

**Tratamiento hipometilante de los síndromes mielodisplásicos. Pasado, presente y futuro...
(Partes 1 y 2)**

Hypomethylating Treatment In Myeloidysplastic Syndromes. Past, present and future." Part one and two

Iastrebnner, M.

miastrebnner@gmail.com

Fecha recepción: 21/08/2018
Fecha aprobación: 01/04/2019



**ARTÍCULO
DE REVISIÓN**

HEMATOLOGÍA
Volumen 23 n° 1: 38-48
Enero - Abril 2019

Palabras claves: síndromes mielodisplásicos,
tratamiento hipometilante,
experiencia latinoamericana y ensayos clínicos.

Keywords: myelodysplastic syndromes,
hypomethylating treatment,
latin-american experience and clinical trials.

Introduction

In an article about epigenetic therapy published a little more than 10 years ago⁽¹⁾ we specified that "... the development of highly efficient new treatments with less side effects offers a breakpoint to the traditional oncology therapy. These new treatments were characterized by a long survival expectancy, a better quality of life and the possibility of reaching a bigger number of patients..." After such a long time, we should ask ourselves whether these expectations have been fulfilled.

Undoubtedly, the hypomethylating agents (HMAs) represented a significant advance in real-life clinical practice but their efficacy was not so strong as we expected. Therefore, this therapy left us with a big gap between patient needs and a real success. In this controversial scenario, a series of promising studies

have been developed and could change our future in the short/medium term.

In this work, we will analyze HMAs' achievements and limitations in an effort to establish and outline its real possibilities. This article is divided into four parts dealing with the following questions: what have we learnt in the last 10 years from literature? (part 1), what is our experience in Latin America? (part 2), which are the new stratification systems for predicting results? (part 3) and what kind of novel treatment should we use after the failure of HMAs? (part 4).

Introducción

En un artículo⁽¹⁾ sobre terapia epigenética publicado hace poco más de 10 años, decíamos: "...el

desarrollo de nuevos tratamientos altamente eficaces que presentan menores efectos secundarios para el paciente plantea un quiebre respecto a la terapéutica oncológica tradicional. Por un lado, ofrecen una expectativa mayor de supervivencia y una mejor calidad de vida, y por el otro, alcanzan a un número extenso de enfermos...". Después de tanto tiempo transcurrido, cabe preguntarse si dichas expectativas se han hecho realidad.

Los agentes hipometilantes (HMAs) han significado sin duda un avance terapéutico en la práctica diaria, pero su efectividad real no ha sido tan contundente como la esperada. Por lo tanto, esta terapéutica ha dejado abierta una amplia brecha entre las necesidades de muchos pacientes y los alcances reales de la misma. En este escenario de controversias se han desarrollado una serie de investigaciones prometedoras que podrían modificar el panorama a corto o mediano plazo.

En el presente trabajo se analizarán los logros y las limitaciones del tratamiento hipometilante, procurando delinear futuras posibilidades terapéuticas. Este artículo constará de cuatro partes que tendrán como objetivo responder: ¿qué hemos aprendido en estos últimos 10 años de la experiencia internacional? (parte 1), ¿cómo fue la experiencia local en Latinoamérica? (parte 2), ¿cuáles son los sistemas de estratificación recientemente validados que predicen resultados en el período post-falla al hipometilante? (parte 3) y ¿qué tratamiento debería utilizarse luego del fracaso al hipometilante? (parte 4).

Parte 1. "Algo más de 10 años de experiencia"

1.1 Generalidades de los hipometilantes

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de las células madres hematopoyéticas que se caracterizan por displasia medular, citopenia periférica y riesgo de transformación leucémica. Afectan a la población longeva, con una mediana de edad al diagnóstico de 71 años y una incidencia de 4,9 casos nuevos por cada 100.000 habitantes por año^(2,3). Tienen un impacto sustancial en la calidad de vida, en especial sobre las comorbilidades preexistentes y la mortalidad. En EEUU la FDA aprobó el primer agente hipometilante, la azacitidina (AZA), en el año 2004 y dos años más tarde a la decitabina (DAC). La experiencia adquirida en más de 10 años utilizando estos dos agentes terapéuticos ha sido exhaustiva-

mente revisada por distintos autores, entre ellos el Dr. Mikkael A. Sekeres⁽⁴⁾, quien describió una serie de recomendaciones basadas en la literatura general y en su propia práctica. Este autor resaltó que, para optimizar el uso de un agente hipometilante, habría que seleccionar minuciosamente a los candidatos, utilizar variables de predicción de respuesta a la terapéutica y potenciar la actividad epigenética con otras drogas.

El tratamiento hipometilante se caracteriza por tener ciertas ventajas y desventajas que se han revisado y publicado en numerosos trabajos científicos. Estas particularidades permiten establecer diferencias con la quimioterapia estándar. Algunas de las ventajas a mencionar son: capacidad de prolongar la supervivencia, mejoría hematológica significativa aún sin lograr la remisión completa, no requerir internación, menor toxicidad y poder ser administrado a pacientes muy mayores^(7,24). Por otro lado, dentro de las desventajas: son tratamientos largos y continuos, tienen muchas veces una efectividad retardada a partir del 4to al 6to ciclo, puede haber refractariedad y son frecuentes las recaídas, dado que el efecto epigenético que logra no suele ser muy profundo y no erradica definitivamente al clon mielodisplásico^(29,30).

Entre otras peculiaridades del tratamiento se señala que la interrupción de la terapéutica por más de 6 semanas, por la causa que fuere, favorecería la aparición de resistencia o recaída temprana y, por otro lado, que los portadores de cariotipos complejos o de mal pronóstico son más proclives a una respuesta inicial favorable pero no muy duradera⁽⁶⁸⁾.

1.2 Indicaciones de los agentes hipometilantes en los SMD de bajo riesgo

Ningún ensayo clínico ha demostrado que una droga otorgue una ventaja en la supervivencia de los pacientes con SMD de bajo riesgo (SMD-BR). Consecuentemente, el objetivo del tratamiento aquí es minimizar o eliminar la dependencia transfusional mejorando la calidad de vida. Como es de destacar, la anemia es la principal citopenia de los SMD-BR, su tratamiento se basa en la utilización de agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs) en alta dosis y, secundariamente, en la utilización de inmunomoduladores (IMiDs) como la lenalidomida (LEN), específicamente en aquéllos que son portadores de la anomalía citogenética del(5q)⁽¹⁷⁾.

Los hipometilantes son utilizados en pacientes de

bajo riesgo ante la falta de respuesta a las ESAs y, especialmente, frente a la presencia de otras citopenias⁽⁵⁾. El fallo a los HMAs puede definirse como refractariedad (falta de respuesta al 4to o 6to mes utilizando DAC o AZA, respectivamente) o por recaída (pérdida de la respuesta lograda). En pacientes sin del(5q), la tasa de respuesta global a los hipometilantes es de 30-40%^(6,7). Un subgrupo de pacientes que fallan al hipometilante presentan alto riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA) y, en general, de evolución desfavorable. De acuerdo con publicaciones recientes, el riesgo estimado de transformación a LMA a 5 años fue 20,3% con una sobrevida global de 36%^(8,9). Un ensayo clínico randomizado en fase II comparando AZA vs AZA + ESAs en pacientes previamente refractarios a ESAs no demostró beneficio de la rama con las dos drogas combinadas, alcanzando una tasa de respuesta de apenas 25-35%. En dicho ensayo clínico también se demostró que la mutación de *SF3B1* se asociaba con mejoría significativa de la tasa de respuesta eritroide llegando hasta 49%⁽¹⁰⁾.

En pacientes con del(5q), la LEN utilizada en primera línea terapéutica, o en segunda después de ESA, ha demostrado obtener altas tasas de independencia transfusional (60-70%) y de respuestas citogenéticas (73%), con un perfil de seguridad aceptable⁽¹¹⁾. Pero ante la recaída o pérdida de respuesta a la LEN, los HMAs han sido una opción aceptable con tasas de respuesta global (TRG) de 50% y duración de respuesta en respondedores mayor de 12 meses⁽¹²⁾. Como lo demuestran varios trabajos, la sobrevida global (SVG) después de la pérdida de respuesta a la LEN fue de 31 meses en pacientes recibiendo diferentes tratamientos, incluido el trasplante. Se demostró una ventaja significativa de los hipometilantes utilizados post-falla a LEN comparados con el mejor tratamiento de soporte (BSC) de 31 vs 14 meses de SVG, respectivamente⁽¹³⁾.

En pacientes sin del(5q) que perdieron la respuesta a ESA, la utilización de HMAs en 2ª línea no alcanzó para obtener una diferencia significativa en la respuesta eritroide, mientras que sí se observó una tendencia a dicha mejoría cuando se utilizaba en 3ª línea después de ESA y LEN. La LEN utilizada en 3ª línea no obtuvo la ventaja esperada en la SVG y la tasa de transformación a LMA fue más alta. Entonces, dados estos resultados, varios grupos de expertos concluyeron que sería recomendable utilizar

LEN previo al HMA en estas ocasiones⁽¹⁴⁾.

En general, el 6% de todos los pacientes con SMD se presentan con trombocitopenia aislada⁽⁵⁾, mientras que el 67% pueden estar acompañados por una o más citopenias⁽¹⁵⁾. En los SMD-BR que cursan con trombocitopenia, los hipometilantes pueden obtener respuestas plaquetarias del 35 al 40%. La adición de un agonista trombopoyético al tratamiento hipometilante no demostró ser más eficaz que la utilización del hipometilante como monodroga^(69,70). Sin embargo, resultados preliminares de dos ensayos clínicos en fase 2, utilizando sólo agonistas trombopoyéticos en pacientes de bajo riesgo y portadores de plaquetopenia, han mostrado ser eficaces^(16,80).

Las indicaciones más frecuentes de hipometilantes en pacientes con SMD-BR tienen lugar cuando fallan los ESAs, ante el compromiso multilíneal y profundización de la citopenia con demanda transfusional, o ante casos de SMD hipoplásicos de riesgo intermedio. Los inmunosupresores (IST) en los SMD-BR obtuvieron respuestas globales aceptables, pero la SVG no fue mejorada. Los pacientes >65 años sin factores predictivos favorables de respuesta a los IST (hipoplasia medular, HLA-DR15, cariotipo normal, clon PNH o ausencia de blastos) deberían ser considerados para HMAs en primera línea, particularmente si las manifestaciones clínicas son consecuencia de la plaquetopenia (plaquetas <30 x 10⁹/L) o si tienen infecciones recurrentes debidas a la neutropenia⁽¹⁷⁾. Los factores asociados a alta mortalidad en estos casos fueron edad mayor, género masculino y cariotipo de riesgo pobre⁽¹⁸⁾. El monitoreo de laboratorio de estos pacientes debería ser estricto, dado que la citopenia provocada por el hipometilante suele empeorar en los primeros meses y, en general, mejorar después del 4º al 6º ciclo de tratamiento.

Recientemente, en un estudio clínico randomizado y aleatorizado, se ha investigado la dosis ideal de HMAs en bajo riesgo utilizando AZA 75 mg/m² (subcutánea) o DAC 20 mg/m² (endovenosa), ambas por 3 días. Se aguardan los resultados finales, aunque los primeros informes sugieren que las bajas dosis permitirían alcanzar respuestas en el 53% de los pacientes^(19,20).

1.3 Indicaciones de los agentes hipometilantes en los SMD de alto riesgo

Teniendo en cuenta el riesgo de transformación leu-

cémica y la pobre sobrevida, los SMD de alto riesgo (SMD-AR) son tratados más agresivamente desde el diagnóstico^(21,22). La sobrevida media de estos pacientes es menor de 2 años y, si fuesen candidatas a trasplante, deberían ser considerados para esta opción⁽²³⁾. El tratamiento estándar de primera línea son los agentes hipometilantes que pueden ser AZA o DAC. AZA demostró mejoría de la SVG en el ensayo fase III, AZA001 comparado con el BSC que incluía bajas dosis de citarabina o quimioterapia "7+3". La mediana de SVG se incrementó en 9,5 meses en el brazo de AZA (SVG para la rama AZA 24,5 vs 15,0 meses para BSC, HR 0,58, p=0,001)⁽²⁴⁾. La DAC fue también muy estudiada y comparada con el BSC. Utilizando DAC, la SVG no fue superior (10,1 vs 8,5 meses para DAC y BSC respectivamente - HR 0,88, p=0,38)⁽²⁵⁾.

De las experiencias mencionadas surgieron varias recomendaciones, entre ellas que se debería evaluar la respuesta al HMA una vez recibido un tratamiento óptimo (4 ciclos con DAC y 6 ciclos con AZA). El 90% de los pacientes destinados a responder, lo harán dentro de este período inicial de tiempo^(24,25). Luego de la falla al tratamiento hipometilante en SMD-AR, la mediana de SVG es apenas de 4-6 meses y las opciones terapéuticas son muy escasas^(26,27). Esta población de pacientes refractarios o recaídos a HMAs se ha transformado en un gran desafío para la ciencia y hoy es el foco de estudio de numerosos ensayos clínicos con nuevas drogas como será desarrollado en la parte 2 de este artículo⁽²⁸⁾.

1.3.1 Uso de hipometilantes en el trasplante

El trasplante alogénico de médula ósea es la única opción terapéutica con potencial curativo en SMD. En la mayoría de los casos se requiere una terapia puente con la finalidad de alcanzar las mejores condiciones clínicas, reduciendo la carga tumoral y estabilizando la enfermedad. El uso de regímenes de acondicionamiento con dosis reducida (RIC) permitió que más pacientes mayores de 60 años pudiesen ser trasplantados. La quimioterapia estándar es de preferencia en pacientes jóvenes, pero a mayor edad las comorbilidades aumentan, el estado funcional es más avanzado y los cariotipos son de peor pronóstico. Los HMAs como terapia puente presentan toxicidad hematológica leve y son, en general, bien tolerados. Un ensayo con DAC mostró eficacia, aunque con una mediana de duración de 5 meses (rango

1-51) y un seguimiento de 6,5 años⁽⁷⁵⁾. En un trabajo francés, AZA como terapia puente al trasplante tuvo resultados similares a la quimioterapia estándar⁽⁷⁶⁾. Se ha utilizado hipometilantes en el período post-trasplante para tratar la recaída, ya sea como monoterapia o bien asociados a la infusión de linfocitos del donante (DLI). Los resultados fueron pobres, alcanzando una sobrevida de 12 a 29% a 2 años^(77,78). El mantenimiento post-trasplante no arrojó resultados beneficiosos en la tasa libre de recaída ni en la sobrevida global⁽⁷⁹⁾.

1.4 Factores predictivos de respuesta a los hipometilantes

Como fue informado anteriormente, apenas un tercio de los pacientes responden a los hipometilantes y aún no está muy claro cuáles son los mecanismos de resistencia, siendo entonces un gran desafío identificar quiénes tienen más posibilidades de responder. Algunos estudios citados más arriba demostraron que la AZA como monoterapia falla en erradicar los clones de células madres malignas y que las respuestas completas no son verdaderamente "profundas" como para eliminar la enfermedad y alcanzar un verdadero impacto clínico^(29,30).

1.4.1 Factores predictivos de respuesta clínica dependientes del paciente.

Una publicación reciente ha demostrado respuestas preferenciales a DAC en pacientes femeninos comparados con AZA, obteniendo una mediana de SVG más larga (21,1 vs 13,2 meses). Las razones de esta diferencia se explicarían, por un lado, por la farmacocinética entre hombres y mujeres⁽³¹⁾ y, por el otro, probablemente porque la mutación de *ASXL1* es más común en el género masculino⁽³²⁾. Otros estudios demostraron mejoría de respuestas basadas en los recuentos de plaquetas y leucocitos. Los valores predictivos de respuesta favorable fueron plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ y leucocitos $< 3,0 \times 10^9/L$ alcanzados al finalizar el primer ciclo de tratamiento. Adicionalmente, el citogenético de riesgo favorable fue un factor predictivo independiente de mayores respuestas⁽³³⁾.

1.4.2 Factores predictivos moleculares.

Los pacientes con mutaciones de *TET2* y *DNMT3A* tienen 2 veces más posibilidades de responder a los hipometilantes⁽³³⁾. Bejar y col.⁽³⁵⁾ han descrito que

la mutación de *TET2* es predictiva de respuesta, particularmente en ausencia de la mutación de *ASXL1*. La mutación de *TET2* fue también muy estudiada por Itzykson y col.⁽³⁴⁾, quienes describieron un valor predictivo similar. En ninguno de los estudios descritos, el estatus de las mutaciones se correlacionó con la duración de la respuesta ni con mejoría de la SVG (Tabla 1).

A los parámetros clínicos recién mencionados se agregan factores predictivos negativos, como ser los blastos >15%, el número de terapias previas, la dependencia transfusional y la fibrosis grado 3 (MF3). Mientras que, a los parámetros moleculares anteriormente mencionados se les suman los cariotipos anormales y/o complejos, la baja expresión de *UCK1*⁽⁷¹⁾ y la sobre-expresión de *CXCL7/CXCL4*⁽⁷²⁾. A la información ofrecida aquí, se añade que Welch JS et al. demostraron que el 100% de los pacientes con mutaciones de *TP53* responderían a la DAC⁽⁷³⁾.

1.5 Tratamiento secuencial

Como fue mencionado más arriba, son dos los agentes hipometilantes aprobados hasta el momento en la práctica clínica: AZA y DAC. Ante la falla de uno de ellos, la utilización del otro ha sido tema de grandes controversias. Un estudio reciente analizó el beneficio del tratamiento secuencial de AZA seguido por DAC y viceversa. La TRG para aquellos pacientes que recibieron DAC de rescate fue apenas de 19%, mientras que los que recibieron primero DAC y luego AZA superaron el 40%. Además, se observó que la tasa de respuesta estuvo relacionada

directamente con el tiempo de exposición al HMA y que, cuanto menor haya sido éste, peor su expectativa de respuesta⁽³⁶⁾.

1.6 Combinaciones investigadas con la finalidad de potenciar la actividad hipometilante

Dada la baja tasa de respuesta y al hecho de que, tarde o temprano, todos los pacientes con HMAs recaerán o progresarán, han surgido un sinnúmero de ensayos clínicos combinándolos con distintas drogas, no sólo en 1ª línea, sino también ante la recaída o progresión de la enfermedad⁽³⁷⁾ (Tabla 2).

Parte 2. Experiencia local (2007-2017)

2.1 Subcomisión de SMD de la SAH y el Registro Piloto

Desde marzo de 2007, con la creación de la Subcomisión de SMD de la SAH y del Registro Piloto Argentino de esta patología, se han ido presentado numerosos trabajos, tanto en encuentros científicos como en revistas nacionales e internacionales. Al menos hasta diciembre de 2017, fueron reclutados en el Registro Argentino de Enfermedades Hematológicas (RAEH) 689 pacientes con SMD. La mayoría era del género masculino (57%) y la mediana de edad al diagnóstico fue 71 años (17-94). Aproximadamente el 30% de los pacientes registrados recibieron drogas hipometilantes en algún momento de su evolución. Se observó que la utilización de esta terapia se incrementaba en función del riesgo-pronóstico según el índice IPSS-R, siendo de 7,4%, 21,2%, 47,1% y 72,7% para SMD de riesgo muy bajo, bajo,

Tabla 1. Factores predictores de respuesta a los agentes hipometilantes

Factores dep. Pacientes	Autor	Publicación	Respuesta asociada	Significación estadística
Género	De Zern et al. ^(31,32)	2016	Pac. femeninas con respuesta mejoradas a DAC vs AZA	OS: 21,1 vs 13,2 m p=.0014
Rto. plaquetas	Traina et al. ⁽³³⁾	2014	Resp mejoradas con plaq >100x10 ⁹ /L	p=.007
Rto. leucocitos	Traina et al. ⁽³³⁾	2014	Resp mejoradas con leucoc >100x10 ⁹ /L	p=.03
TET2/DNMT3A	Traina et al. ⁽³³⁾	2014	Resp mejoradas con TET2/DNMT3A mut	p=.03
TET2	Itzykson et al. ⁽³⁴⁾	2011	Resp mejoradas con TET2 mutada	p=.04

Abreviaciones. MDS-CRC: consorcio de estudios clínicos sobre SMD

Tabla 2. Combinaciones con agentes hipometilantes

1° autor	Año	Diseño	Resultados
Sekeres et al ⁽³⁹⁾	2012	LEN/AZA	TRG: 72% RC: 44% SVG: 13,6 m
Kenealy et al ⁽⁴⁰⁾	2015	LEN/AZA vs AZA	TRG: 69% vs 56% SVLP 18,8 vs 33,2 m
Thepot et al ⁽¹⁰⁾	2016	AZA/EPO vs AZA	RBC-TI (post 6 ciclos) 14,3 vs 16,3% (P=1.0)/SV a 3 años 66 vs 72% P=1.0
Greenberg et al ⁽⁴²⁾	2013	DAC/Romipl vs DAC	TR 33% vs 21%
Kantarjian et al ⁽⁴³⁾	2010	AZA/Romipl (500-700)vs AZA	62 vs 71 vs 85% P=no signif
Dickinson et al ⁽⁴⁴⁾	2018	AZA/Eltromb vs AZA	PLT-TI 16 vs 40% resp P=1.0
Issa et al ⁽⁴⁸⁾	2015	DAC/Ac Valp vs DAC	TRG 51% vs 58% P=.407 SV 11,2 vs 11,9 m P=.92
Garcia-Manero et al ⁽⁵⁰⁾	2015	AZA/Panobinostat vs AZA	RC 27,5% vs 14,3% TRG 37,5% vs 38,1% SVG 1 año 60 vs 70%
Garcia-Manero et al ⁽⁵¹⁾	2015	AZA/Pracinostat vs AZA	RC 18% vs 31% SVLP 10,7 vs 9,2m HR 0,93
Prebert et al ⁽⁵²⁾	2014	AZA/Etinostat vs AZA	MH 27% vs 32% SV 14,7 vs 21,2m para SMD/LMMC
Sekerers et al ⁽⁵⁴⁾	2017	AZA/Vorinostat vs AZA/LEN vs AZA	TRG 27% vs 49% vs 38% P=.16 y P=.14
Garcia-Manero et al ⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾	2016	AZA/Nivolumab vs Nivo vs Ipilimumab	TRG 69% AZA/Nivo TRG Nivo vs Ipi:0% vs 22% P=.156

Abreviaciones. TRG: tasa de respuesta global; RC: remisión completa; SVLP: sobrevida libre de progresión; MH: mejoría hematológica; RBC-TI: independencia transfusional de glóbulos rojos y plaquetas.

intermedio y alto respectivamente ($p < 0,001$)⁽⁶²⁾.

2.2 Experiencia latinoamericana

Recientemente, con la colaboración del Grupo Latinoamericano de SMD-GLAM, se sumó experiencia a la casuística nacional y se reportaron varios trabajos sobre hipometilantes. Participaron centros de Brasil, Colombia, Uruguay, Venezuela, República Dominicana, México y Ecuador. Los resultados fueron reportados en distintos congresos o simposios nacionales e internacionales: Congreso de la Sociedad Argentina de Hematología (Mar del Plata-2017); Simposio de la MDS International Foundation (Valencia-2017) y Congreso de la European Hematology Association (Estocolmo-2018). Se resumirán aquí algunos de los datos más destacados

de dichas publicaciones.

Los estudios fueron multicéntricos, retrospectivos y evaluados en la vida real. Los objetivos fueron conocer factores predictivos de respuesta al tratamiento y factores pronósticos que incidan en la sobrevida global. En uno de los estudios⁽⁶³⁾, se analizaron 221 pacientes con SMD y LMMC, el promedio de ciclos recibidos fue de 6 y la tasa de respuesta global 70% (RC/RCm/RP: 35%, mejoría hematológica: 14%, enfermedad estable: 21%). La mediana de seguimiento, sobrevida global y sobrevida libre de progresión fue de 18, 25 y 13 meses, respectivamente. Como hallazgos destacables de este trabajo, cabe mencionar que los factores predictivos que influyeron en no alcanzar un tratamiento óptimo (mínimo de 4 ciclos para DAC y de 6 ciclos para AZA) fue

ron ECOG ≥ 2 , trombocitopenia $<30.000/\mu\text{L}$ y falta de respuesta al propio hipometilante.

Dos estudios realizados de manera independiente entre sí evaluaron factores que influyen en la supervivencia global de pacientes de alto y bajo riesgo^(64,65). Los resultados generales mostraron que tenían valor predictivo de supervivencia acortada: no haber recibido un tratamiento óptimo; el tiempo al tratamiento corto (menor de 6 meses) y la trombocitopenia $<50.000/\text{mm}^3$ al inicio del tratamiento. Además, se validaron otros factores de riesgo como ser la anemia, el citogenético adverso y el género masculino. En una publicación reciente, durante el Congreso de la Asociación Europea de Hematología - EHA-2018⁽⁶⁶⁾ (Gráfico 1), se evaluaron factores predictivos que influyen en la SVG y en la tasa de respuesta de pacientes adultos >65 años con SMD o leucemia mielomonocítica crónica de alto riesgo (IPSS-R $>3,5$ o CPSS >1) bajo tratamiento hipometilante. El objetivo principal fue identificar a los mejores candidatos a recibir hipometilantes, minimizando el exceso de toxicidad. Para ello, se analizaron 138 pacientes cuya mediana de edad fue 75 años, demostrándose que la SV corta se asociaba de manera significativa con los siguientes parámetros pretratamiento: ≥ 3 comorbilidades, citogenético de alto riesgo, Hb ajustada al género, recuento plaquetario $<30.000/\mu\text{L}$ y alto requerimiento transfusional. La TRG fue 61% (CR/mCR/PR: 34%, HI: 15%, SD: 12%) y el

período de seguimiento de 12,8 meses. Los pacientes no respondedores tuvieron una mediana de SV de apenas 7,6 meses, mientras los respondedores de 25,9 meses. La no-respuesta recién mencionada se asoció con PS ≥ 2 , Hb $<10/\text{dL}$, plaquetas $<30.000/\mu\text{L}$, presencia de blastos en sangre periférica y comorbilidades CI ≥ 3 . Finalmente, se demostró la importancia del estado funcional, del recuento plaquetario $<30.000/\mu\text{L}$ y de la presencia de blastos en sangre periférica como las principales variables asociadas a la falla terapéutica.

Un sub-análisis presentado también en EHA-2018 (Gráfico 2) validó la importancia de la trombocitopenia severa al inicio del tratamiento, no sólo como factor pronóstico de supervivencia acortada, sino también de pobre respuesta. Se analizaron 215 pacientes con una mediana de 71 años, siendo el 57% de ellos pertenecientes al grupo IPSS-AR. Con una mediana de 7 ciclos administrados (rango 1-58), las variables independientes significativas pretratamiento fueron: género masculino, cariotipo pobre, nivel de Hb <10 y <8 g/dL, recuento de plaquetas $<30.000/\mu\text{L}$ y edad >60 años. La SVG alcanzada en los pacientes respondedores fue de 30 meses comparada con los no-respondedores de 7,9 meses. Entonces, la plaquetopenia severa $<30.000/\mu\text{L}$ representó un factor pronóstico independiente asociado a menor SV y un hallazgo muy frecuente entre los pacientes no-respondedores a los HMAs⁽⁶⁷⁾.

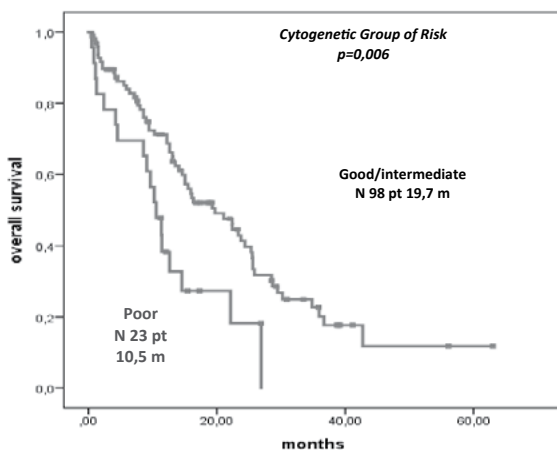


Gráfico 1. Supervivencia global influenciada por citogenético en pacientes >65 años con SMD-AR

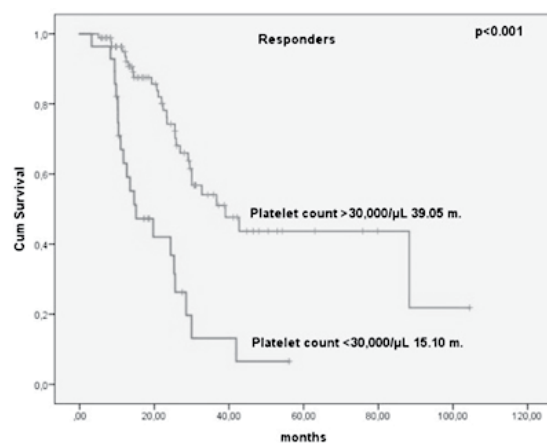


Gráfico 2. Trombocitopenia severa en HMA. Menor SG y tasa de respuesta. Menor SG en respondedores

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Iastrebner M y col. Tratamiento Hipometilante de los Síndromes Mielodisplásicos. De la fisiopatogenia y la farmacología a la práctica clínica. *Hematología*. 2009; 13(1):16-28.
2. Sekeres MA et al. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: results of six cross-sectional physician surveys. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Nov 5;100(21):1542-1551.
3. Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010 Apr;24(2):287-294.
4. Sekeres MA et al. Optimizing the use of hypomethylating agents in MDS: Selecting the candidate, predicting the response and enhancing the activity. Optimizing HMAs in MDS. *Seminars in Hematology*. 2017 S0037-1963(17)30056-2.
5. Fenaux P, Ades L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013, May23;121(21):4280-4286.
6. Cheson BD et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006 Jul15;108(2):419-425.
7. Silverman LR 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 Aug 20;24(24):3895-3903.
8. Kelaidi C et al. Long-term outcome of anemic lower-risk myelodysplastic syndromes without 5q deletion refractory to or relapsing after erythropoiesis-stimulating agents. *Leukemia*. 2013 Jun;27(6):1283-1290.
9. Park S et al. Outcome of Lower-Risk Patients with Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol*. 2017 May 10;35(14):1591-1597.
10. Thepot S et al. A randomized phase II trial of azacitidine +/- epoetin-beta in lower-risk myelodysplastic syndromes resistant to erythropoietic stimulating agents. *Haematologica*. 2016 Aug;101(8):918-925.
11. List A et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *NEJM*. 2006 Oct 5;355(14):1456-1465.
12. Komrokji RS et al. Azacitidine Treatment for Lenalidomide (LEN)-Resistant Myelodysplastic Syndrome (MDS) with Del 5q. *Blood*. 2012;120:3833.
13. Prebet T et al. Outcome of Patients Treated for Myelodysplastic Syndromes after Failure of Lenalidomide Therapy. *Blood*. 2015;126(23), 95.
14. Komrokji RS et al. Optimal Treatment Order of Lenalidomide and Hypomethylating Agents for Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Report on Behalf of the MDS Clinical Research Consortium. *Blood*. 2016;128(22), 4322.
15. Kantarjian H et al. The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2007 May 1;109(9):1705-1714.
16. Giagounidis A et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer*. 2014 Jun 15;120(12):1838-1846.
17. Santini V. Treatment of low-risk myelodysplastic syndromes. *Hematology ASH Educational Program*. 2016 Dec 2;2016(1):462-469.
18. Nomdedeu M et al. Excess mortality in the myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2017 Feb;92(2):149-154.
19. Short N et al. Low-Dose Hypomethylating Agents Are Effective in Patients with Low- or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Report on Behalf of the MDS Clinical Research Consortium. *Blood*. 2015;126(23):94.
20. Jabbour EJ et al. A Randomized Phase II Study of Low-Dose Decitabine Versus Azacitidine in Patients with Low- or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Report on Behalf of the MDS Clinical Research Consortium. *Blood*. 2016; 128:226.
21. Greenberg P et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997 Mar;89(6):2079-2088.
22. Greenberg PL et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012 Sep;120(12):2454-2465.
23. Sekeres MA, Cutler C. How we treat higher-risk myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2014 Feb;123(6):829-836.
24. Fenaux P et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a

- randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009 Mar;10(3):223-232.
25. Lubbert M et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol.* 2011 May;29(15):1987-1996.
 26. Prebet T et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol.* 2011 Aug;29(24):3322-3327.
 27. Jabbour E et al. Outcome of patients with myelodysplastic syndrome after failure of decitabine therapy. *Cancer.* 2010 Aug;116(16):3830-3834.
 28. Makishima H et al. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet.* 2017 Feb;49(2):204.
 29. Craddock C et al. Azacitidine fails to eradicate leukemic stem/progenitor cell populations in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *Leukemia.* 2013 Apr;27(5):1028.
 30. Carraway HE. Treatment options for patients with myelodysplastic syndromes after hypomethylating agent failure. *Hematology ASH Educational Program.* 2016 Dec;2016(1):470-477.
 31. DeZern AE et al. Differential response to hypomethylating agents based on sex: a report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium (MDS CRC). *Leuk Lymphoma.* 2016,Oct24:1-7.
 32. Duchmann M, Itzykson R. Choosing a hypomethylating agent in MDS: does gender matter? *Leuk Lymphoma.* 2017 Jun;58(6):1277-1278.
 33. Traina F et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. *Leukemia.* 2014 Jan;28(1):78-87.
 34. Itzykson R et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia.* 2011 Jul;25(7):1147-1152.
 35. Bejar R et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood.* 2014 Oct 23;124(17):2705.
 36. Apuri S et al. Evidence for Selective Benefit of Sequential Treatment with Hypomethylating Agents in Patients with Myelodysplastic Syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2017 Apr;17(4):211-214.
 37. Ball B et al. Hypomethylating agent combination strategies in myelodysplastic syndromes: hopes and shortcomings. *Leuk Lymphoma.* 2017 May;58(5):1022-1036.
 38. List AF et al. Extended survival and reduced risk of AML progression in erythroid-responsive lenalidomide-treated patients with lower-risk del(5q) MDS. *Leukemia.* 2014;May;28(5):1033-1040.
 39. Sekeres MA et al. Phase 2 study of the lenalidomide and azacitidine combination in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012 Dec 13;120(25):4945-4951.
 40. Kenealy M et al. The addition of Lenalidomide to Azacytidine achieves higher responses but no improvement in twelve-month clinical benefit or PFS; main analysis Australian ALLG MDS Trial. *Leukemia Research.* April 2015; Volume 39, Supplement 1, Page S5.
 41. Tobiasson M et al. Limited clinical efficacy of azacitidine in transfusion-dependent, growth factor-resistant, low- and Int-1-risk MDS: Results from the nordic NMDSG08A phase II trial. *Blood Cancer J.* 2014; Mar 7;4:e189.
 42. Greenberg PL et al. A randomized controlled trial of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving decitabine. *Leuk Lymphoma.* 2013; Feb;54(2):321-328.
 43. Kantarjian HM et al. Phase 2 study of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving azacitidine therapy. *Blood.* 2010; Oct 28;116(17):3163.
 44. Dickinson MJ et al. Thrombopoietin (TPO) Receptor Agonist Eltrombopag in Combination with Azacitidine (AZA) for Primary Treatment of Myelodysplastic Syndromes (MDS) Patients with Thrombocytopenia: Outcomes from the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Support Study. *Blood.* 2018 Dec 20;132(25):2629-2638.
 45. Cameron EE. Synergy of demethylation and histone deacetylase inhibition in the re-expression of genes silenced in cancer. *Nat Genet.* 1999 Jan;21(1):103-107.
 46. Eberharter A et al. Histone acetylation: a switch between repressive and permissive chromatin. Second in review series on chromatin dynamics. *EMBO Rep.* 2002 Mar;3(3):224-229.
 47. Carew JS et al. Histone deacetylase inhibitors: mechanisms of cell death and promise in combination cancer therapy. *Cancer Lett.* 2008 Sep 28;269(1):7-17.

48. Issa JP et al. Results of phase 2 randomized study of low-dose decitabine with or without valproic acid in patients with myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Cancer*. 2015 Feb 15;121(4):556-561.
49. Sekeres MA et al. Additional Analyses of a Randomized Phase II Study of Azacitidine Combined with Lenalidomide or with Vorinostat Vs. Azacitidine Monotherapy in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML): North American Intergroup Study SWOG S1117. *Blood*. 2015; 126:908.
50. Garcia-Manero G et al. Panobinostat Plus Azacitidine in Adult Patients with MDS, CMML, or AML: Results of a Phase 2b Study. *Blood*. 2015; 126:2861.
51. Garcia-Manero G et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Phase II Study of Pracinostat in Combination with Azacitidine (AZA) in Patients with Previously Untreated Myelodysplastic Syndrome (MDS). *Blood*. 2015; 126:911.
52. Prebet T et al. Prolonged administration of azacitidine with or without entinostat for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: results of the US Leukemia Intergroup trial E1905. *JCO*. 2014 Apr 20;32(12):1242-1248.
53. Prebet T et al. Azacitidine with or without Entinostat for the treatment of therapy-related myeloid neoplasm: further results of the E1905 North American Leukemia Intergroup study. *Br J Haematol*. 2016 Feb;172(3):384-391.
54. Sekeres MA, Othus M, List AF, Odenike O, Stone RM, Gore SD et al. Randomized Phase II Study of Azacitidine Alone or in Combination With Lenalidomide or With Vorinostat in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia: North American Intergroup Study SWOG S1117. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 20;35(24):2745-2753.
55. Yang H Et al. Expression of PD-L1, PD-L2, PD-1 and CTLA4 in myelodysplastic syndromes is enhanced by treatment with hypomethylating agents. *Leukemia*. 2014 Jun;28(6):1280-1288.
56. Orskov AD et al. Hypomethylation and up-regulation of PD-1 in T cells by azacytidine in MDS/AML patients: A rationale for combined targeting of PD-1 and DNA methylation. *Oncotarget*. 2015 Apr 20;6(11):9612-26.
57. Garcia-Manero G et al. Pembrolizumab, a PD-1 Inhibitor, in Patients with Myelodysplastic Syndrome after Failure of Hypomethylating Agent Treatment. *Blood*. 2016;128(22),345.
58. Garcia-Manero G et al. A Phase II Study Evaluating the Combination of Nivolumab or Ipilimumab with Azacitidine in Pts with Previously Treated or Untreated Myelodysplastic Syndromes (MDS). *Blood*. 2016;128(22),344.
59. Garcia-Manero G et al. Successful Emulation of IV Decitabine Pharmacokinetics with an Oral Fixed-Dose Combination of the Oral Cytidine Deaminase Inhibitor (CDAi) E7727 with Oral Decitabine, in Subjects with Myelodysplastic Syndromes: Final Data of Phase 1 Study. *Blood*. 2016;128:114.
60. Fenaux P et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009; 10:223.
61. Kantarjian H et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer*. 2006; 106:1794-803.
62. Arbelbide Jorge y col. Subcomisión de Síndromes Mielodisplásicos. Cumpliendo una década de trabajo cooperativo. Congreso de SAH Mar del Plata-2017.
63. Belli C y col. High Risk patients under HMAs. MDS-Foundation-Symposium, Valencia-2017.
64. Lazzarino C y col. Factores de Riesgo clínico que influyen para alcanzar un tratamiento óptimo en SMD y LMMC. MDS-Foundation-Symposium, Valencia-2017.
65. Iastrebnier M y col. High Risk patients under HMAs. MDS-Foundation-Symposium, Valencia-2017.
66. Iastrebnier M y col. Predictive factors of overall survival and treatment response in high-risk older patients with MDS and CMML under HMAs agents. EHA-Stockholm-2018.
67. Lazzarino C y col. Severe thrombocytopenia as a predictor of survival and response to hypomethylating agents: a sub-analysis of Latin-American cohort. EHA-Stockholm-2018.
68. Valeria Santini V. Novel therapeutic strategies: hypomethylating agents and beyond. *Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:65-73.
69. Dickinson M et al. Azacitidine with or without eltrombopag for first-line treatment of intermediate- or high-risk MDS with thrombocytopenia. *Blood*. 2018 Dec 20; 132(25): 2629-2638.
70. Oliva EN et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombo

- cytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol.* 2017 Mar;4(3):e127-e136.
71. Erico Masala et al. Resistance to Azacitidine Is Determined at Cellular Level By Lower Expression of Nucleoside Metabolizing Enzymes. *Blood.* 2016 128:5129.
72. Meldi K. et al. Specific molecular signatures predict decitabine response in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Invest.* 2015 May;125(5):1857-72.
73. Welch J. et al TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2016; 375:2023-2036.
74. Flotho C et al. DNA-Hypomethylating Agents as epigenetic therapy before and after allogenic hematopoietic stem cell transplant in MDS and JMML. *Seminars in Cancer Biology.* 2018 Aug;51:68-79.
75. De Padua Silva L et al. Feasibility of allo-SCT after hypomethylating therapy with decitabine for myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(11):839-843.
76. Damaj G et al. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Société Française de Greffe de Moelle et de Therapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myelodysplasies. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4533-4540.
77. Graef T et al. Successful treatment of relapsed AML after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine. *Leuk Res.* 2007;31(2):257-259.
78. Jabbour E et al. Low-dose azacitidine after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Cancer.* 2009;115(9):1899-1905.
79. Schroeder T et al. Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions--a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(4):653-660.
80. Oliva EN et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol.* 2017; 4: e127-36.