

Síndrome mielodisplásico

COORDINADORES: J. BARGAY. *Palma de Mallorca*
B. NOMDEDÉU. *Barcelona*

Resumen del simposio

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética que se caracterizan por la aparición de citopenias progresivas con una médula ósea normal o hiper celular, alteraciones madurativas en una o más líneas celulares de la sangre y un riesgo elevado de transformación leucémica. Su diagnóstico frecuentemente no es fácil y requiere de la integración de datos clínicos, analíticos, morfológicos, citogenéticos y moleculares a fin de ofrecer a los enfermos una orientación pronóstica y terapéutica ajustada a cada caso. En su nomenclatura se utilizan las clasificaciones del grupo franco-americano-británico (FAB)¹ y de la Organización Mundial de la Salud (OMS)². La clasificación FAB se basa en la consideración de alteraciones citomorfológicas tales como el porcentaje de blastos y de sideroblastos en anillo en médula ósea, la observación de bastones de Auer y el grado de monocitosis en la sangre periférica. La clasificación OMS combina datos citomorfológicos como el grado de displasia y el porcentaje de blastos con otros de tipo citogenético y molecular. El manejo clínico de los SMD debe establecerse según un sistema pronóstico validado en series independientes. En este sentido, los índices pronósticos más utilizados en la actualidad son el IPSS³ y el WPSS⁴, que utilizan como variable pronóstica en común el análisis citogenético de la médula ósea.

Lo anteriormente expuesto nos permite ver que la aplicación rutinaria del estudio citogenético en los SMD es fundamental, ya que aporta información que permite desde el diagnóstico de entidades a aportaciones clínicas, pronósticas y terapéuticas. Este tema de tanta relevancia lo expone el Dr. Francesc Solé, miembro del Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica (GCECGH)⁵ que junto con el grupo cooperativo germano-austriaco⁶ ha aportado recientemente nueva información sobre el significado pronóstico de las alteraciones citogenéticas en los SMD, en aras de mejorar las limitaciones del IPSS y WPSS en este campo.

El progresivo conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos y de los factores pronósticos de los SMD ha permitido ir desarrollando tratamientos ajustados al riesgo. Hasta hace muy poco tiempo el tratamiento de la mayoría de los SMD de bajo riesgo se reducía al soporte transfusional. En los últimos años han surgido nuevos tratamientos que generan mayores expectativas para estos pacientes. El Dr. Guillermo Sanz, coordinador del Registro Español de los Síndromes Mielodisplásicos (RESMD), nos presenta una revisión minuciosa del tema con las recomendaciones vigentes para el manejo terapéutico de los pacientes con SMD de bajo riesgo y de las nuevas normas europeas, actualmente en preparación, aportando un algoritmo útil para la toma de decisiones en estos pacientes.

A pesar de la reciente disponibilidad de nuevos fármacos capaces de modificar la historia natural de los SMD, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es considerado como la única modalidad con capacidad curativa, aunque es aplicable sólo a una minoría de pacientes. En un intento de ofrecer el alo-TPH a un mayor número de pacientes, durante los últimos años se han desarrollado esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida que permiten ampliar el espectro de los pacientes trasplantables a edades más avanzadas y/o pacientes con un cierto grado de comorbilidades. Pionero en este campo, entre otros, ha sido el grupo español (GETH)^{7,8}. El Dr. Rodrigo Martino nos expone en este simposio un análisis del estado actual del trasplante con acondicionamiento convencional y de intensidad reducida en los SMD.

Finalmente, el Dr. Guillermo García Manero nos aporta una documentada actualización sobre la importancia de las alteraciones epigenéticas y de la angiogénesis en la patogénesis de los SMD, revisando el uso de los agentes hipometilantes y antiangiogénicos en los SMD. Sus amplios conocimientos sobre el tema nos permitirán tener una visión actualizada sobre el papel de estos agentes en estos pacientes, utilizados aisladamente o en combinaciones.

El propósito de este simposio es ofrecer una actualización en el manejo de los pacientes con SMD. Los coordinadores estamos seguros de que la calidad de los ponentes elegidos satisfará ampliamente nuestras expectativas.

Bibliografía

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. French-American-British Cooperative Group. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189-99.
2. Vardiman JW, Yhiel J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937-51.
3. Greenberg P, Cox C, LeBeau MN, et al. International scoring system for evaluation prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-88.
4. Malcovati L, Germing U, Kuendeg A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemia evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3503-10.
5. Sole F, Luño E, Sanzo C, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2005; 90: 1168-78.
6. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Hildebrandt B, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007; 110: 4385-95.
7. Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006; 108: 836-46.
8. Martino R, Valcarcel D, Brunet S, et al. Comparable non-relapse mortality and survival after HLA-identical sibling blood SCT with reduced or conventional-intensity conditioning for high-risk MDS and AML in first remission. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 33-8.

DIGNÓSTICO CITOGÉNÉTICO DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

F. SOLÉ

Laboratori de Citogenètica Molecular. Servei de Patologia. Escola de Citologia Hematològica Soledad Woessner-IMAS. Hospital del Mar. Barcelona

Antecedentes

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) comprenden un conjunto de insuficiencias medulares crónicas relativamente frecuentes en la práctica diaria. En general se manifiestan en personas mayores de 50 años de edad, suelen expresarse en forma de mono, bi o pancitopenia con alteraciones morfológicas y dishemopoyéticas que en un porcentaje variable (20-30%) evolucionan a una leucemia aguda (LA). Los SMD se clasifican en cinco subtipos morfológicos propuestos por el grupo cooperativo FAB¹: anemia refractaria simple (AR), anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARS), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-t) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). Los criterios empleados en esta clasificación se basan en el porcentaje de blastos en médula ósea y sangre periférica, el número absoluto de monocitos circulantes, la presencia de bastones de Auer y la proporción de sideroblastos en anillo, todo ello junto a rasgos morfológicos dishemopoyéticos de grado variable. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto una nueva clasificación, en la que establece las siguientes entidades: anemia refractaria con y sin sideroblastos en anillo, citopenia refractaria con mielodisplasia multilínea, anemia refractaria con exceso de blastos y el síndrome 5q⁻².

Respecto a los hallazgos citogenéticos, la frecuencia de detección de alteraciones cromosómicas en los SMD varía entre un 30 y un 50% según las series presentadas³⁻⁶. Las alteraciones cromosómicas descritas en SMD se detallan en la Tabla 1. Cabe destacar que las más frecuentes se manifiestan en los cromosomas 5 y 7, en forma de monosomía o delección, y en el cromosoma 8 en forma de trisomía 8. Otras alteraciones implican a 1q, 3q21-26, 11q, 12p y 17p.

En la serie del Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica (GCECGH)⁶, de 640 pacientes estudiados, 327 (51%) tenían un cariotipo anormal clonal. Al considerar los diferentes subtipos de SMD, el presente estudio confirma que la prevalencia de alteraciones es mayor en las variedades con exceso de blastos, AREB y AREB-t (61% y 70%, respectivamen-

te) que en los demás subtipos (43% en la AR, 33% en la ARSA y 42% en la LMMC). No se registró una relación entre un cambio cromosómico y un subtipo de SMD, aunque se pueden vislumbrar algunas asociaciones como la delección 5q⁻ en pacientes con AREB; la implicación del cromosoma 7 en forma de monosomía o delección 7q⁻ en pacientes con AREB y AREB-t; y la trisomía 8, delección 12p⁻ y la detección de cariotipos complejos en pacientes con AREB.

Seguidamente se describen las características morfológicas y clínicas de las alteraciones citogenéticas más frecuentes en los pacientes con SMD.

Implicación de 3q21-3q26

La implicación de las bandas 3q21 o 3q26 en los SMD se observa en aproximadamente el 2% de los pacientes. Las alteraciones más frecuentes son: inv(3)(q21q26)/EVI1, t(3;5)(q25;q34)/EVI1-MLF1, t(3;3)(q21;q26)/MDS1-EVI1. En la mayoría de los pacientes se observa un exceso de blastos, y un porcentaje importante (30-50%) son pacientes con antecedentes de tratamiento previo. En los pacientes con dicha anomalía, es de destacar una marcada dismegacariopoyesis, y en el 50% de los casos se observa un recuento normal de plaquetas, y en el 30% un recuento elevado. La respuesta al tratamiento es baja, con una corta supervivencia⁵.

A nivel molecular, es de destacar la localización del gen EVI1 en la banda 3q26.

Tabla 1. Alteraciones más frecuentes en los pacientes con SMD de novo

Alteraciones

Alteraciones más frecuentes:

5q⁻
7q⁻ ó -7
+8
i(17)(q10)
del(20)(q11q13)
-Y

Otras alteraciones:

t(1;3)(p36;q21)
t(1;7)(p11;p11)
1q⁺
t(2;11)(p11;q23)
inv(3)(q21q26), t(3;3)(q21;q26)
del(9)(q13q22)
+11
12p⁻
+13
13q⁻
-18/18q⁻
-20
+21

Delección 5q- como única anomalía

La alteración citogenética **5q-** es remarcable por estar relacionada con una entidad clínica muy concreta, que se caracteriza por incidir en pacientes con anemia refractaria (AR), generalmente mujeres con una edad media de 65 años, con una larga supervivencia. A nivel citológico cursa con una hipolobulación megacariocítica, número normal o elevado de plaquetas, anemia macrocítica e hipoplasia de la serie roja en médula ósea⁷. En estos pacientes la evolución a leucemia aguda es poco frecuente.

Respecto a la serie del GCECGH, la delección 5q- como única anomalía la hemos observado en 8 AR, 1 AR, 10 AREB y 3 AREB-t, y en combinación con otras alteraciones cromosómicas, en 1 ARSA, 3 AREB, y 1 LMMC⁶. Los pacientes con la delección 5q- como única anomalía presentan las características propias del llamado síndrome 5q-⁷; se trata de mujeres de edad avanzada, con anemia macrocítica, trombocitosis, megacariocitos hipolobulados y curso clínico favorable. Nuestra experiencia confirmaría el carácter de buen pronóstico de esta anomalía cromosómica incluso en pacientes con AREB, entidad asociada, en general, a un curso clínico poco favorable⁸.

Otras alteraciones distintas a la delección 5q y que implican al cromosoma 5 son la t(5;12) implicando el gen TEL, la t(5;7) implicando el gen HIP1 y la t(3;5) implicando el gen MLF⁹.

Recientemente, un nuevo medicamento, la lenalidomida, ha demostrado una gran eficacia en los pacientes con SMD y delección 5q, no sólo como única anomalía, sino también asociado a otras alteraciones citogenéticas. Por ello, en aquellos pacientes con SMD y en los que por citogenética convencional no se observe la delección 5q, puede estar indicada la realización de la FISH con la sonda de 5q para descartar la delección 5q.

Monosomía 7 o delección 7q

Otra alteración muy frecuente en los SMD, la **monosomía 7 o delección 7q**, tanto en niños como en adultos, se caracteriza por presentar durante la fase inicial una médula ósea hipoproliferativa y citopenias refractarias, con quimiotaxis defectiva de los neutrófilos, infecciones recurrentes y transformación progresiva hacia un síndrome mieloproliferativo que evoluciona terminalmente a LANL¹⁰. Dicha alteración es muy frecuente en pacientes con SMD o LANL secundarios a agentes alquilantes.

Trisomía 8

Al igual que en la mayoría de las publicaciones^{3-6,10}, la trisomía 8 ha sido la alteración cromosómica numéri-

Tabla 2. Propuesta de actualizar el IPSS en relación con el valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas

Buen pronóstico (> 50 meses)
5q-, 5q- +1, 11q-, 12p-, 20q-, +21, -Y
Intermedio 1 (50-30 meses)
2 alt., +1/+1q inv(3q), t(3q), t(7q), +8, +19, -21
Intermedio 2 (30-15 meses)
Cariotipo con 3 alteraciones citogenéticas, -7/7q-
Mal pronóstico (< 15 meses)
Cariotipo con > 3 alteraciones citogenéticas

ca más observada en nuestra experiencia⁶. Dicha alteración se puede observar como única anomalía o asociada a otras alteraciones.

La trisomía 8 es más frecuente en mujeres que en hombres (11% vs. 5%), más frecuente en SMD *de novo* que secundarios, y afecta a pacientes de edad avanzada.

En ocasiones, la detección de la trisomía 8 puede resultar difícil por problemas inherentes a la morfología de este cromosoma y por la calidad no siempre favorable de las mitosis obtenidas. En estas circunstancias, la técnica de FISH es de gran utilidad para confirmar la sospecha de trisomía 8 en los casos difícilmente valorables por citogenética convencional.

Delección 12p

Otra alteración muy observada ha sido la delección 12p-. Dicha alteración es frecuente en pacientes con SMD y LA secundarias, y la hemos detectado preferentemente en pacientes con AREB, y asociada a otras alteraciones citogenéticas¹¹. En nuestra serie⁶ la delección del cromosoma 12, a pesar observarse en pacientes con AREB, se ha asociado a un buen pronóstico. Es de destacar que a nivel del brazo corto del cromosoma 12 está mapado el oncogén c-K-ras-2, TEL (ETV6) y KiP1.

Isocromosoma 17q

En nuestra serie del GCECGH es de interés señalar el hallazgo del isocromosoma i(17q) como única alteración citogenética en 12 pacientes⁶. En 3 pacientes de los que se disponía de datos clínicos se observó que se ajustaban al perfil clínico-biológico descrito en la literatura: varones de edad avanzada, con hepato o esplenomegalia, médula ósea hiperclular, acompañada de basofilia, de eosinofilia y de megacariocitos dismórficos, y con una mala respuesta clínica (la mayoría evolucionan a LA y tienen una supervivencia muy corta)^{6,12}.

Recientemente, se propone como **síndrome de 17p** a un grupo de SMD caracterizados por una disgranulopoyesis, que combina a pseudo-Pelger-Huet y la presencia de la deleción de 17p. En estos casos, es frecuente que esta deleción se presente en forma de isocromosoma 17q, y que a nivel molecular se observe la mutación de P53⁹.

Valor pronóstico del estudio citogenético

En la serie del GCECGH⁶, se ha observado que la detección de un cariotipo anómalo se relaciona con una mayor incidencia de evolución a LA. Por el contrario, la detección de un cariotipo normal se asocia a baja incidencia de evolución a LA y larga supervivencia. Similares resultados han sido observados por Gyger *et al.*¹³, que señalan, al igual que Coiffier *et al.*¹⁴, la importancia de la proporción del número de blastos, dato corroborado posteriormente por Sanz *et al.*⁸. Estos autores, junto al número de blastos en médula ósea, destacan la edad del paciente, el recuento de plaquetas, el recuento de leucocitos y los niveles de hemoglobina como parámetros con influencia significativa en el pronóstico de los SMD.

Mufty y Galton¹⁵ insisten en la importancia del cariotipo como factor pronóstico, señalando la necesidad de practicar el cariotipo en el momento del diagnóstico y durante el curso evolutivo de la enfermedad. En su estudio hallan que, junto al número de blastos, la detección de cariotipos complejos en el momento del diagnóstico y de cambios en el cariotipo durante el curso de la enfermedad tienen un valor pronóstico desfavorable. Los trabajos iniciales de Yunis *et al.*¹⁶ destacan que, independientemente del subtipo morfológico (variedades con exceso de blastos), la detección de un cariotipo complejo se relaciona con un mal pronóstico. Esta opinión fue confirmada por Toyama *et al.*⁴ en una serie de 401 SMD, en la que demuestran que la presencia de un cariotipo complejo va ligada a un mal pronóstico, implicando cortas supervivencias

y elevada frecuencia de evolución a LA en cualquier subtipo de SMD. Morel *et al.*³, sobre 408 SMD, refieren similares resultados, y en función del porcentaje de blastos en médula ósea y del cariotipo deducen que existen tres tipos de pacientes según el riesgo de evolución a LA: a) bajo riesgo de evolución a LA en pacientes con ausencia de cariotipo complejo y menos de un 10% de blastos; b) riesgo intermedio en pacientes con cariotipo complejo o con más de un 10% de blastos, y c) alto riesgo de evolución en pacientes con cariotipo complejo y más de un 10% de blastos.

Basándonos en nuestra experiencia⁶ y en la referida en la literatura^{3-5,17} se deduce la importancia del cariotipo como factor pronóstico en los SMD permitiendo establecer tres grupos de alteraciones citogenéticas con distinto valor pronóstico (bueno, intermedio y malo). El grupo internacional de estudio de los SMD ha propuesto un *score*, el IPSS, en el que destaca el valor pronóstico del estudio citogenético¹⁷. El IPSS separa tres grupos de pronóstico respecto al cariotipo: buen pronóstico: cariotipo normal, pérdida del cromosoma Y y deleción 5q- y deleción 20q- como única anomalía; mal pronóstico: cariotipo complejo (más de tres alteraciones citogenéticas) y -7/7q-; y pronóstico intermedio: el resto de alteraciones citogenéticas.

Recientemente, Solé *et al.*¹⁸ y Haase *et al.*¹⁹ sobre unas series de 948 y 2.124 pacientes han establecido nuevos *scores* teniendo en cuenta las alteraciones citogenéticas menos frecuentes. Así, destacan el buen pronóstico de la deleción del(11q), del(12p) y el mal pronóstico de los cariotipos con más de 3 alteraciones citogenéticas. En la Tabla 3 se señala una propuesta pendiente de validar en la que se intenta mejorar una de las limitaciones del IPSS o WPSS, que es la de incluir en la categoría de pronóstico intermedio muchas alteraciones que pueden ser de buen o mal pronóstico.

En la Tabla 4 se indican las normas a tener en cuenta para contar el número de alteraciones citogenéticas en un paciente con SMD. Es importante seguir esta normativa, ya que es la base para considerar un paciente con cariotipo con 3 o más alteraciones; dicho cariotipo está incluido actualmente en la categoría de mal pronóstico en el IPSS o WPSS. Para ello, es recomendable que el citogenetista en su informe indique en un comentario el número de alteraciones citogenéticas y su valor pronóstico según el IPSS o WPSS.

Tabla 3. Normativa del recuento de alteraciones citogenéticas para la determinación del índice pronóstico

- Se cuenta cada una de las alteraciones citogenéticas escritas entre comas
- Si existen clones no relacionados, se suman las alteraciones presentes en cada clon
- Si existe evolución clonal, se suman las alteraciones distintas presentes en los distintos clones
- Las siguientes anomalías se cuentan como una alteración:
 - Pérdida del cromosoma Y
 - Cariotipo tetraploide
 - Cromosoma marcador
 - Cromosoma en anillo®
 - Doble diminutos (dmms) o regiones de tinción homogénea (HSR)

Aplicación de la FISH en el estudio de los SMD

Las principales ventajas de la aplicación de la FISH en los SMD son dos: no requiere tener células en división y permite la detección de alteraciones crípticas difíciles de detectar por citogenética convencional^{20,21}. En un estudio reciente presentado en el ASH del año anterior, Baunoch *et al.*²² valoraron por FISH con las son-

Tabla 4. Protocolo de estudio citogenético de los SMD

<p>Obligatorio</p> <ul style="list-style-type: none"> · Estudio citogenético convencional (<i>gold standard</i>) · En los casos con ausencia de divisiones o menos de 10 metafases analizadas aplicar: <ul style="list-style-type: none"> - FISH con las sondas 5q, 7q, centromérica del 8 y 20q o considerar aplicar CGH/SNP <i>array</i> · Aplicar FISH para el seguimiento de la enfermedad mínima residual · Aplicar FISH con sonda 5q- en casos en que no se detecte 5q- que cumplan los siguientes requisitos: <ul style="list-style-type: none"> - Sospecha de síndrome 5q- - Ausencia de mitosis - Cariotipo alterado con implicación del cromosoma 5 pero sin evidencia de 5q- (por ejemplo, monosomía 5) - Cariotipo complejo
<p>Opcional</p> <ul style="list-style-type: none"> · Cariotipo complejo: aplicar M-FISH o SKY
<p>Recomendable</p> <ul style="list-style-type: none"> · Conservación de muestras biológicas en el banco de tumores o de tejidos

das de 5q, 7q, centromérica del cromosoma 8 y 20q, 25 pacientes con SMD que presentaban un cariotipo normal. Entre los 25 casos, en 3 (12%) detectaron alteraciones citogenéticas.

El Comité de Citogenética del Grupo Nacional de SMD ha propuesto unas guías con las indicaciones de cuándo se debería aplicar la FISH. Se considerará obligado en aquellos casos con menos de 10 metafases valorables o con ausencia de divisiones o en los casos para realizar el seguimiento de la enfermedad mínima residual. Se consideraría recomendable cuando la citogenética sea normal en 20 metafases analizadas o en aquellos casos susceptibles de recibir un tratamiento en función del resultado citogenético.

Por otro lado, en aquellos casos en los que se detecta un cariotipo complejo, la aplicación de técnicas de FISH multicolor, tales como M-FISH o SKY, permite detectar mayor número de alteraciones citogenéticas (Tabla 4). Si se aplican técnicas de hibridación genómica comparada (HGC o CGH), se pueden detectar ganancias y pérdidas de material genético en casos con cariotipo complejo o con cromosomas marcadores. Sin embargo, la aplicación rutinaria de estas técnicas es limitada, dado su elevado coste económico y complejidad. Recientes estudios sobre con CGH *array* (o SNP *arrays*) han demostrado que el 87% de los pacientes con SMD presentan alteraciones citogenéticas o que el 60% de los pacientes con cariotipo normal presentan ganancias o pérdidas de material genético²³.

Arrays en SMD

CGH/SNP arrays

Si bien los *arrays* de expresión son una herramienta de investigación, la CGH *array* o SNP *arrays* formarán pronto parte de las técnicas que deberán in-

cluir los laboratorios de citogenética para utilizarlas en el diagnóstico de las neoplasias hematológicas. Las principales ventajas de estas metodologías son que no requieren células en división, permiten detectar ganancias y pérdidas de material genético (éstas son las principales alteraciones en los pacientes con SMD), permiten detectar cambios genéticos con una mayor resolución (0,5 Mb frente a las 10 Mb de la citogenética convencional) y además la técnica de SNP *arrays* permite detectar UPD, cambios genéticos que pueden aportar mucha información sobre la etiología de los SMD. Sin embargo, también tienen ciertas limitaciones, entre las que hay que destacar: si la proporción de células tumorales es inferior al 30%, no se detectarán alteraciones genéticas del clon patológico, no detectan translocaciones equilibradas (poco frecuentes en los SMD, 1% y muy frecuentes en otras patologías como las leucemias agudas o linfomas), y coste económico algo más elevado.

Los estudios preliminares utilizando dicha metodología avalan su utilidad. En el año 2007, Gondek *et al.*²³ presentaron un estudio sobre pacientes con SMD en los que comparaban los hallazgos citogenéticos detectados por citogenética convencional (cariotipo) frente a SNP *arrays*. Observaron que mediante SNP *arrays* el 80% de los pacientes presentaban alteraciones citogenéticas frente al 50% de la citogenética convencional, y además en el 68% de los pacientes con citogenética normal, con SNP *arrays* se detectaban alteraciones citogenéticas. De 5 pacientes que no presentaron mitosis por citogenética, 4 (80%) presentaron alteraciones citogenéticas por *arrays*. Además, en el 33% de los pacientes se observaron LOH o UPD.

Similares resultados fueron encontrados más recientemente por Starczynowsky *et al.* (2008)²⁴ mediante CGH *array* aplicado en 44 pacientes con SMD de IPSS de bajo riesgo. Observaron alteraciones por citogenética en el 36% frente al 82% con los *arrays*. Destaca-

ron ganancias cromosómicas en 11q24-qter, 17q11.2 y 17q12, y pérdidas en 2p33.1, 5q31.1-q13.2 y 10q21.3.

Con todo, aún es pronto para considerar el valor pronóstico de los resultados detectados por *arrays*. Hasta el momento se integra en resultado detectado por citogenética convencional en el IPSS o WPSS, y se requerirán estudios más amplios para considerar el valor pronóstico de los cambios genéticos detectados mediante esta nueva metodología.

Estos resultados y su relativo coste económico hacen plantear la necesidad de aplicar la CGH/SNP *array* en aquellos casos que no sean informativos (ausencia de metafases o cariotipo normal) mediante citogenética convencional.

Arrays de expresión

En la última edición del Congreso Americano de Hematología (ASH) se han presentado los primeros estudios de SMD con la tecnología de los *arrays* de expresión²⁵. En un grupo de 25 pacientes con SMD, aplican la metodología de los *arrays* de Affimetrix en dos grupos de pacientes, de alto riesgo según el IPSS y de bajo riesgo según el IPSS. Para purificar las células neoplásicas, separan las células CD34 positivas. Mediante esta técnica, demuestran que son 11 genes los que permiten separar ambos grupos de pacientes.

Otro estudio, con una serie de 28 pacientes, 7 personas sanas, 7 AR, 7 AREB-t y 7 leucemias agudas secundarias, y con la misma metodología, observa que 7 genes permiten separar las distintas entidades. Entre estos genes destaca la baja expresión de CDK1A, TTP, MAD, catepsina H, U-PAR, EXIL, MCL-1, y la elevada expresión de FLT3. Lo más interesante es destacar la baja expresión de genes relacionados con la apoptosis.

Conclusiones

La aplicación rutinaria del estudio citogenético de los SMD es importante, ya que aporta información complementaria a la de la citología y permite el establecimiento de entidades citológico-citogenéticas. De todos estos resultados que incluyen series amplias de pacientes con estudio citogenético y seguimiento clínico, se deduce que la realización del cariotipo es imprescindible en el estudio de los SMD por las implicaciones clínicas y terapéuticas que de él se derivan.

Por otro lado, el seguir conociendo nuevas alteraciones citogenéticas permitirá establecer nuevas entidades citológicas con unas características clínicas bien definidas. La aplicación de la tecnología de los *arrays* permitirá conocer los mecanismo moleculares implicados en los SMD, y así establecer conductas terapéuticas más específicas.

Bibliografía

- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. The French-American-British Co-operative Group: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1985; 51: 189-99.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Konrad Muller-Hermelink H, Vardiman J, et al. World health organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-49.
- Morel P, Hebban M, Lai JL, Duhamel A, Preudhomme C, Wattel E, et al. Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. *Leukemia* 1993; 7: 1315-23.
- Toyama K, Ohyashiki K, Yoshida Y, Abe T, Asano S, Hirai H, et al. Clinical implications of chromosomal abnormalities in 401 patients with myelodysplastic syndromes: a multicentric study in Japan. *Leukemia* 1993; 7: 499-508.
- Fenaux P, Morel P, Luc Lai J. Cytogenetics of myelodysplastic syndromes. *Sem Hematol* 1996; 33: 127-38.
- Solé F, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, Calasanz MJ, Luño E, et al. Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2000; 108: 346-56.
- Van Den Berghe H, Vermaelen K, Mecucci C, Barbieri D, Tricot G. The 5q- anomaly. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 17: 189-255.
- Sanz GF, Sanz MA, Vallespí T, Cañizo MC, Torrabadella M, García S, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood* 1989; 74: 395-408.
- Fenaux P. Chromosome and molecular abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 2001; 73: 429-37.
- Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia 1982: correlation of morphology and karyotype. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 11: 249-360.
- Streubel B, Sauerland C, Heil G, Freund M, Bartels H, Lengfelder E, et al. Correlation of cytogenetic, molecular cytogenetic, and clinical findings in 59 patients with ANLL or MDS and abnormalities of the short arm of chromosome 12. *Br J Haematol* 1998; 100: 521-33.
- Becher R, Carbonell F, Bartram CR. Isochromosome 17q in Ph⁻-negative leukemia: a clinical, cytogenetic, and molecular study. *Blood* 1990; 75: 1679-83.
- Gyger M, Infante-Rivard C, D'Angelo G, Forest L, Lussier P. Prognostic value of clonal chromosomal abnormalities in patients with primary myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol* 1988; 28: 13-20.
- Coiffier B, Adeleine P, Viala JJ, Bryon PA, Fiere D, Gentilhomme O, Vuvan H. Dysmyelopoietic syndromes. A search of prognostic factors in 193 patients. *Cancer* 1983; 52: 83-90.
- Muffy GJ, Galton DAG. Myelodysplastic syndromes: natural history and features of prognostic importance. *Clin Haematol* 1986; 15: 953.
- Yunis JJ, Lobell ML, Arnesen MA, Oken MM, Mayer MG, Rydell RE, Brunning RD. Refined chromosome study helps define prognostic subgroups in most patients with primary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Br J Haematol* 1988; 68: 189-94.
- Greenberg P, Cox C, Le Beau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-88.
- Solé F, Luño E, Sanzo C, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic

- significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2005; 90 (9): 1168-78.
19. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007; 110 (13): 4385-95.
 20. Rigolin GM, Bigoni R, Milani R, Cavazzini F, Roberti MG, Bardi A, et al. Clinical importance of interphase cytogenetics detecting occult chromosome lesions in myelodysplastic syndromes with normal karyotype. *Leukemia* 2001; 15: 1841-7.
 21. Cuneo A, Bigoni R, Cavazzini F, Bardi A, Roberti MG, Agostini P, et al. Incidence and significance of cryptic chromosome aberrations detected by fluorescence in situ hybridization in acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Leukemia* 2002; 16: 1745-51.
 22. Baunoch DA, Hibbard MK, Baker E, Moore M, Sanford J, deLagarde D, et al. False negative cases of myelodysplastic syndrome using flow cytometry and conventional cytogenetics-Rationale for Reflex FISH screening. *American Society of Hematology. Blood* 2002; 100 (11): 793a.
 23. Gondek LP, Tiu R, O'Keefe CL, Sekeres MA, Theil KS, Maciejewski JP. Chromosomal lesions and uniparental disomy detected by SNP arrays in MDS, MDS/MPD, and MDS-derived AML. *Blood* 2008; 111 (3): 1534-42.
 24. Starczynowski DT, Vercauteren S, Telenius A, Sung S, Tohyama K, Brooks-Wilson A, et al. High-resolution whole genome tiling path array CGH analysis of CD34+ cells from patients with low-risk myelodysplastic syndromes reveals cryptic copy number alterations and predicts overall and leukemia-free survival. *Blood* 2008; 112 (8): 3412-24.
 25. Hofmann WK, de Vos E, Komor M, Hoelzer D, Wachsmann W, Koefler HP. Prediction of disease risk in patients with myelodysplastic syndrome using gene expression profiling of hematopoietic stem cells. *American Society of Hematology. Blood* 2002; 100 (11): 166a.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS SMD DE BAJO RIESGO. RECOMENDACIONES EUROPEAS

G.F. SANZ

Servicio de Hematología.

Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción

A pesar de los notables progresos en el conocimiento de la patogénesis y defectos moleculares que subyacen en el desarrollo de las neoplasias mieloides, los avances en el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos (SMD) no han sido tan evidentes. Así, a pesar de la reciente disponibilidad de nuevos fármacos capaces de modificar la historia natural de los SMD y de los progresos en el área del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), el tratamiento continúa siendo insatisfactorio para la mayoría de los pacientes.

El objetivo fundamental de esta revisión es presentar, a la luz de las recomendaciones vigentes¹⁻³ y de

las europeas actualmente en preparación⁴, el estado actual del manejo terapéutico de los pacientes con SMD de bajo riesgo, alterado de forma sustancial en años recientes.

Consideraciones generales y definición de SMD de bajo riesgo

El principio general que debe guiar el tratamiento del paciente con SMD es adaptarlo al riesgo individual, edad, estado general, existencia de comorbilidad y enfermedades asociadas, preferencias del paciente y a las características del proceso que predicen la probabilidad de respuesta a un determinado tratamiento. Independientemente del grupo de riesgo al que pertenezca, el paciente deberá recibir el mejor cuidado de soporte posible. Otra máxima a tener siempre en cuenta es que el tratamiento de los SMD debe ser considerado investigacional, por lo que los pacientes deben ser incluidos en protocolos controlados o ensayos clínicos siempre que sea posible.

El riesgo individual debe establecerse según un sistema pronóstico de prestigio reconocido que haya demostrado su fiabilidad en series independientes. En este sentido, los índices pronósticos a emplear son el IPSS⁵ o WPSS⁶. El índice pronóstico internacional (IPSS), que emplea la proporción medular de blastos, número de citopenias y el análisis citogenético convencional, ha sido en la última década el índice de referencia universal para evaluar el pronóstico y decidir la actitud terapéutica a seguir en el paciente individual con SMD⁵. El IPSS segrega los pacientes en 4 grupos de riesgo (bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto) tanto para supervivencia como para riesgo de evolución a LMA. Recientemente se ha propuesto el empleo de un nuevo índice pronóstico denominado con el acrónimo WPSS (*WHO-based prognostic scoring system*), que permite definir 5 grupos de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto) basándose en la clasificación morfológica de la OMS de 2001, los mismos grupos de riesgo citogenético del IPSS y el desarrollo de dependencia transfusional de concentrado de hematíes (Tabla 1)⁶. Ambos índices, IPSS y WPSS, han demostrado su valor en series independientes y son aplicables tanto al diagnóstico como durante la evolución de la enfermedad. Aunque probablemente el WPSS, al incluir la dependencia transfusional, sea superior al IPSS, el punto débil común de ambos índices radica en el uso de una clasificación de riesgo citogenético obsoleta. Por ello, los grupos de riesgo citogenético del IPSS y WPSS deben matizarse a la luz de los datos del Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica⁷ y del Grupo Cooperativo Germano-Austriaco de SMD⁸.

Tabla 1. Índices pronósticos en SMD

Índice Pronóstico Internacional (IPSS) ¹						Grupo de riesgo	Puntuación
Puntos	0	0,5	1	1,5	2		
Blastos MO	< 5%	5-10%		11-20%	21-30%	Bajo	0
Cariotipo ²	Bueno	Intermedio	Malo			Intermedio-1	0,5-1
Citopenias ³	0 o 1	2 o 3				Intermedio-2	1,5-2
						Alto	2,5-3,5
Índice Pronóstico WPSS ⁴						Grupo de riesgo	Puntuación
Puntos	0	1	2	3			
Subtipo OMS	AR ARSA	CRDM CRDM-SA	AREB-1	AREB-2		Muy bajo	0
Cariotipo ²	Bueno	Intermedio	Malo			Bajo	1
Dependencia transfusional ⁵	No	Sí				Intermedio	2
						Alto	3-4
						Muy alto	5-6

¹ Greenberg P, et al. Blood 1997; 89: 2079. ² Bueno → normal, del(5q) aislada, del(20q) aislada, -Y aislada; Intermedio → +8, dos anomalías; Pobre → anomalías muy complejas (> 2), anomalías del cromosoma 7. ³ Citopenias → hemoglobina < 10 g/dL, plaquetas < 100 × 10⁹/L, neutrófilos < 1,8 × 10⁹/L. ⁴ Malcovati L, et al. J Clin Oncol 2007; 25: 3503.

⁵ Dependencia transfusional → haber recibido al menos una transfusión de concentrado de hemáties cada 8 semanas en un periodo de 4 meses

Para planificar el tratamiento en la práctica clínica diaria únicamente se consideran dos grupos de pacientes: bajo riesgo (IPSS de riesgo bajo e intermedio-1 o WPSS de riesgo muy bajo, bajo o intermedio) y alto riesgo (IPSS de riesgo intermedio-2 y alto o WPSS de riesgo alto o muy alto). Esta definición simplificada de grupos de riesgo será la empleada de ahora en adelante. En casos particulares, pueden tenerse en cuenta otros factores de importancia pronóstica indiscutible, como presencia de displasia multilineal⁹ o mielofibrosis¹⁰, nivel sérico de LDH¹¹ y dependencia transfusional^{6,9}.

Modalidades de tratamiento para SMD de bajo riesgo. Medidas generales: cuidados de soporte, agentes eritropoyéticos y tratamiento quelante de la sobrecarga de hierro

Cuidados de soporte

Ofrecer el mejor tratamiento de soporte continúa siendo esencial. La decisión de transfundir concentrados de hemáties debe ser individualizada, no basada en la cifra de hemoglobina, y su objetivo, conseguir que la sintomatología anémica interfiera lo menos posible la actividad física del paciente y evitar el daño isquémico orgánico. En este sentido, las guías europeas en preparación recomiendan transfundir siempre que la hemoglobina sea inferior a 8 g/dL y cuando esté entre 8 y 9 g/dL y existan síntomas de anemia⁴. Los requerimientos transfusionales pueden variar ampliamente en presencia de otros problemas médicos, aloanticuerpos eritrocitarios, esplenomegalia y hemorragia intestinal oculta intercurrente. La transfusión de con-

centrado de plaquetas debe seguir los mismos criterios empleados en pacientes con leucemia aguda. En los pacientes candidatos a TPH se recomienda emplear hemoderivados irradiados.

El manejo de la infección debe ser similar al adoptado en pacientes con neutropenia, y tener presente que algunos enfermos pueden desarrollar infecciones graves con cifras normales de neutrófilos, debido a la presencia de alteraciones funcionales de los neutrófilos. El uso de factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) puede ser útil en infecciones graves con neutropenia y no aumenta el riesgo de LMA.

Agentes eritropoyéticos

El empleo de agentes eritropoyéticos, como eritropoyetina (EPO) alfa o beta o darbepoyetina, puede ser beneficioso en pacientes de bajo riesgo. La tasa de respuesta a agentes eritropoyéticos es muy variable (10-60%)¹²⁻²². Los pacientes con mayor probabilidad de responder son aquéllos con un nivel endógeno de EPO inferior a 200-500 U/L, bajos requerimientos transfusionales (inferiores a 2 unidades de concentrado de hemáties al mes), IPSS de riesgo bajo o intermedio-1 y displasia eritroide aislada^{15,17,18,21}. En pacientes con elevado requerimiento transfusional y nivel de EPO superior a 500 U/L, la tasa de respuesta es inferior al 10%, mientras que puede alcanzar el 60-70% en casos de bajo riesgo con menores requerimientos transfusionales y nivel de EPO inferior a 200 U/L^{15,16,18,21}. El empleo de dosis de EPO o de darbepoyetina iguales o superiores a 60.000-80.000/semana o 300 µg/semana, respectivamente, ofrece mejores resultados que el uso de do-

sis inferiores²³. El uso de esquemas de administración semanal ofrece resultados similares a la diaria, con claras ventajas prácticas^{3,4}. La práctica habitual es retirar la EPO a las 8-12 semanas si no se observa un aumento de las cifras de hemoglobina y reticulocitos^{3,4}. La adición de G-CSF a bajas dosis (1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 1-3 veces por semana) podría ser beneficiosa en algunos pacientes que no responden a EPO sola, especialmente en pacientes con ARSA⁴. La duración mediana de la respuesta a agentes eritropoyéticos es de 1 a 2 años^{12,16} y su uso solo o en combinación con G-CSF no aumenta el riesgo de transformación leucémica y podría aumentar la supervivencia^{24,25}. Dado el temor a la aparición de eventos tromboembólicos, se recomienda mantener la mínima dosis eficaz de EPO o darbepoyetina, interrumpirlos temporalmente cuando la cifra de hemoglobina es superior a 12 g/dL y reiniciarlos a una dosis inferior cuando la hemoglobina desciende por debajo de 11 g/dL²⁶. La pérdida de respuesta a agentes eritropoyéticos puede ser debida a una deficiencia real o funcional de hierro. En estos casos el empleo de suplementos de hierro podría ser eficaz.

Tratamiento quelante de la sobrecarga de hierro

El tratamiento transfusional crónico condiciona una sobrecarga de hierro con sus correspondientes secuelas cardíacas, hepáticas y endocrinas. Es probable que la avanzada edad, presencia frecuente de enfermedades asociadas y peor tolerancia cardíaca a la anemia crónica de los pacientes con SMD aumente su susceptibilidad a los efectos tóxicos de la sobrecarga de hierro. Los pacientes con SMD que requieren transfusiones de concentrados de hematíes presentan peor supervivencia independientemente de otras características pronósticas^{6,9}. Del mismo modo, la sobrecarga de hierro, definida como un nivel sérico de ferritina superior a 1.000 ng/mL, parece influir negativamente en la supervivencia de los pacientes con SMD^{9,27,28}, especialmente en los subtipos morfológicos de mejor pronóstico^{9,28} y dos series recientes han mostrado mayor supervivencia en pacientes que recibieron quelación de hierro^{29,30}. En el pasado la sobrecarga de hierro de los pacientes con SMD no se ha manejado apropiadamente, debido a la incomodidad de la vía de administración de deferoxamina y a los efectos hematológicos adversos de deferiprona. La reciente aprobación del quelante del hierro oral deferasirox podría cambiar este panorama. Los estudios disponibles en pacientes con SMD sugieren que deferasirox, a la dosis de 20-30 mg/kg, es capaz de producir un balance negativo de hierro con una tolerancia adecuada en la mayoría de los casos. Sin embargo, su elevado precio y potenciales efectos adversos, como elevación de la cifra de creatinina y diarrea, en ausencia de datos claros de

prolongación de supervivencia o reducción significativa de las complicaciones derivadas de la sobrecarga de hierro, pueden limitar su uso. Actualmente se considera que los pacientes que más se podrían beneficiar de un programa de quelación adecuado serían los de riesgo bajo (IPSS bajo o intermedio-1) con requerimientos transfusionales, ferritina mayor a 1.000-2.000 ng/mL u otra evidencia de sobrecarga de hierro significativa y sin comorbilidad que reduzca significativamente su calidad o esperanza de vida^{3,4}. El tratamiento quelante también podría considerarse en los candidatos a TPH alogénico⁴, dada la mayor mortalidad relacionada con el proceder y peor supervivencia que presentan los pacientes con sobrecarga de hierro al trasplante^{32,33}, pero no hay ninguna evidencia de la seguridad y eficacia de deferasirox en esta indicación.

Lenalidomida y otros inmunomoduladores

La lenalidomida es un fármaco perteneciente a una nueva familia de compuestos inmunomoduladores derivados de la talidomida denominados genéricamente IMiD[®]. Entre las propiedades biológicas responsables de su actividad en SMD se encuentran la supresión de la producción de citocinas inflamatorias por los monocitos, el aumento de la activación de células T y NK, la inhibición de la angiogénesis, la estimulación de la eritropoyesis y un efecto citotóxico directo³⁴. La lenalidomida es más potente, especialmente como inmunomodulador, y presenta un perfil de seguridad más favorable que la talidomida, destacando la prácticamente nula toxicidad neurológica^{34,35}.

Lenalidomida en pacientes con delección 5q

Por razones aún desconocidas, la lenalidomida presenta una eficacia especialmente notable en pacientes con SMD que presentan delección 5q³⁶⁻³⁹. En la serie más amplia disponible con 148 pacientes con SMD de bajo riesgo (IPSS bajo o intermedio-1), dependientes de transfusión (al menos 2 concentrados de hematíes en 8 semanas) que presentaban delección 5q (aislada en 110, asociada a otra anomalía en 25 y como parte de un cariotipo complejo en 12) tratados con lenalidomida a la dosis de 10 mg/día (102 pacientes) o 10 mg/día durante 21 días cada 28 días (46 pacientes), la tasa de independencia transfusional, mantenida en la mitad de los casos a las 74 semanas, fue del 67%, y la mediana de aumento de la cifra de hemoglobina respecto a la basal fue de 5,4 g/L³⁷. La mayoría de las respuestas se produjeron rápidamente, entre las semanas 4 y 12, aunque en algún caso tardó hasta 11 meses. Llamativamente, el 73% de los pacientes presentó una remisión citogenética, que fue completa

en el 45%. La mielosupresión fue casi constante, con neutropenia y trombopenia de grado 3-4 en el 55% y 44% respectivamente, y 3 pacientes fallecieron por infección durante la fase de neutropenia³⁷. En general, la neutropenia y la trombopenia tendieron a resolverse a las 8 semanas de tratamiento, en paralelo con la aparición de la respuesta eritroide. Otros efectos adversos, que aparecen en más del 10% de los pacientes, fueron diarrea, calambres musculares, prurito, eritema y temblor, pero raramente alcanzaron el grado 3-4. El 80% de los pacientes requirió reducción de dosis, principalmente a consecuencia de la toxicidad hematológica. De hecho, la mayoría de los 51 pacientes que permanecían libres de transfusiones estaban recibiendo 5 mg al día (41%) o 5 mg a días alternos (31%), lo que podría indicar que la respuesta puede mantenerse en muchos casos con pequeñas dosis de lenalidomida. Como resultado de este estudio, lenalidomida fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) norteamericana en diciembre de 2005 para pacientes con SMD de bajo riesgo dependientes de transfusión que presentan delección 5q, pero la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha solicitado estudios adicionales que actualmente están en marcha. Los pacientes con trombopenia antes del tratamiento tienen menor tasa de respuesta, probablemente por requerir con mayor frecuencia una reducción de la dosis^{37,38}. Asimismo, la probabilidad de respuesta eritroide y citogenética es mayor en los pacientes que desarrollan neutropenia y trombopenia³⁸. En la actualidad desconocemos la dosis óptima y la duración del tratamiento con lenalidomida. La intensidad de la dosis en las primeras semanas de tratamiento parece importante. En cualquier caso, debe prestarse especial cuidado al desarrollo de toxicidad hematológica, con recuentos semanales de células sanguíneas las primeras 8-12 semanas de tratamiento y cuando lo indique la situación clínica. El uso de G-CSF parece evitar la reducción o suspensión de la dosis de lenalidomida en muchos casos, por lo que se ha recomendado emplearlo cuando el recuento de neutrófilos se acerca o es inferior a $1 \times 10^9/L$ ⁴⁰. La trombocitopenia importante sólo puede manejarse con reducción o suspensión transitoria de dosis. Esta última opción es imprescindible si la cifra de plaquetas es inferior a $25 \times 10^9/L$ ⁴⁰. Aunque se desconoce si la lenalidomida aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas en SMD, como ocurre en pacientes con mieloma múltiple, es muy aconsejable prestar especial atención a la aparición de estos eventos, y algunos recomiendan emplear heparinas de bajo peso molecular en pacientes con antecedentes de trombosis o con factores de riesgo⁴⁰. Asimismo, los pacientes con respuesta eritroide excesiva y cifras de hemoglobina superiores a 14 g/dL podrían beneficiarse de flebotomías y del empleo de anticoagulación o antiagregación⁴⁰.

Lenalidomida en pacientes sin delección 5q

La tasa de respuesta eritroide en pacientes de bajo riesgo (IPSS bajo o intermedio-1) con dependencia transfusional cuando no hay delección 5q es menor pero sustancial. En la única serie disponible, 56 de 214 pacientes de estas características (26%) tratados con lenalidomida consiguieron independencia transfusional que se mantuvo una mediana de 10 meses, el aumento medio de la hemoglobina fue de 3,2 g/dL y la reducción de las necesidades transfusionales fue superior al 50% en 37 pacientes adicionales (17%), lo que supuso una tasa de respuesta eritroide del 43%³⁹. La independencia transfusional fue más frecuente en pacientes con intensidad transfusional inferior a 4 unidades de concentrado de hematíes en 8 semanas, cifra de plaquetas superior a $150 \times 10^9/L$, LDH normal y menor duración del SMD. La toxicidad principal fue hematológica, con 30% y 25% de neutropenia y trombopenia de grado 3-4 respectivamente. La mayor toxicidad hematológica en pacientes con delección 5q sugiere que en ese grupo el fármaco actuaría, al menos en parte, por supresión clonal.

Talidomida

Una pequeña proporción de pacientes con SMD de bajo riesgo presentan respuesta eritroide con talidomida a dosis de 100-400 mg al día (150-200 mg al día en la mayoría de los pacientes)⁴¹, pero la menor toxicidad y mayor eficacia de lenalidomida han hecho que el empleo de talidomida sea excepcional.

Globulina antitimocítica

El uso de globulina antitimocítica (ATG) se ha basado en la existencia de alteraciones inmunológicas en los SMD, como presencia de células T oligoclonales y autorreactivas y reducción de células NK, y en la respuesta al fármaco en algunos pacientes con SMD hipocelulares⁴². Cerca de una tercera parte de los pacientes que han recibido ATG responden, en muchos casos con independencia transfusional prolongada⁴³⁻⁴⁸. La respuesta es mayor en pacientes de edad inferior a 60 años, con IPSS de riesgo bajo o intermedio-1, sin exceso de blastos, con médula ósea hipocelular, con trombocitopenia, sin alteraciones citogenéticas y que presentan el alelo HLA-DR15⁴⁹. En alguna serie la incidencia de infecciones graves ha sido elevada, por lo que esta modalidad debería emplearse exclusivamente en centros con experiencia en ATG⁵⁰. La experiencia disponible con ciclosporina es inferior^{51,52}.

Agentes hipometilantes

En las últimas dos décadas se ha constatado la importancia de la epigenética en diferentes neoplasias⁵³. La inactivación de la transcripción de genes supresores de tumor por metilación de su región promotora parece desempeñar un importante papel en la patogénesis de los SMD⁵⁴. Los agentes hipometilantes azacitidina (5-azacitidina) y decitabina (5-aza-2'-deoxicitidina) son análogos del nucleósido pirimidina que inhiben la ADN metiltransferasa a dosis inferiores a las que producen citotoxicidad y que podrían revertir el estado de silencio transcripcional de genes supresores de tumores o inductores de diferenciación y restaurar el funcionamiento normal de las células progenitoras hematopoyéticas⁵⁴.

Azacitidina

Los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados de azacitidina frente a cuidados de soporte⁵⁵⁻⁵⁷ o cuidados convencionales⁵⁸ confirman que azacitidina debe ser considerada como el tratamiento de primera línea en SMD de alto riesgo y han permitido la rápida aprobación del fármaco en Estados Unidos (aprobado en pacientes con cualquier subtipo FAB de SMD; los pacientes con AR o ARSA deben presentar neutropenia, trombocitopenia o requerir transfusiones) y Europa (autorizado en SMD de alto riesgo, leucemia mielomonocítica crónica [LMMC] no mieloproliferativa y LMA con 20-30% blastos medulares). Aunque la experiencia publicada en SMD de bajo riesgo es limitada, los resultados preliminares de un estudio de tres esquemas de administración de azacitidina que obvian el problema logístico de su administración durante el fin de semana (azacitidina 75 mg/m²/día × 5 días seguido de 2 días de descanso y de 75 mg/m²/día × 2 días cada 28 días, azacitidina 50 mg/m²/día × 5 días seguido de 2 días de descanso y de 50 mg/m²/día × 5 días cada 28 días y de azacitidina 75 mg/m²/día × 5 días cada 28 días) son esperanzadores⁵⁹. En ese estudio, la eficacia de los 3 esquemas fue similar, en términos de tasa de respuesta y de independencia transfusional, al esquema de administración clásico y, además, el esquema de 75 mg/m²/día × 5 días cada 28 días presentó una toxicidad inferior⁵⁹. Llamativamente, en este estudio, en el que el 63% de los pacientes eran SMD de bajo riesgo, más de la mitad de los pacientes alcanzaron independencia transfusional. Estos datos requieren confirmación pero son de enorme valor. Asimismo, la vía endovenosa parece ofrecer resultados comparables a la vía subcutánea⁶⁰. Azacitidina también está siendo ensayada en pacientes en remisión completa tras quimioterapia intensiva de tipo LMA y antes del TPH alogénico.

Decitabina

Como resultado de un estudio aleatorizado comparando decitabina a la dosis de 15 mg/m² en infusión endovenosa de 3 horas cada 8 horas durante 3 días (dosis total: 135 mg/m²) cada 6 semanas y cuidados de soporte⁶¹, la FDA aprobó decitabina para pacientes con SMD *de novo* y secundarios, tratados previamente o no, con cualquier subtipo FAB y un IPSS de riesgo intermedio-1, intermedio-2 o alto. En diferentes subanálisis, el tiempo a LMA o muerte de los pacientes con IPSS de riesgo intermedio-2 o alto riesgo, sin tratamientos previos y con SMD *de novo*, fue significativamente mayor en el grupo tratado con decitabina, pero no hubo ninguna ventaja clara de decitabina en los pacientes de riesgo intermedio-1⁶¹. Otro ensayo aleatorizado de decitabina frente a tratamiento de soporte en pacientes de alto riesgo y edad avanzada realizado en Europa no ha podido confirmar la teórica ventaja en supervivencia de decitabina⁶², por lo que no se espera que la EMEA apruebe el fármaco en SMD. Se dispone de información de otros esquemas de administración de decitabina que permiten su administración sin ingreso hospitalario^{63,64}. Un estudio aleatorizado comparó 3 esquemas alternativos de administración en 115 pacientes con SMD de alto riesgo o LMMC: 20 mg/m²/día por vía endovenosa durante 5 días, 20 mg/m²/día por vía subcutánea durante 5 días, y 10 mg/m²/día por vía endovenosa durante 10 días⁶³. El esquema endovenoso de 5 días, de mayor intensidad de dosis, fue considerado el óptimo, con una tasa de respuesta completa del 39%. La duración mediana de la respuesta fue de 20 meses, la mediana de supervivencia de 22 meses, y la mortalidad del tratamiento fue del 3% a las 6 semanas y del 7% a los 3 meses. Los pacientes con LMMC, sin alteraciones de los cromosomas 5 y 7 y sin tratamientos previos presentaron mejores resultados⁶⁴. Los resultados de este grupo de 115 pacientes tratados con esquemas alternativos de decitabina han sido comparados recientemente con los obtenidos en un grupo histórico de 115 pacientes de características similares tratado con quimioterapia intensiva de tipo LMA⁶⁵. El grupo que recibió decitabina mostró mayor supervivencia que el que recibió quimioterapia intensiva (mediana de supervivencia: 22 *versus* 12 meses). En resumen, no disponemos de datos suficientes para recomendar el uso de decitabina en SMD de bajo riesgo, con la posible salvedad de su empleo en LMMC.

Quimioterapia intensiva y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

No disponemos de datos del empleo de quimioterapia intensiva de tipo LMA en SMD de bajo riesgo. Debido a los riesgos inherentes y pobres resultados a

largo plazo, la quimioterapia de tipo LMA solamente se suele emplear en pacientes de alto riesgo, en los que la tasa de remisión completa (RC) es del 50-60%, la incidencia de muerte precoz del 20-25%, la frecuencia de enfermedad refractaria del 20-25%, el riesgo de recaída muy elevado (70-80%), la duración de la remisión (mediana: 8 meses) y de la supervivencia global (mediana: 12 meses) cortas, y la proporción de pacientes que sobreviven sin enfermedad, escaso (10-20%)⁶⁶⁻⁷¹. Las características con mayor peso pronóstico son la edad, el estado general y la comorbilidad y citogenética^{68,70}. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SLE) es mínima en pacientes de más de 75 años, con comorbilidades o que presentan anomalías citogenéticas incluidas en el grupo citogenético desfavorable del IPSS (cariotipo complejo y anomalías del cromosoma 7). Los pacientes que reciben quimioterapia intensiva permanecen ingresados más del 50% de su tiempo, lo que implica una calidad de vida pobre. El posible beneficio del TPH autólogo en los pacientes que alcanzan RC con quimioterapia es incierto^{4,68,72-75}.

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

El TPH alogénico es la única modalidad con capacidad curativa demostrada en SMD. En la serie más amplia disponible de TPH alogénico de hermano HLA-idéntico, la experiencia del International Bone Marrow Transplantation group (IBMTR) en 452 pacientes, la SLE, riesgo de recaída y MRT a los 3 años fue del 40%, 23% y 37%, respectivamente⁷⁶. Es probable que los resultados de esta modalidad de TPH, como reflejan distintas encuestas recientes del EBMT e IBMTR, hayan mejorado en la última década gracias a una reducción de la mortalidad del proceder. Los factores que más influyen en los resultados del TPH alogénico de hermano HLA-idéntico son la edad, el estadio de la enfermedad (subtipo FAB o proporción de blastos al trasplante), el grupo de riesgo citogenético del IPSS, la existencia de comorbilidades y, posiblemente, el tiempo desde el diagnóstico al trasplante⁷⁶⁻⁸¹. La edad, presencia de comorbilidad y mayor tiempo al trasplante aumentan la MRT. En un estudio retrospectivo del EBMT, la MRT de los pacientes de edad inferior a 20 años, entre 20 y 40, y superior a 40 años fue del 30%, 43% y 50%, respectivamente⁷⁹. La proporción medular de blastos y la puntuación según el IPSS muestran una relación directa con el riesgo de recaída e inversa con la SLE. En pacientes sin exceso de blastos, la SLE puede llegar al 60% a los 3 años, mientras que es inferior al 20% en los que presentan una proporción superior al 20%⁷⁶⁻⁸¹. La tasa de recaída puede sobrepasar el 80% cuando el paciente

presenta alteraciones citogenéticas de alto riesgo del IPSS, y es inferior al 20% en los pacientes con alteraciones cromosómicas de buen pronóstico o cariotipo normal^{80,81}. Varias preguntas respecto al TPH alogénico de hermano HLA-idéntico continúan sin tener respuesta clara. El régimen ideal de acondicionamiento no está establecido, y el uso de quimioterapia tipo LMA antes del trasplante para reducir masa tumoral es controvertido. La fuente de progenitores hematopoyéticos a emplear preferiblemente, sangre periférica o médula ósea, no está del todo clara. El prendimiento es más rápido y la incidencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) mayor con sangre periférica. Es posible que en pacientes con alto riesgo de recaída esta última fuente sea preferible por ofrecer un mayor efecto antileucémico. Finalmente, el momento de proceder al trasplante en el paciente individual es discutible. El IBMTR, empleando un modelo de análisis de decisión tipo Markov y las bases de datos del IPSS y del propio IBMTR, concluyó que la mayor ganancia de vida se lograba demorando el trasplante hasta la progresión en los pacientes con IPSS de riesgo bajo o intermedio-1 y trasplantando de entrada en los casos con IPSS de riesgo intermedio-2 o alto⁸². Los resultados de este trabajo han influido de forma notable en las recomendaciones de los expertos¹⁻⁴ y en los criterios de selección de pacientes para programas de trasplante. Sin embargo, estos datos pueden no ser aplicables en casos particulares. Así, la demora no parece aconsejable para un paciente de riesgo intermedio-1 con anemia que requiere transfusiones, presenta displasia multilineal y tiene un cariotipo desfavorable o exceso de blastos⁴, o para un paciente de bajo riesgo con neutropenia o trombocitopenia grave o acusada fibrosis medular.

El TPH alogénico de hermano HLA-idéntico con acondicionamiento convencional solamente es aplicable en una minoría (menos del 10%) de los pacientes debido al límite genético (donante disponible en el 30-35%), de edad (55-60 años) y de estado general (adecuado con ausencia de comorbilidad) que precisa para tener unas garantías mínimas de éxito. El empleo de donantes no emparentados (DNE), tanto de médula ósea y sangre periférica como de sangre de cordón umbilical, y de regímenes de acondicionamiento de menor intensidad, permite ampliar el beneficio del TPH alogénico a un mayor número de pacientes. La probabilidad de SLE del TPH de DNE varía del 28% al 59% la tasa de recaída, 14% al 35%, es aceptable y la MRT, superior al 50%, es muy elevada, constituyendo el principal problema a resolver⁸³⁻⁸⁶. Un estudio de Seattle ha mostrado resultados prometedores con busulfán oral ajustado a niveles plasmáticos y ciclofosfamida, pero estos datos requieren confirmación⁸³. Las características con influencia pronóstica en esta modalidad de TPH son muy similares a las del

TPH de hermano HLA-idéntico. Los pacientes sin exceso de blastos, con IPSS de riesgo bajo o intermedio-1, con citogenética IPSS favorable, SMD *de novo*, así como los que desarrollan EICH aguda tienen menor riesgo de recaída⁸³⁻⁸⁶. La mayor edad de receptor y donante, mayor tiempo desde el diagnóstico al trasplante, disparidad HLA, desarrollo de EICH agudo y seropositividad para citomegalovirus (CMV) aumenta la MRT⁸³⁻⁸⁶. Finalmente, la ausencia de exceso de blastos, menor puntuación IPSS, menor edad, menor tiempo desde el diagnóstico al trasplante, seronegatividad para CMV y no desarrollar EICH aguda grave resultan en una mayor probabilidad de SLE⁸³⁻⁸⁶. Los resultados de esta modalidad de TPH han mejorado en los últimos años. La experiencia con trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU) es aún limitada pero podría ser similar a la de TPH de DNE adulto⁸⁷⁻⁸⁸. Por su mayor tolerancia inmunológica y rápida disponibilidad, esta modalidad debe considerarse en los pacientes que precisan trasplante urgente o carecen de un DNE adulto HLA-compatible. El TPH alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) es especialmente atractivo en los SMD, ya que la menor MRT que condiciona permite realizarlo en un gran número de pacientes que por su edad o comorbilidad no serían candidatos a un TPH con acondicionamiento mieloablativo convencional. El EBMT ha comparado recientemente los resultados del TPH alogénico de hermano HLA-idéntico en 215 pacientes con SMD y edad mediana de 56 años que recibieron AIR con los obtenidos en 621 pacientes con una edad mediana de 45 años que recibieron acondicionamiento convencional⁸⁹. El grupo que recibió AIR presentó de forma significativa mayor incidencia de recaída (45% *versus* 27%), menor MRT (22% *versus* 32%) y similar SLE (33% *versus* 41%) a los 3 años que el tratado con acondicionamiento mieloablativo estándar. Estos resultados, que fueron similares considerando distintos grupos de edad, y el estado de la enfermedad al trasplante evidencian que el empleo de AIR es una alternativa válida para pacientes con SMD y edad avanzada o comorbilidad.

Nuevos agentes

Los progresos en el reconocimiento de nuevos mecanismos biológicos y genéticos implicados en la patogénesis de los SMD está abriendo el camino a la búsqueda de nuevos fármacos. Sin embargo, todos estos nuevos agentes (inhibidores de la acetilación de histonas, inhibidores de farnesil transferasa, clofarabina, cloretazina, erlotinib) están siendo ensayados en pacientes de alto riesgo y no se dispone de datos de su potencial eficacia en SMD de bajo riesgo. Los nuevos agentes estimulantes de la trombopoyesis, como ro-

miplostina y eltrombopag, podrían desempeñar un papel en SMD de bajo riesgo con trombocitopenia grave, pero su eficacia y seguridad son todavía inciertas.

Estrategia de tratamiento

El objetivo básico del tratamiento en los SMD de bajo riesgo debe ser reducir las citopenias y mejorar la calidad de vida del paciente. Es posible que esta estrategia en algunos casos redunde en una prolongación de la supervivencia. En algunas ocasiones particulares puede considerarse el empleo de la única modalidad curativa, el TPH alogénico. En la Figura 1 se ofrece el posible algoritmo de tratamiento de los pacientes con SMD de bajo riesgo.

Los pacientes asintomáticos sin citopenias significativas, sin exceso de blastos y sin alteraciones citogenéticas desfavorables pueden beneficiarse de un seguimiento estrecho sin recibir ningún tratamiento específico⁴. Los restantes requieren un manejo activo.

El tratamiento de los pacientes con anemia sintomática (generalmente con hemoglobina inferior a 10 g/dL) debe estratificarse de acuerdo con la presencia de delección 5q, cifra endógena de EPO e intensidad transfusional. Los pacientes con delección 5q y requerimientos transfusionales son candidatos a recibir lenalidomida, a ser posible en el contexto de un ensayo clínico⁴. En estos casos se debe extremar la vigilancia de los recuentos sanguíneos de neutrófilos y plaquetas y modificar la dosis del fármaco y asociar G-CSF si se aprecia una toxicidad hematológica significativa. Los pacientes sin delección 5q, con nivel endógeno de EPO inferior a 500 U/L y requerimientos transfusionales moderados (menos de 2 concentrados de hematíes al mes) deben recibir EPO o darbepoyetina durante 8 semanas y si no hay respuesta se debe asociar G-CSF⁴. El uso combinado de entrada de EPO y G-CSF puede ser especialmente beneficioso en los pacientes con anemia refractaria con sideroblastos en anillo. Los pacientes que no responden a agentes eritropoyéticos o pierden esta respuesta pueden ser considerados para tratamiento con lenalidomida o azacitidina o ser incluidos en ensayos clínicos. El tratamiento a considerar en los pacientes transfusión-dependientes con una cifra de EPO endógena superior a 500 U/L o con una cifra de EPO inferior y con intensos requerimientos transfusionales (más de 2 concentrados de hematíes al mes) no está bien establecido. Este grupo de pacientes podría beneficiarse de lenalidomida como primera opción, dada la comodidad de su formulación oral respecto a los agentes hipometilantes y su menor toxicidad en comparación con ATG. Una posible excepción sería el subgrupo de pacientes sin comorbilidad significativa y con elevada pro-

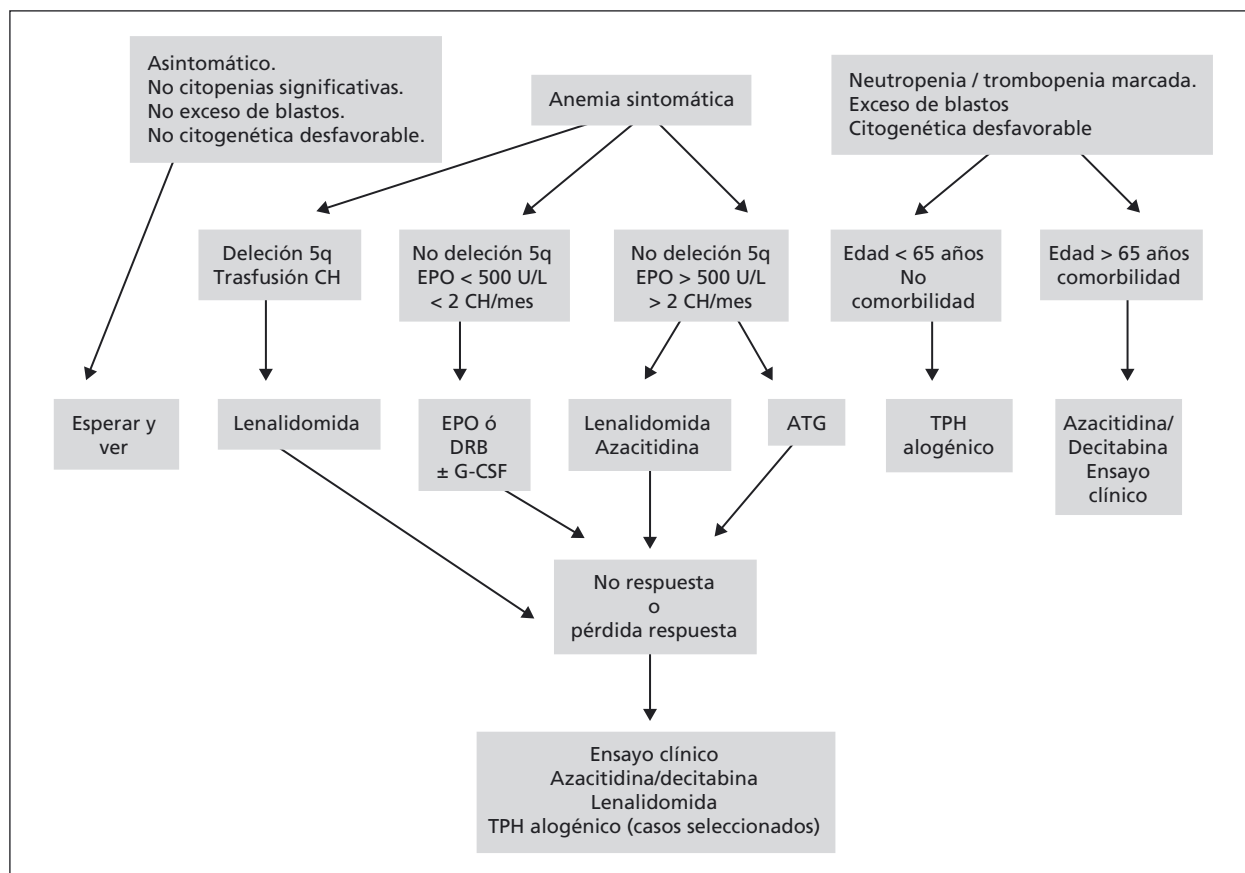


Figura 1. Algoritmo de tratamiento para pacientes con SMD de bajo riesgo (IPSS de riesgo bajo o intermedio-1: puntuación: 0-1, o WPSS de riesgo muy bajo, bajo o intermedio: puntuación: 0-2). CH: concentrado de hemáties; EPO: eritropoyetina; DRB: darbepoyetina; G-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas; ATG: globulina antitumoral; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

babilidad de respuesta a ATG. Este agente podría ser especialmente útil en los pacientes de edad inferior a 65 años, sin exceso de blastos ni anomalías cromosómicas, con dependencia transfusional inferior a 2 años y con una médula hipocelular⁴. Los pacientes de bajo riesgo con anemia significativa que no responden o pierden la respuesta a las modalidades terapéuticas anteriores deberían ser incluidos en ensayos clínicos, podrían ser considerados para tratamiento con agentes hipometilantes o, en casos seleccionados (pacientes jóvenes, con buen estado general y sin comorbilidad), para TPH alogénico.

Los pacientes con IPSS intermedio-1 o WPSS intermedio que presentasen exceso de blastos o citogenética desfavorable deberían ser considerados para TPH alogénico⁴. Esta misma estrategia podría considerarse en pacientes con neutropenia, trombocitopenia o mielofibrosis marcada.

Los pacientes con LMMC que presentan reordenamiento y activación del gen con actividad tirosinasa PDGFRB como consecuencia de traslocaciones en 5q31-33, la más común la t(5;12), merecen una consideración especial. Estos pacientes presen-

tan normalización de los recuentos sanguíneos y remisión citogenética prolongada tras tratamiento con imatinib.

El quelante del hierro deferasirox debería emplearse en todos los pacientes de bajo riesgo con requerimientos transfusionales y evidencia de sobrecarga de hierro en los candidatos a TPH alogénico⁴. En todos los casos los enfermos deben ser seguidos estrechamente para detectar con prontitud la progresión de la enfermedad a estadio de alto riesgo.

Resumen

La aparición de nuevos fármacos capaces de modificar el curso natural de los SMD ha modificado de forma sustancial el manejo terapéutico que tradicionalmente recibían los pacientes con SMD. Sin embargo, la información disponible no permite establecer con certeza el papel que pueden llegar a desempeñar las nuevas modalidades de tratamiento. Es más, la dosis ideal, esquema de administración y duración de los nuevos tratamientos así como las ventajas potencia-

les de su uso combinado son desconocidas. Esta revisión, basada en los datos aparecidos recientemente y en las guías de tratamiento de consenso publicadas o en preparación, ha tratado de ofrecer la visión actual de las diversas opciones terapéuticas existentes y del lugar que ocupan en el manejo de los pacientes con SMD. Finalmente, no debemos olvidar que el tratamiento para la mayoría de los pacientes continúa siendo insatisfactorio, por lo que siempre que sea posible deben ser incluidos en ensayos clínicos y protocolos terapéuticos investigacionales cuidadosamente diseñados.

Bibliografía

- Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, Cazzola M, Grossi A, Liberato LN, et al. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Haematologica* 2002; 87: 1286-306.
- Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D, et al; UK MDS Guidelines Group. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; 120: 187-200.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Myelodysplastic syndromes. NCCN clinical practice guidelines in Oncology. V.2.2008. www.nccn.org (accessed December 1, 2007).
- Evidence- and consensus-based guidelines for the therapy of adult primary myelodysplastic syndromes. A statement from the European LeukemiaNet (manuscript in preparation).
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-88.
- Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3503-10.
- Sole F, Luño E, Sanzo C, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2005; 90: 1168-78.
- Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007; 110: 4385-95.
- Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7594-603.
- Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, Travaglino E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 754-62.
- Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Valent P, Fonatsch C, et al. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia* 2005; 19: 2223-31.
- Hellstrom-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.
- Stein RS, Abels RI, Krantz SB. Pharmacologic doses of recombinant human erythropoietin in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood* 1991; 78: 1658-63.
- Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1998; 103: 1070-4.
- Hellstrom-Lindberg E, Negrin R, Stein R, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 1997; 99: 344-51.
- Hellström-Lindberg E, Ahlgren T, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 1998; 92: 68-75.
- Terpos E, Mougiou A, Kouraklis A, et al. Prolonged administration of erythropoietin increases erythroid response rate in myelodysplastic syndromes: a phase II trial in 281 patients. *Br J Haematol* 2002; 118: 174-80.
- Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Linberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003; 120: 1037-46.
- Casadevall N, Durieux P, Dubois S, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood* 2004; 104: 321-7.
- Balleari E, Rossi E, Clavio M, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk of myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study. *Ann Hematol* 2006; 85: 174-80.
- Howe RB, Porwit-MacDonald A, Wanat R, Tehranchi R, Hellström-Lindberg E. The WHO classification of MDS does make a difference. *Blood* 2004; 103: 3265-70.
- Jädersten M, Montgomery SM, Dybedal I, Porwit-MacDonald A, Hellström-Lindberg E. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood* 2005; 106: 803-11.
- Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol* 2008; 87: 527-36.
- Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, Della Porta MG, Invernizzi R, Montgomery SM, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3607-13.
- Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008; 111: 574-82.
- Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Blood* 2008; 111: 25-41.
- Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol* 2007; 78: 487-94.
- Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, Cortes J, Ravandi F, Borthakur G, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2008; 22: 538-43.

29. Rose C, Brechignac S, Vassilief D, et al. Positive impact of iron chelation therapy (CT) on survival in regularly transfused MDS patients. A prospective analysis by the GFM. *Blood* 2007; 110 (suppl 1): 249 (abstract).
30. Leitch HA, Wong DHC, Leger CS, et al. Improved leukemia-free and overall survival in patients with myelodysplastic syndrome receiving iron chelation therapy: a subgroup analysis. *Blood* 2007; 110 (suppl 1): 1469 (abstract).
31. Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol* 2008; 80: 168-76.
32. Altés A, Remacha AF, Sureda A, et al. Iron overload might increase transplant-related mortality in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 987-9.
33. Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007; 109: 4586-8.
34. Ortega J, List A. Immunomodulatory drugs in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 656-9.
35. List AF. Lenalidomide--the phoenix rises. *N Engl J Med* 2007; 357: 2183-6.
36. List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005; 352: 549-57.
37. List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006; 355: 1456-65.
38. Sekeres MA, Maciejewski JP, Giagounidis A, et al. Lenalidomide-induced cytopenias: relationship to hematologic improvement in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* 2007; 110: 821 (abstract).
39. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase II study of lenalidomide in transfusion-dependent, low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008; 111: 86-93.
40. Giagounidis A, Fenaux P, Mufti GJ, Muus P, Platzbecker W, Sanz G, et al. Practical recommendations on the use of lenalidomide in the management of myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2008; 87: 345-52.
41. Raza A, Meyer P, Dutt D, et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2001; 98: 958-65.
42. Kondo Y, Molldrem JJ. Immune-induced cytopenia: bone marrow failure syndrome. *Curr Hematol Rep* 2004; 3: 178-83.
43. Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, Plante M, Young NS, Barrett AJ. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1997; 99: 699-705.
44. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100: 1570-4.
45. Stadler M, Germing U, Kliche KO, et al. A prospective, randomized, phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2004; 18: 460-5.
46. Sloand EM, Mainwaring L, Fuhrer M, et al. Preferential suppression of trisomy 8 compared with normal hematopoietic cell growth by autologous lymphocytes in patients with trisomy 8 myelodysplastic syndrome. *Blood* 2005; 106: 841-51.
47. Broliden PA, Dahl IM, Hast R, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine A as combination therapy for low-risk non-sideroblastic myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2006; 91: 667-70.
48. Lim ZY, Killick S, Germing U, et al. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin. *Leukemia* 2007; 21: 1436-41.
49. Ganser A, Passweg J, Stadler M, Dobbelsstein C, Weissinger EM. Immunosuppressive treatment strategies in low-risk MDS. *Cancer Treat Rev* 2007; 33 (suppl 1): S11-4.
50. Steensma DP, Dispenzieri A, Moore SB, Schroeder G, Tefleri A. Antithymocyte globulin has limited efficacy and substantial toxicity in unselected anemic patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003; 101: 2156-8.
51. Jonášova A, Neuwirtová R, Cermák J, et al. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol* 1998; 100: 304-9.
52. Shimamoto T, Tohyama K, Okamoto T, et al. Cyclosporin A therapy for patients with myelodysplastic syndrome: multicenter pilot studies in Japan. *Leuk Res* 2003; 27: 783-8.
53. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell* 2007; 128: 683-92.
54. Issa JP. DNA methylation as a therapeutic target in cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1634-7.
55. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2429-40.
56. Kornblith AB, Herndon JE 2nd, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, et al. Impact of azacitidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2441-52.
57. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3895-903.
58. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al, for the International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. 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: 223-32.
59. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, Gersh RH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1850-6.
60. Walgren R, Dao C, Kreisel F, et al. A phase II study of intravenous azacitidine alone in patients with myelodysplastic syndromes NCT00384956. *Blood* 2007; 110: 1451 (abstract).
61. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006; 106: 1794-803.
62. Wijermans P, Suciu S, Baila L, Platzbecker U, Giagounidis A, Selleslag D, et al. Low dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate or high risk MDS not eligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study (06011) of the EORTC Leukemia and German MDS Study Groups. *Blood* 2008; 112: 226 (abstract).
63. Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2007; 109: 52-7.
64. Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J, et al. Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome. *Cancer* 2007; 109: 265-73.

65. Kantarjian HM, O'Brien S, Huang X, et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience. *Cancer* 2007; 109: 1133-7.
66. Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1908-15.
67. Beran M, Shen Y, Kantarjian H, et al. High-dose chemotherapy in high-risk myelodysplastic syndrome: covariate-adjusted comparison of five regimens. *Cancer* 2001; 92: 1999-2015.
68. Sanz GE, Mena-Duran AV, Ribera JM, et al. Autologous stem cell transplantation after FLAG-IDA chemotherapy for high-risk myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemias secondary to MDS (sAML) does not improve outcome: a PETHEMA experience in 103 patients. *Blood* 2005; 106 (suppl 1): 793 (abstract).
69. Estey EH, Thall PF, Cortes JE, et al. Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood* 2001;98:3575-3583.
70. Kantarjian H, Beran M, Cortes J, et al. Long-term follow-up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2006; 106: 1099-109.
71. Estey EH, Thall PF, Giles FJ, et al. Gemtuzumab ozogamicin with or without interleukin 11 in patients 65 years of age or older with untreated acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: comparison with idarubicin plus continuous-infusion, high-dose cytosine arabinoside. *Blood* 2002; 99: 4343-9.
72. de Witte T, Suciú S, Verhoef G, et al. Intensive chemotherapy followed by allogeneic or autologous stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes (MDSs) and acute myeloid leukemia following MDS. *Blood* 2001; 98: 2326-31.
73. Al-Ali HK, Brand R, van Biezen A, et al. A retrospective comparison of autologous and unrelated donor hematopoietic cell transplantation in myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia: a report on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2007; 21: 1945-51.
74. de Witte T, Suciú S, Brand R, Muus P, Kröger N. Autologous stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2007; 44: 274-7.
75. Ducastelle S, Adès L, Gardin C, et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation after intensive chemotherapy in patients with myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2006; 91: 373-6.
76. Sierra J, Pérez WS, Rozman C, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 2002; 100: 1997-2004.
77. Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, et al. Bone marrow transplantation for patients with myelodysplasia. Pretreatment variables and outcome. *Ann Intern Med* 1990; 112: 590-7.
78. Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, et al. Allogeneic marrow transplantation for refractory anemia: a comparison of two preparative regimens and analysis of prognostic factors. *Blood* 1996; 87: 51-8.
79. de Witte T, Hermans J, Vossen J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelo-dysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 2000; 110: 620-30.
80. Nevill TJ, Fung HC, Shepherd JD, et al. Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1998; 92: 1910-7.
81. Sutton L, Chastang C, Ribaud P, et al. Factors influencing outcome in de novo myelodysplastic syndromes treated by allogeneic bone marrow transplantation: a long-term study of 71 patients Societe Francaise de Greffe de Moelle. *Blood* 1996; 88: 358-65.
82. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004; 104: 579-85.
83. Deeg HJ, Storer B, Slattery JT, et al. Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hemopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100: 1201-7.
84. Anderson JE, Anasetti C, Appelbaum FR, et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplasia (MDS) and MDS-related acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1996; 93: 59-67.
85. Arnold R, de Witte T, van Biezen A, et al. Unrelated bone marrow transplantation in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia: an EBMT survey. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 1213-16.
86. Castro-Malaspina H, Harris RE, Gajewski J, et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. *Blood* 2002; 99: 1943-51.
87. Ooi J, Iseki T, Takahashi S, et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003; 101: 4711-13.
88. Sanz GE, Rocha V, Asano S, et al. Outcomes after umbilical-cord blood transplantation from unrelated donors (UCBT) in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). An Eurocord study. *Leuk Res* 2005; 29 (suppl. 1): S20 (abstract).
89. Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006; 108: 836-46.

TRASPLANTE CON ACONDICIONAMIENTO CONVENCIONAL Y DE INTENSIDAD REDUCIDA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

D. VALCÁRCEL, R. MARTINO

Unidad de Hematología Clínica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona

Introducción

En los últimos 10 años los llamados acondicionamientos de intensidad reducida (AloTIR) se han asentado como los más frecuentes para la preparación de trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos (AloTPH) en la mayoría de enfermedades oncohematológicas, incluyendo los síndromes mielodis-

plásicos (SMD) y las leucemias agudas mieloblásticas (LAM), tanto *de novo* como secundarias a un SMD o tratamiento citotóxico previo (LAM-st). En la presente ponencia se abordará la definición conceptual de los AloTIR y los AloTPH con acondicionamientos convencionales (AloCONV), así como los resultados de éstos en SMD y LAM.

Actividad de TPH allogénico para SMD/LAM-st

El número de AloTPH realizados en centros adscritos al EBMT para SMD y LAM-st ha aumentado progresivamente entre 1997 y 2007. Así pues, en 1997 se realizaron 370 AloTPH para estas indicaciones, mientras que en 2007 el número fue de 1.030, de los cuales 580 fueron AloTIR y 600 a partir de un donante no emparentado (datos del registro EBMT, Anja Van Biesen, comunicación personal). El número de pacientes > 50 años que recibieron un AloTPH también ha ido aumentando, siendo de tan sólo 75 en 1997 pero de 620 en 2007.

Variables que influyen en el resultado de una AloTPH por SMD/LAM

Antes de proseguir con el análisis del papel que puede jugar la intensidad del acondicionamiento en los resultados de un AloTPH para SMD y LAM, es conveniente repasar el gran número de variables que tienen un peso relevante en el curso de un paciente que recibe un AloTPH y potencialmente en el resultado final del procedimiento. En la Tabla 1 se resumen las variables más relevantes, a juicio de los autores de esta breve revisión. Con ello, sólo queremos remarcar que el “tipo de acondicionamiento” es tan sólo una de muchas variables con relevancia pronóstica, lo cual explica por qué es tan difícil definir el impacto independiente del acondicionamiento en los resultados finales de una serie de pacientes con SMD y LAM sometidos a un AloTPH.

Acondicionamiento para AloTPH. Concepto y definición. Tipos de acondicionamiento en SMD/LAM

El tratamiento de acondicionamiento se ha definido como los fármacos o la radioterapia que se administra en las 2 semanas previas a la infusión de progenitores hematopoyéticos cuya principal finalidad es permitir el injerto hematopoyético e inmunitario del donante y, al mismo tiempo y con una relevancia variable, reducir la “carga tumoral”. Históricamente, los primeros acondicionamientos desarrollados para

AloTPH se establecieron de manera empírica, siendo, en orden cronológico, primero la ciclofosfamida asociada a irradiación corporal total (ICT > 9 Gy dosis total) (ICT), seguida de la ciclofosfamida asociada al busulfán oral (BuCy y BuCy2)¹. Éstos constituyen aún hoy los tipos más frecuentes de AloCONV, si bien el busulfán oral sin ajuste farmacocinético ha sido reemplazado por la formulación i.v. y/o por el ajuste de dosis con farmacocinética².

A finales de la última década del siglo XX, por varios motivos se desarrollaron acondicionamientos con dosis más bajas de agentes citotóxicos directos y/o ICT, de cara a estudiar la posibilidad de establecer un injerto linfohematopoyético estable con menos toxicidad directa por el acondicionamiento y estudiar el desarrollo de alorreactividad antitumoral clínicamente relevante o beneficiosa. En conjunto, estos acondicionamientos se han denominado AloTIR, si bien la intensidad de dosis de quimio-radioterapia ha variado mucho, creando cierta confusión por la gran cantidad de combinaciones de fármacos y dosis, e incluso la nomenclatura de este conjunto de acondicionamientos (AloTIR, no ablativos, submieloablativos, no mieloablativos). En la Tabla 2 se resumen los AloCONV y AloTIR más frecuentes en series de pacientes con SMD y/o LAM.

Depleción T *ex vivo*. Depleción T *in vivo*. Farmacoprofilaxis de la EICH. Interrelaciones con el acondicionamiento

La depleción de linfocitos T (DLT) se emplea fundamentalmente para reducir la incidencia y gravedad de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica. La DLT y el método que se emplee para conseguirla tienen un papel importante en el curso inmediato y en la morbilidad precoz tras un AloTPH, por lo que sería deseable que se describiese con detalle el método de DLT empleado al describir un acondicionamiento. A grandes rasgos, existen dos tipos de DLT. Por un lado, la depleción T *ex vivo*, que se emplea fundamentalmente en el AloCONV y se hace por selección negativa de linfocitos T o por selección positiva de células CD34+. Por otro lado, la depleción T *in vivo* mediante anticuerpos antilinfocíticos, sobre todo la globulina antilinfocítica o antitímocítica (ATG) y el anti-CD52 o alemtuzumab, que se emplean tanto en el AloTIR como en el AloCONV.

Por otra parte, la profilaxis farmacológica de la EICH, que se inicia durante el acondicionamiento, por lo que también puede considerarse como parte integral del mismo, si bien se continúa durante los meses postrasplante. La ciclosporina A, un inhibidor de calcineurina, es el fármaco más usado, aunque el uso de tacrolimus es cada vez mayor, especialmente en trasplante de donante no emparentado. En aque-

Tabla 1. Variables del paciente, del donante y del procedimiento que pueden tener un impacto en el resultado final del trasplante en pacientes con LAM y SMD: el tipo de acondicionamiento es sólo una más entre otras variables importantes

· Fase de la enfermedad: La cantidad de enfermedad (generalmente medida como blastos en sangre periférica y/o en médula ósea) en el momento del trasplante y la respuestas y recaídas a los tratamientos previos
· Comorbilidades: La presencia de comorbilidades, su severidad y el impacto de éstas en los resultados del trasplante han sido foco de estudios sólo en los últimos años
· Fuente de progenitores: La médula ósea y la sangre periférica han sido durante décadas las únicas fuentes de progenitores de células madre hematopoyéticas. Sin embargo, en los últimos años el cordón umbilical está siendo cada vez más usado
· Histocompatibilidad: Los estudios de compatibilidad HLA a nivel antigénico y alélico son los determinantes principales de los resultados en el trasplante alogénico, especialmente en los trasplantes de donante no emparentado. Además, el impacto de otros antígenos menores de histocompatibilidad y variables genéticas diferentes a HLA está siendo objeto de estudio
· Serologías virales: El estado serológico frente a citomegalovirus tanto del paciente como del donante tiene un gran impacto en el resultado del trasplante. El estudio de otros virus puede ser también de gran importancia y está siendo objeto de estudio en la actualidad (p. ej.: adenovirus, Epstein-Barr, etc.)
· Impacto del sexo del donante según el sexo del paciente: El uso de donante mujer en pacientes hombre se ha visto asociado a una mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped y mayor mortalidad asociada al trasplante
· Estrategias para prevenir y tratar la EICH: El tipo de profilaxis de EICH es un factor de máxima importancia. En general, el uso de ATG o alemtuzumab para una depleción <i>in vivo</i> se asocia a una reducción de la EICH aguda y crónica, y como consecuencia una menor mortalidad asociada al trasplante; sin embargo, la depleción T se asocia también a una menor intensidad del efecto injerto contra leucemia y, por lo tanto, se aumenta el riesgo de recidiva de la enfermedad de base. Por consiguiente, el impacto precoz y tardío de estas estrategias en el ámbito de la LAM y SMD es de gran interés y objeto de un intenso esfuerzo investigador
· Acondicionamiento: Desde la introducción de la ciclofosfamida y la irradiación corporal total a finales de los años setenta del siglo pasado, se han investigado diferentes pautas de acondicionamiento, pero ninguna de ellas se ha mostrado superior a las demás en términos de supervivencia global. El fraccionamiento de la irradiación corporal total ha reducido los efectos secundarios, pero se ha incrementado la dosis para obtener los mismos efectos inmunosupresores. El uso de la combinación de busulfán y ciclofosfamida ha mostrado resultados similares a ciclofosfamida e ICT en LAM; sin embargo, en LAL la combinación con ICT parece ofrecer mejores resultados. El tratamiento con busulfán puede ser optimizado tanto con el uso de formulaciones endovenosas, que evitan los problemas de absorción del fármaco, como con el uso de estudios farmacocinéticos que permiten modificar la dosis de acuerdo con los niveles obtenidos en plasma (variables tanto por la absorción del fármaco como por las diferencias en su metabolismo como consecuencia de interacciones farmacológicas o diferentes perfiles farmacogenómicos). El uso de regímenes de acondicionamiento hiperintensos se asocia a menor probabilidad de recidiva, pero el incremento paralelo en la mortalidad asociada al trasplante hace que los resultados finales en términos de supervivencia sean similares. El uso de acondicionamientos de intensidad reducida se asocia a mayor probabilidad de recidiva; sin embargo, la reducción de la mortalidad asociada al trasplante ha permitido ofrecer una opción curativa mediante el efecto injerto contra leucemia a un grupo de pacientes que, de otra forma, no serían candidatos a trasplante alogénico. Los resultados a largo plazo todavía no se conocen

llos casos en que no se usa ningún tipo de DLT, se suele asociar un segundo fármaco, que clásicamente ha sido el metotrexato, si bien en los últimos 5 años, con la intención de reducir la toxicidad asociada, se están estudiando el micofenolato mofetil o el sirolimus como sustitutos.

Principales tipos de AloTIR. AloTIR con mínima intensidad vs. AloTIR de intensidad intermedia

Si bien se pueden encontrar más de 60 tipos de AloTIR publicados para SMD y LAM³⁻⁸, a grandes rasgos se pueden subclasificar en dos tipos según la teórica intensidad o toxicidad extrahematológica directa de la quimioterapia y/o ICT que la componen. Un primer grupo sería el de los AloTIR de “intensidad intermedia”, cuyos ejemplos más habituales son la fludarabina (120-180 mg/m²) combinada con dosis intermedias de busulfán (8-10 mg/kg) o melfalán (70-140 mg/kg). Un segundo grupo se denomina AloTIR de “intensi-

dad mínima”, siendo el más extendido el esquema tradicional de fludarabina asociada con ICT a 2 Gy⁹.

AloTIR con alemtuzumab o ATG

La inclusión de ATG o alemtuzumab en el AloTIR es muy habitual, y ambos (sobre todo el alemtuzumab) reducen la EICH, si bien a costa de aumentar el fallo de implante y el riesgo de progresión de la enfermedad de base. Asimismo, ambos aumentan el riesgo de desarrollar infección por CMV y otras infecciones linfocito T-dependientes en ausencia de EICH¹⁰⁻¹². Nuestro grupo analizó datos cooperativos españoles-franceses-británicos para valorar el impacto potencial a corto plazo de incluir ATG o alemtuzumab en un AloTIR basado en fludarabina y busulfán para SMD y LAM^{10,13}. En la Tabla 3 se resumen los resultados no publicados de dicha comparación, que concluyó que las 3 estrategias conducían a una supervivencia similar a los 2 años, aunque los motivos de muerte diferían en cada grupo.

Tabla 2. Regímenes de acondicionamiento y esquemas de profilaxis de EICH más frecuentes en los trasplantes alogénicos convencionales y de intensidad reducida

<p>· Acondicionamiento estándar mieloablativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Basado en ICT (> 8 Gy) + ciclofosfamida (120 mg/kg) (CyICT) - Sólo quimioterapia <ul style="list-style-type: none"> - Busulfán-Ciclofosfamida (BuCy) - Otras combinaciones de 2 agentes alquilantes - AloCONV hiperintensivos: BuCy o CyICT + otro citostático (Ara-C, VP-16, tiotepa)
<p>· Acondicionamientos de intensidad reducida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fludarabina + un agente alquilante o dosis intermedias de ICT <ul style="list-style-type: none"> - Fludarabina + busulfán - Fludarabina + melfalán - Fludarabina + treosulfán - Fludarabina + otros alquilantes - Fludarabina + ICT (3-8 Gy) - Fludarabina + dosis bajas de ICT (0,2 Gy): AloTIR mínimamente intensivo - Fludarabina + otros agentes (distintos al uso de un agente alquilante simple; p. ej.: tiotepa, Ara-C, etc.)
<p>· Depleción in vivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alemtuzumab - ATG - No ATG ni alemtuzumab, o no especificado
<p>· Profilaxis de EICH, excepto depleción T:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sin depleción T <i>in vitro</i>: <ul style="list-style-type: none"> - CsA + MTX - CsA sola - CsA + otras (no MTX; p. ej.: micofenolato mofetil, sirolimus, etc.) - Depleción T <i>in vitro</i> + CsA (± MTX)

ATG: globulina antitimocítica; CsA: ciclosporina; EICH: enfermedad injerto contra huésped; ICT: irradiación corporal total; MTX: metotrexato

Principales tipos de AloTPH de intensidad convencional (AloCONV). Acondicionamientos hiperintensivos

Los AloCONV también pueden subclasificarse en 2 grandes categorías. Por un lado, CyICT y BuCy

pueden considerarse los principales tipos de AloCONV, si bien existen muchas otras posibilidades, al cambiar la ciclofosfamida por melfalán, tiotepa u otro fármaco. Por otro lado, los AloCONV “hiperintensivos” serían aquellos en los que se añade otro fármaco a dosis altas a los anteriores, fundamentalmente Ara-C, melfalán, tiotepa, treosulfán o etopósido, lo cual conlleva un aumento de la toxicidad precoz del acondicionamiento. En general, se considera que los AloCONV hiperintensivos no ofrecen ventajas en la supervivencia de pacientes con SMD y LAM, ya que la pequeña reducción de la recaída postrasplante queda anulada por el aumento de la mortalidad relacionada con el procedimiento¹⁴.

A continuación se describirán brevemente los resultados comparativos de los AloTPH en SMD y LAM según la intensidad del acondicionamiento. Dado que los resultados de un AloTPH dependen en gran medida de variables ajenas al tipo de acondicionamiento empleado, se describirán por separado los resultados comparativos en AloTPH de hermano HLA idéntico para pacientes con SMD o LAM en fase precoz (SMD de bajo riesgo no tratado o SMD de alto riesgo y LAM en remisión completa) y en fases avanzadas.

AloTPH en SMD en fase precoz. Comparación AloTIR vs. AloCONV

En un estudio prospectivo realizado en nuestra institución comparamos los resultados de realizar un AloTIR con FluBu en comparación con un AloCONV con CyICT según la edad del paciente (edad > y ≤ 50 años, respectivamente) en 87 pacientes consecutivos con LAM o SMD en fase precoz. La supervivencia a los 3 años fue igual en ambos grupos (alrededor del 50%), tanto en los pacientes que llegaron a trasplantarse como en todos los candidatos analizados por intención de tratamiento. Este resultado sugiere que en la práctica clínica cotidiana el AloTIR puede reducir

Tabla 3. Resultados del trasplante a los 24 meses en comparaciones retrospectivas, comparando 3 esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida con o sin alemtuzumab o globulina antitimocítica en pacientes con neoplasias mieloides

	FBm	FBC	FBA
MRT	18%	11%	21%
Recidiva	26%	39%	35%
Supervivencia global	60%	58%	60%
Supervivencia libre de enfermedad	56%	50%	44%

FBm: fludarabina-busulfán (FB)-metotrexato; FBC: FB y Campath® (alemtuzumab). FBA: FB y globulina antitimocítica; MRT: mortalidad asociada al tratamiento
 FBm vs. FBC en ref. 13
 FBm vs. FBA en ref. 10

Tabla 4. Resultados del trasplante a los 48 meses en 3 estudios retrospectivos del EBMT comparando acondicionamientos convencionales mieloablativos y acondicionamientos de intensidad reducida en pacientes que recibieron un trasplante alogénico de un hermano HLA idéntico, por una LAM o un SMD de alto riesgo (> 10% de blastos)

SMD de bajo riesgo (anemia refractaria simple) con AloTPH emparentado (n = 244) o de DNE (n = 130)¹

	AloTIR	AloCONV		
· MRT	34%	39%		
· Recaída	37%	11% (P = 0,02 multiV.)		
· Sup. Global	43%	53%		
· Sup. Libre Enf.	29%	51%		

SMD fase precoz (n = 277)² LAM fase precoz (n = 416)³

	RIC	SMC	RIC	SMC
· MRT	18%	25%	22%	30%
· Recaída	32%	27%	33%	16%
· Sup. Global	55%	56%	53%	56%
· Sup. Libre Enf.	50%	48%	44%	54%

Fase avanzada SMD (n = 235)² Fase avanzada LAM (n = 202)³

	RIC	SMC	RIC	SMC
· MRT	25%	34%	14%	34%
· Recaída	55%	37%	64%	45%
· Sup. Global	34%	35%	27%	23%
· Sup. Libre Enf.	20%	29%	23%	21%

MRT: mortalidad asociada al tratamiento. Sup.: Supervivencia. Enf.: Enfermedad.

² Datos de Aoudjhane et al. Leukemia 2005¹⁶ (Del ALWP del EBMT)

³ Datos de Martino et al. Blood 2006¹⁷ (Del EBMT MDS Subcommittee del CLWP)

¹ Datos de De Witte et al. Br J Haematol¹⁸.

la elevada MRT observada con AloCONV en pacientes de más de 50 años de edad¹⁵.

Varios estudios retrospectivos del EBMT permiten estimar el impacto del acondicionamiento en LAM y SMD en fase precoz. En la Tabla 4 se resumen los resultados de estos estudios¹⁶⁻¹⁸. Los dos estudios más amplios sugieren que la supervivencia a los 4 años tras un AloTIR y un AloCONV ronda el 50%, si bien con menor MRT y mayor recaída tras un AloTIR. En un tercer estudio focalizado en anemia refractaria simple (en un 65% de casos con IPSS intermedio-1 o intermedio-2), la SLE a los 4 años fue menor con AloTIR, al no estar compensada la mayor incidencia de recaída con menor MRT. Este estudio nos recuerda que todavía queda mucho terreno para la mejoría con cualquier tipo de acondicionamiento.

AloTPH en fase avanzada. Comparación AloTIR vs. AloCONV

La necesidad de hallar estrategias alternativas a la intensidad del acondicionamiento para mejorar los resultados del AloTPH queda reflejada con mayor cla-

ridad con los resultados de los pacientes con SMD de alto riesgo y LAM en fase avanzada (más allá de la primera remisión). Los resultados a los 4 años obtenidos se resumen en la Tabla 4, donde se observa que la supervivencia global (SG) de estos pacientes ronda el 30% con AloTIR y AloCONV, y la SLE es de alrededor del 23% con ambos.

Otras variables relacionadas con la intensidad del acondicionamiento. Comorbilidades y edad

Los estudios de registro están sujetos a numerosos sesgos que deben ser tenidos en cuenta a la hora de su interpretación. En concreto, el tipo de acondicionamiento está fuertemente relacionado en los registros con muchas otras variables relevantes, tales como la edad y, sin duda, las comorbilidades y el estado funcional de los pacientes. Lamentablemente, en los registros no es posible analizar el impacto de las comorbilidades. En nuestro centro hemos analizado las variables que influyen en la MRT y la supervivencia a los 2 años tras un AloTIR en un grupo de 195 pa-

cientes consecutivos. En el análisis multivariante, un índice de comorbilidad del trasplante hemopoyético (HCT-CI) alto¹⁹ (índice > 2) se asoció con una mayor MRT y menor supervivencia. Por ello, una correcta valoración de las comorbilidades debe formar parte de los futuros estudios sobre Alo-TIR y AloCONV.

En un amplio estudio retrospectivo de AloTPH en SMD y LAM coordinado por el equipo de Seattle, se identificó el importante papel pronóstico independiente del HCT-CI y la fase de la enfermedad. Así pues, la MRT a los 2 años era < 10% en fases precoces y pacientes con un HCT-CI bajo, mientras que era del 40% en fases avanzadas en combinación con un HCT-CI alto, siendo del 18-30% con una sola de estas variables adversas²⁰.

La edad avanzada es asimismo una variable de gran relevancia en los resultados del AloTPH. Un estudio reciente del EBMT ha analizado los resultados del AloTPH en 1.333 pacientes con SMD o LAM-st y una edad > 50 años, de los cuales el 62% recibieron un AloTIR²¹. En el análisis multivariante, la intensidad del acondicionamiento no influyó en la SG ni en la SLE a los 5 años, pero redujo la MRT (25% vs. 40%), junto con la fase avanzada, los donantes alternativos y la citogenética de mal pronóstico. Asimismo, la recaída era mayor con AloTIR (40% vs. 30%, respectivamente), en fases avanzadas y con citogenética de mal pronóstico.

Concepto clave: la definición idónea de un tipo de acondicionamiento debe incluir fármacos citotóxicos/tipo y dosis de ICT/profilaxis de la EICH/depleción T o alemtuzumab-ATG: plataforma de acondicionamiento

La gran variedad de acondicionamientos descritos en la literatura hace imposible establecer diferencias clínicamente relevantes entre distintos tipos. Además, la estrategia de profilaxis de la EICH, sobre todo respecto a la DLT, forma parte de la “estrategia de acondicionamiento” empleada. Por ello, sería aconsejable incorporar todas las medidas que se emplean en las 2 semanas previas a la infusión de progenitores en un concepto más amplio, que podríamos denominar *plataforma de acondicionamiento*. Sería aconsejable describir con detalle la plataforma de acondicionamiento en cada procedimiento de AloTPH, sin recurrir a términos generales como AloTIR o AloCONV. Ejemplos de plataformas de acondicionamiento serían: fludarabina (150 mg/m²) con busulfán (8 mg/kg v.o.), alemtuzumab (100 mg) y ciclosporina, o fludarabina (150 mg/m²) con busulfán (10 mg/kg v.o.), ciclosporina y metotrexato; o fludarabina (90 mg/m²) con ICT (200 cGy), ciclo-

porina y MMF, si bien existen más de 60 bien descritas en LAM y SMD.

Posibles cambios en el AloTPH en SMD/ LAM: plataforma de acondicionamiento ± plataforma de progenitores hematopoyéticos ± plataforma de intervención post-AloTPH

Sin embargo, avanzar en el terreno del AloTPH para SMD y LAM no vendrá dado por pequeños cambios en las plataformas de acondicionamiento actualmente empleadas. Y es evidente que se requieren mejoras, tanto para reducir la MRT como para reducir la recaída y mejorar la calidad de vida de los supervivientes. Para lograr dichas mejorías, deberíamos centrarnos en las fases posteriores al acondicionamiento:

1. Las diversas fuentes de progenitores y sus manipulaciones conllevan una variedad cada vez más amplia y heterogénea de productos celulares. Por ello, quizás debamos pronto referirnos al producto final infundido como *plataforma de progenitores hematopoyéticos o productos celulares*.

2. Las intervenciones terapéuticas postrasplante para reducir la recidiva o mejorar inmunidades específicas mediante fármacos no citotóxicos, anticuerpos monoclonales con especificidad antitumoral o linfocitos T específicos conducirán a la posibilidad de reducir la MRT y la recidiva más allá del acondicionamiento o de la inhibición o inducción de EICH/aloinmunidad inespecífica, mediante *plataformas de intervención post-AloTPH*.

Bibliografía

1. Deeg HJ. Transplantation conditioning regimens: can we say it better? *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 653-5.
2. Ciurea SO, Andersson BS. Busulfan in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 523-36.
3. Niederwieser D, Lange T, Cross M, et al. Reduced intensity conditioning (RIC) haematopoietic cell transplants in elderly patients with AML. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19: 825-38.
4. Blaise D, Vey N, Faucher C, Mohty M. Current status of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2007; 92: 533-41.
5. Lazarus HM, Rowe JM. Reduced-intensity conditioning for acute myeloid leukemia: is this strategy correct. *Leukemia* 2006; 20: 1673-82.
6. Storb R. Can reduced-intensity allogeneic transplantation cure older adults with AML? *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20: 85-90.
7. Scott BL, Sandmaier BM. Outcomes with myeloid malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 381-9.
8. Barrett AJ, Savani BN. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens: a review of ten years experience with new transplant concepts and new therapeutic agents. *Leukemia* 2006; 20: 1661-72.

9. Scott BL, Sandmaier BM, Storer B, et al. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia* 2006; 20: 128-35.
10. Mohty M, Martino R, Faucher C, et al. Fludarabine and Busulfan-Based Reduced Intensity Conditioning (RIC) Allogeneic HLA-Identical Transplantation (allo-SCT) with or without Anti-Thymocyte Globulin (ATG): Comparison between Two Prospective Studies in Patients with Myeloid Malignancies [abstract]. *Blood* 2004; 104.
11. Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 444-53.
12. Tauro S, Craddock C, Peggs K, et al. Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9387-93.
13. Martino R, Ho A, Sierra J, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with or without alemtuzumab in acute myelogenous leukaemia and myelodysplastic syndromes: comparison between two prospective studies using fludarabine and oral busulfan [abstract]. *BMT* 2004; 33: O120.
14. Kindwall-Keller T, Isola LM. The evolution of hematopoietic SCT in myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 597-609.
15. Martino R, Valcarcel D, Brunet S, et al. Comparable non-relapse mortality and survival after HLA-identical sibling blood SCT with reduced or conventional-intensity conditioning for high-risk MDS and AML in first remission. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 33-8.
16. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2005; 19: 2304-12.
17. Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006; 108: 836-46.
18. De Witte T, Brand R, Van Biezen A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with refractory anaemia with matched related and unrelated donors: delay of the transplant is associated with inferior survival. *Br J Haematol* 2009 (en prensa).
19. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106: 2912-9.
20. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney DG. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2007; 20: 4246-54.
21. Lim ZY, Brand R, Martino R, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with MDS and secondary AML above the age of 50 years. *J Clin Oncol* 2009 (en prensa).