríguez Rodríguez, Dr. Eusebio Martín Chacón, Dr. Antonio Palma Vallellano y Dra. María Victoria Moreno Romero

casos entre AREB, AREB-t y LMA derivada de SMD) y en los que se obtuvo (con una sola unidad de cordón sin expansión *ex vivo* por paciente) prendimiento del injerto en 21 de ellos, con sólo cuatro recaídas a pesar de que se trataba de pacientes con enfermedad avanzada y la probabilidad de SLE a los 4 años era del 76%. Aunque, como hemos señalado, la experiencia es escasa, ésta es sin duda una de las parcelas que más interés genera actualmente.

c) No mieloablativo (acondicionamiento de intensidad reducida –AIR–) (Valcárcel, 2007)

Una limitación muy importante que presentan los TPH mieloablativos es la toxicidad asociada que requiere un tratamiento de soporte intensivo y que predispone a los pacientes ancianos y “frágiles” (una mayoría de pacientes con SMD) a una alta tasa de MNRR. Para intentar evitar esa limitación se diseñaron los regímenes de AIR. Estos protocolos son muy variados aunque casi invariablemente incluyen fludarabina (generalmente con alquilantes o irradiación corporal total a bajas dosis). En cualquier caso, el AIR óptimo no se conoce y esto resulta fundamental porque una reducción de la intensidad del acondicionamiento se sabe que puede aumentar la TR. En general, puede señalarse que la TR resulta mayor en casos de AIR (sobre todo en pacientes con enfermedad quimiorresistente o avanzada) cuando se compara con acondicionamientos mieloablativos,

pero el hecho de que la MNRR sea mayor en estos últimos hace que no existan diferencias en la SG o supervivencia libre de progresión (a 3 años) entre ambas modalidades de tratamiento. Los datos que manejamos en el trasplante con AIR en pacientes con SMD (derivados de dos series europeas amplias, las otras series son de un número bastante inferior de pacientes) son:

- a) A 3 meses y 3 años, respectivamente (215 pacientes), la MNRR fue del 15 y 22%. A 3 años, la SG fue del 41%, la supervivencia libre de progresión del 33%, y la TR del 45%.
- b) A 2 años (315 pacientes), la MRT fue del 18%; la TR del 41%; SG del 40% y supervivencia libre de leucemización del 47%.

El desarrollo de una EICH aguda se produce aproximadamente en un 40-45% de los pacientes y la forma crónica se observa en un 45-50% de ellos, siendo esta incidencia menor que en el TPH mieloablativo. Este aspecto resulta de extremo interés ya que el desarrollo de EICH se asocia a un riesgo menor de recaídas, aunque conlleva uno mayor de MNRR, así como una disminución de calidad de vida. Finalmente, cabe señalar que la experiencia de TPH no mieloablativos con cordón umbilical en adultos con SMD debe considerarse anecdótica, aunque los resultados iniciales parecen prometedores.

Nuevos tratamientos

En los últimos años hemos asistido a una expansión verdaderamente importante de las opciones terapéuticas en los pacientes con SMD. Las anteriormente expuestas constituyen aquellas que podemos considerar contrastadas, independientemente de la calidad de sus resultados. Sin embargo, el armamentario actual resulta, afortunadamente, bastante más amplio e incluye muchos otros fármacos que cuentan actualmente con menor experiencia o se encuentran en fase de ensayo clínico (Anargyrou 2010): inhibidores de la

acetilasa de histonas (fenilbutirato sódico, ácido valproico, vorinostat, romidepsin); inhibidores de la farnesil transferasa (tipifarnib, lonafarnib); inhibidores del factor de necrosis tumoral α (etanercept, infliximab); inhibidores de la angiogénesis (bevacizumab, SU5416, PTK787); inhibidores de la tirosinquinasa (imatinib); trióxido de arsénico; y otros (ezatinostat, sapacitabina, bortezomib, etc). Todas estas posibilidades en monoterapia o sus posibles combinaciones abren, sin duda, unas opciones que podemos considerar, *a priori*, muy prometedoras para el futuro de los pacientes con SMD.

Bibliografía

1. Hellström-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995;89:67-71.
2. Musto P. Thalidomide therapy for myelodysplastic syndromes: current status and future perspectives. *Leuk Res* 2004;28:325-332.
3. Komrokji RS, List AF. Lenalidomide for treatment of myelodysplastic syndromes: current status and future directions. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:377-388.
4. Fenaux P, Ades L. Review of azacitidine trials in intermediate-2 and high-risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2009;33 (Suppl. 2):S7-S11.
5. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: A study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2002;20:2429-2440.
6. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 223-232.
7. Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (≥ 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol/Hematol* (2010), doi:10.1016/j.critrevonc.2010.04.005.
8. Santos FPS, Kantarjian H, García-Manero G, Issa JP, Ravandi F. Decitabine in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:9-22.
9. Seng JE, Peterson BA. Low dose chemotherapy for myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 1998;22:481-484.
10. Beran M. Intensive chemotherapy for patients with high-risk myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2000;72:139-150.

Manejo de los síndromes mielodisplásicos (SMD) de alto riesgo

Dr. Juan Nicolás Rodríguez Rodríguez, Dr. Eusebio Martín Chacón, Dr. Antonio Palma Vallellano y Dra. María Victoria Moreno Romero

11. de Witte T, Suciú S, Brand R, Muus P, Kröger N. Autologous stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2007;44:274-277.
12. Kindwall-Keller T, Isola LM. The evolution of hematopoietic SCT in myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:597-609.
13. Barrett AJ, Savani BN. Allogenic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *Semin Hematol* 2008;45:49-59.
14. Anderson JE, Anasetti A, Appelbaum FR, Schoch G, Gooley TA, Hansen JA et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplasia (MDS) and MDS-related acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1996;93:59-67.
15. Castro-Malaspina H, Harris RE, Gajewski J, Ramsay N, Collins R, Dharan B et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. *Blood* 2002;99:1943-1951.
16. Arnold R, de Witte T, van Biezen A, Hermans J, Jacobsen N, Runde V et al. Unrelated bone marrow transplantation in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leucemia: an EBMT survey. *European Blood and Marrow Transplantation Group. Bone Marrow Transplant* 1998;21:1213-1216.
17. de Witte T, Hermans J, Vossen J, Bacigalupo A, Meloni G, Jacobsen N et al. Hematopoietic stem cell transplantation patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias: a report on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and bone Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 2000;110:620-630.
18. Ooi J. The efficacy of unrelated cord blood transplantation for adult myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2006;47:599-602.
19. Valcarcel D, Martino R. Reduced intensity conditioning for allogenic hematopoietic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes and acute myelogenous leukaemia. *Curr Opin Oncol* 2007;19:660-666.
20. Anargyrou K, Vassilakopoulos TP, Angelopoulou AK, Terpos E. Incorporating novel agents in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2010;34:6-17.