

Tratamiento hipometilante de los síndromes mielodisplásicos Pasado, presente y futuro... (Partes 3 y 4)

Hypomethylating Treatment In Myelodysplastic
Syndromes. Past, present and future. Part three and four

Dr. Marcelo Iastrebner
Servicio de Hematología del Sanatorio Sagrado Corazón

miastrebner@gmail.com

Fecha recepción: 21/08/2018
Fecha aprobación: 13/08/2019



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 23 n° 2: 65-74
Mayo - Agosto 2019

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

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

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) representan un avance terapéutico en la práctica diaria, pero su real efectividad 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 consta de cuatro partes y tiene 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 debiera utilizarse luego del fracaso a la terapia epigenética? (parte 4).

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 (part 1 and 2 have already been published in a previous edition) 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 system for predicting results? (part 3) and, what kind of novel treatment should we use after the failure of HMAs? (part 4).

Parte 3

"Más allá de los hipometilantes"

Sistemas de estratificación de riesgo para el período "post-falla al hipometilante"

Dado que no hay un tratamiento estándar validado

para este período, las opciones terapéuticas actuales incluyen la participación en ensayos clínicos, el uso secuencial de hipometilantes, diferentes regímenes de terapia convencional con o sin trasplante alogénico (allo-SCT) o, simplemente, un tratamiento de soporte. ¿Existen modelos predictivos de riesgo para pacientes que fallan a los hipometilantes? (Tabla 1).

Algunos sistemas de predicción como el IPSS, WPSS, MDASS e IPSS-R no han podido ser validados en el período post-falla al HMA. Cuando un paciente con SMD-AR (SMD de alto riesgo) no responde al hipometilante, la mediana de SV (sobrevivencia) suele ser muy corta (de aproximadamente 4 a 6 meses). Este grupo de pacientes constituye una población propicia para ser incluida en ensayos clínicos. En este sentido, Nazha y colaboradores⁽²⁾, utilizando el registro de SMD de un consorcio norteamericano (SEER), analizaron retrospectivamente nuevas variables, y las compararon con los sistemas tradicionales. Los pacientes eran ≥ 18 años con SMD INT-2/AR (intermedio-2/alto riesgo) acorde con IPSS y fueron reevaluados al fallar el hipometilante. El fracaso al tratamiento fue definido como "la no respuesta a DAC (decitabina) o AZA (azacitidina) después de 4 o 6 ciclos respectivamente" y descrita como "enfermedad estable, enfermedad progresiva o en transformación leucémica". De los 850 pacientes, 450 cumplían con los criterios de inclusión, recibiendo AZA (69%) y DAC (31%). La mediana de edad fue 70 años (rango 35-91) e, interesantemente, todos los pacientes que recibieron < 4 ciclos tuvieron enfermedad progresiva. El tiempo entre el inicio del tratamiento y la falta de respuesta al mismo fue 9.2 meses (95% CI rango 7.6 a 11.3 meses). El 55.6% progresó a LMA, el tiempo desde

Tabla 1. Factores pronósticos al momento de la falla al hipometilante⁽²⁾.

Variabes	puntaje	P
ECOG PS > 1	1.0	0.01
CTG muy pobre (cariotipo complejo >3 anormalidades)		
Edad al diagnóstico >75 a 84 años	1.0	<0.001
> 84 años	2.0	<0.001
Blastos en médula ósea > 20%	0.75	0.01
Dependencia transfusional (sí vs no)	0.75	<0.001
Plaquetas < 30.000/ml	1.0	<0.001

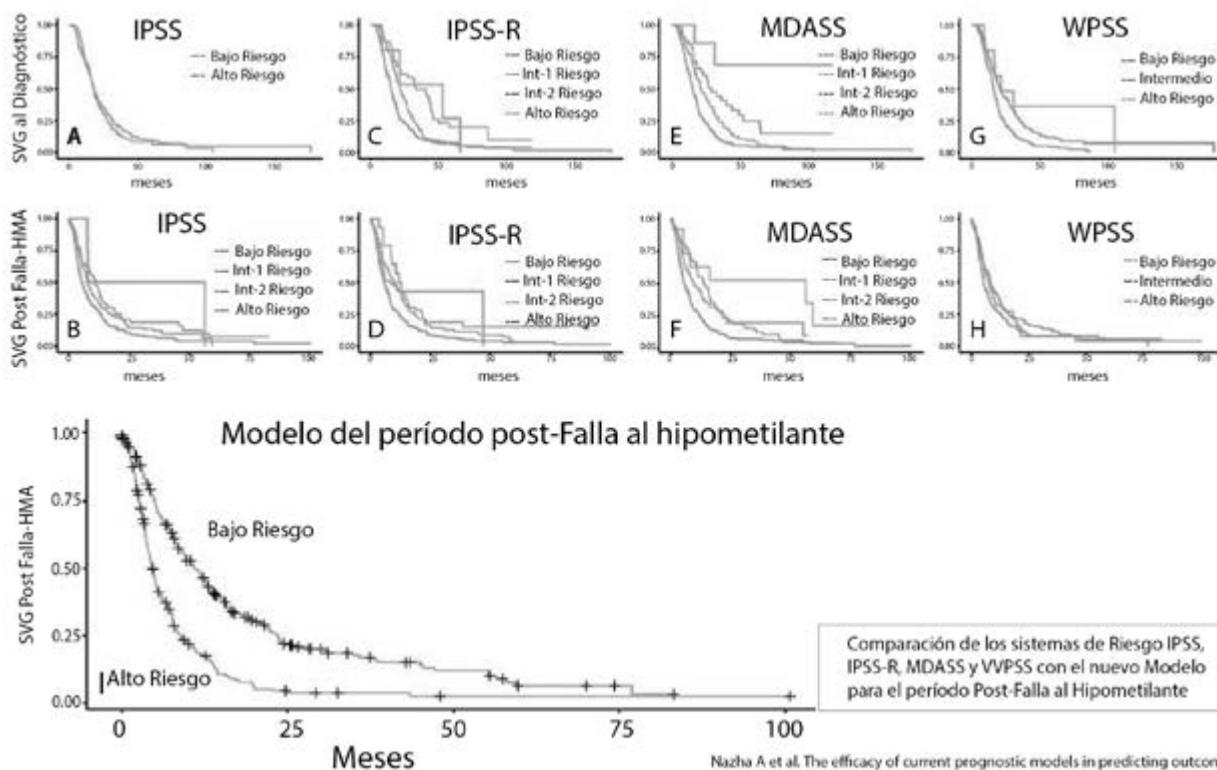
el inicio de tratamiento hasta la progresión fue de 8.5 meses (95% CI -intervalo de confianza- rango 7.8 a 10.5 meses). En este trabajo ni el estatus de la enfermedad (recaída o refractaria), ni la duración de la respuesta al hipometilante tuvieron impacto en la supervivencia (SV). El consorcio norteamericano de SMD definió un índice de 6 variables: 1.- edad; 2.- ECOG; 3.- blastos en médula ósea; 4.- citogenético; 5.- recuento de plaquetas y 6.- dependencia transfusional. Estas variables estratificaron mejor el riesgo en el período post-falla al hipometilante. En el modelo descriptivo, los pacientes fueron clasificados en bajo riesgo (índice <2.5 con una mediana de SV 11 meses) y alto riesgo (índice ≥2.5 con una mediana de SV 4.5 meses). En el trabajo de Prebert T y colaboradores⁽³⁾ se reportaron pacientes con SMD del Registro DFM (Grupo Francophone) que incluían AREB-T con al menos un ciclo de tratamiento. La AZA fue suspendida ante la falta de eficacia, progresión o intolerancia. En este estudio se evaluaron 223 pacientes, 82 eran de bajo riesgo y 141 de alto riesgo, la mediana de edad fue 69 años con un predominio del sexo masculino. (Gráfico 1)

Parte 4

Nuevas estrategias ante la falla a los hipometilantes ¿Qué tratamiento debería utilizarse luego del fracaso al hipometilante? Las opciones terapéuticas en el período post-falla a los HMAs son escasas, y aunque los ensayos clínicos experimentales son recomendados en este período, no siempre están disponibles. Se puede utilizar tratamiento de soporte, agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs), dosis altas o bajas de quimioterapia, lenalidomida, tratamiento secuencial hipometilante o, en algunos casos, el allo-SCT. La toma de decisiones debe incluir un examen clínico completo, abarcando el test geriátrico, un test de comorbilidades, información sobre expectativa de vida y una exhaustiva evaluación de la condición física general. Es trascendente, en este punto, considerar las preferencias de los pacientes y sus cuidadores. Gracias a los adelantos tecnológicos y científicos especialmente en el conocimiento fisiopatogénico, a continuación se describirán aquellas terapias innovadoras y un algoritmo terapéutico (Gráficos 2 y 3).

I. Nuevos hipometilantes

Gráfico 1. Sistemas de riesgos clásicos vs nuevo⁽²⁾



Nazha A et al. The efficacy of current prognostic models in predicting outcome Of patients with MDS at the time of HMA failure. Haematologica 2016; 101:e224

1. Guadecitabina (GDAC, SGI-110) es un agente hipometilante de segunda generación, su molécula es un dinucleótido conformado por decitabina y deoxiguanosina, se administra de manera subcutánea resultando en una extendida exposición a DAC. En un estudio fase I/II en LMA se lo utilizó en una dosis de 60 mg/m²/d por 5 días. También se diseñó un estudio para el periodo post-fallo a los HMAs en SMD-AR (NCT02197676) obteniéndose resultados modestos, con TRG (tasa de respuesta global) de 16% y una mediana de SV de 9 meses⁽⁵⁾. Nuevos ensayos clínicos investigan su rol para disminuir las recaídas en pacientes trasplantados con cariotipo muy complejo y/o TP53 mutada.

2. ASTX727 es una fórmula de *decitabina oral* combinada con *E7727* (cedazuridina), inhibidor de la citidina deaminasa (CDAi), cuya función es evitar la rápida depuración de la droga durante el pasaje por el intestino y el hígado. Los resultados de la fase I fueron presentados recientemente por el Doctor García Manero y colaboradores en ASH 2017. Se evaluaron 43 pacientes con SMD-AR/LMA, el 47% de ellos se encontraban en recaída post-HMA, la TRG fue 32%; 5 pacientes lograron remisión completa (RC); 5 mejoría hematológica y 8 independencia transfusional⁽⁶⁾.

3. CC-486 es AZA oral. La hipometilación se bene-

ficia por la exposición prolongada a dosis más bajas. Se encuentra en evaluación un ensayo en SMD-BR comparando AZA oral vs el mejor tratamiento de soporte. Este ensayo clínico estudia pacientes con SMD-BR con características de pobre pronóstico como trombocitopenia y anemia severa con dependencia transfusional. En SMD-AR y LMA, los estudios apuntan al mantenimiento de la respuesta alcanzada en pacientes ≥ 65 años o en el post-trasplante. La dosis recomendada fue de 300 mg/d durante 14 días en ciclos de 28 días buscando como objetivo mejorar la sobrevida. No hay ensayos en el periodo post-falla al hipometilante⁽⁷⁾.

II. Drogas citotóxicas y combinaciones

Dada la edad de los pacientes con SMD al diagnóstico, el uso de la quimioterapia para inducción es limitado. Antes de decidir por un tratamiento de este tipo, deberían ser tomados en consideración los siguientes factores: edad; comorbilidades; estado funcional y las características propias de la enfermedad. En el periodo post-falla a los HMAs son frecuentes los resultados pobres y la mala calidad de la respuesta, especialmente en el contexto de progresión o transformación a LMA⁽⁸⁾. La utilización de agentes citotóxicos (dentro de un ensayo clínico) podría ser considerada si existiese un funcionamiento adecuado de órganos, buen estado funcional, baja carga

Gráfico 2. Blancos terapéuticos en SMD

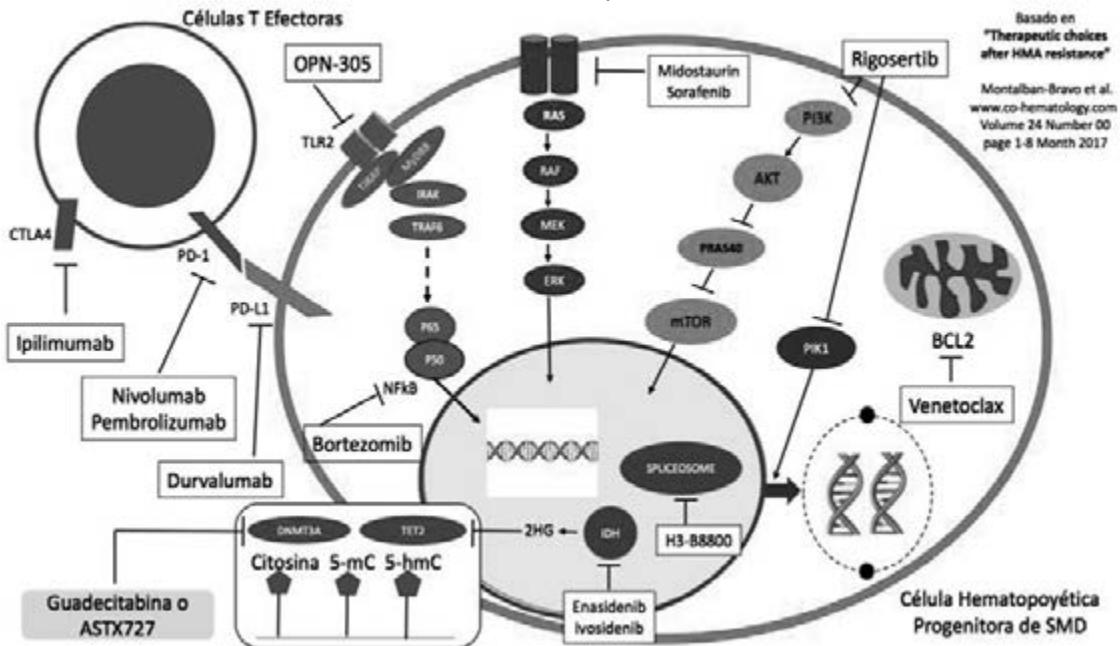
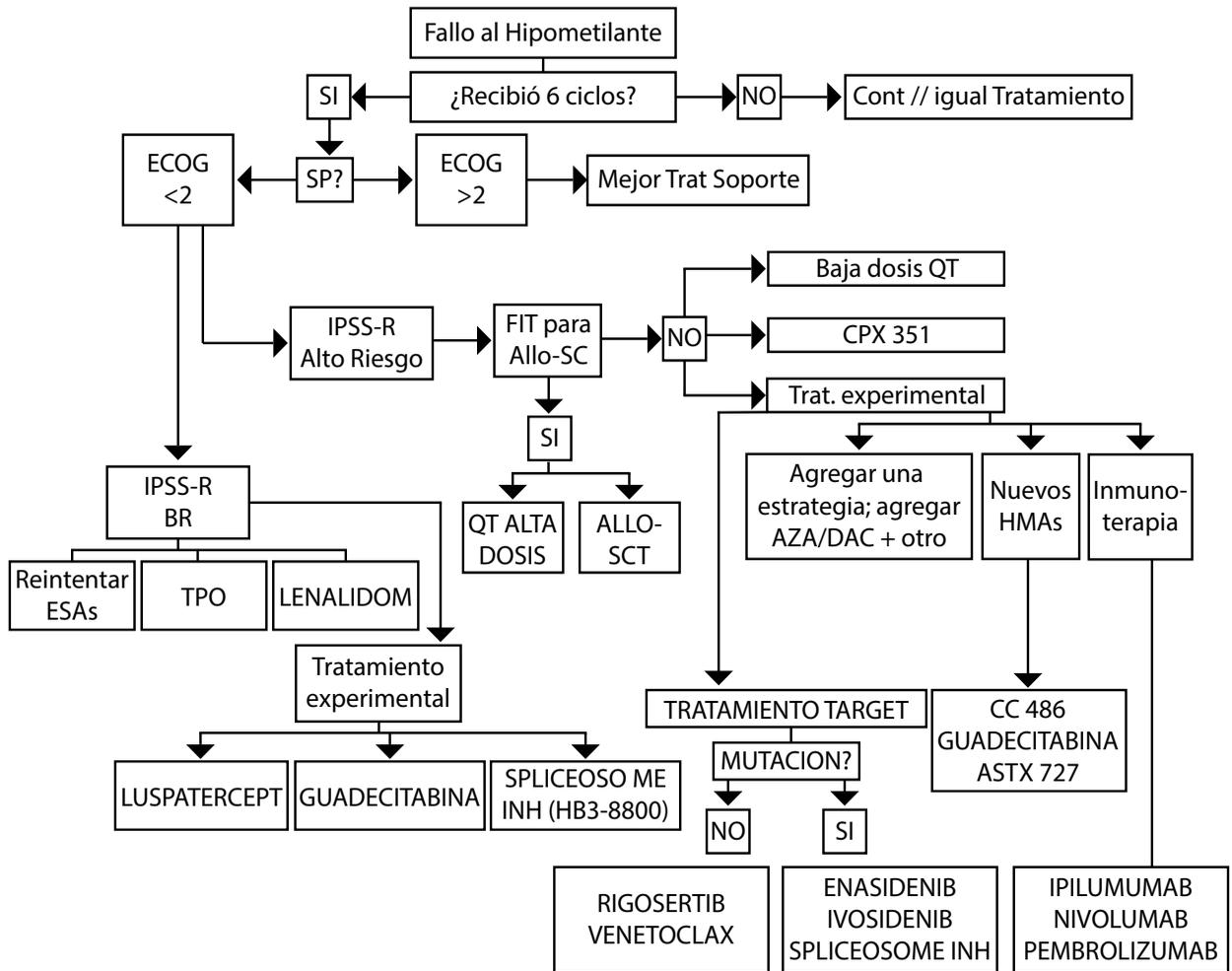


Gráfico 3. Algoritmo terapéutico en el período post-falla al hipometilante⁽⁴⁾



Valeria Santini, MDS after HMA Failure; therapeutic opportunities. Blood 7 Feb 2019 Vol 133, Number 6 523

de comorbilidades y ausencia de un citogenético de pronóstico pobre (cariotipo complejo o presencia de mutación TP53)⁽⁹⁾.

1. Clofarabina y citarabina: un reporte reciente evaluó la actividad y seguridad de la combinación de la clofarabina y citarabina a dosis bajas en SMD-AR durante el período post-falla a HMAs. Se reportó una TRG de 44% y una mediana de SV de 10 meses (rango 1-37 meses)⁽¹⁰⁾.

2. CPX-351 fue aprobado recientemente por la FDA, se trata de una formulación con **citarabina y daunorrubicina** en una relación 5:1 molar para pacientes nuevos con diagnóstico LMA-t o LMA con cambios morfológicos de progresión de un SMD. La aprobación se basó en la ventaja de supervivencia (9.6

vs 5.9 meses) observada con CPX-351 y comparada con QT (quimioterapia) 3/7 estándar (Std) en un ensayo fase III randomizado, donde se incluyeron 309 pacientes. En fase II, del mismo ensayo clínico, se describieron TR (tasas de respuestas) más altas para CPX-351 y una SV mayor (12.1 vs 6.1 meses)⁽¹¹⁾.

III. Nuevos blancos con anticuerpos monoclonales y terapia inmune

1. Inhibidores inmunes de la regulación del punto de chequeo (ICPI). Se ha demostrado una expresión aberrante de proteínas PD-L1, PD-L2, PD-1 y CTL4 en las células progenitoras de médula ósea y en linfocitos T de pacientes con SMD y LMA. La exposición a la AZA regula e incrementa

Tabla 2. Descripción de nuevas drogas y estrategias

Nuevas drogas y estrategias		Medicación activa	Experiencia post-falla HMA	Comentario
I Nuevos hipometilantes				
	1	Guadecitabina	sí (AR)	TRG 16%
	2	ASTX727 (DAC oral)	sí (AR)	TRG 33% (pocos pac)
	3	cc-486 (Aza oral)	No	
II Drogas citotóxicas				
	1	Clorfarabina y citarabina	sí (AR)	CTG fav y jóvenes
	2	CPX-351	No	
III Monoclonales y terapia Inmune				
1. ICPI	1	Pembrolizumab	No	
	2	Ipililumab	No	
2. Inmunidad innata tipo Toll		TLR2 (OPN-305)	si (BR)	Respuesta buena, TRG 53%
IV Blancos terapéuticos hacia mutaciones				
	1	Enasidenib (anti IDH1/2)	Si	TRG 50% ráp recaída
	2	Ivosidenib (antiIDH1)	No	
	3	Midostaurin (antiFLT3)	No	
	4	Inh spliceosoma (E7107)	No	
	5	Inh spliceosoma (H3B-8800)	No	
V Inhibidores vía de señalización				
	1	Rigosertib	Si	En CTG muy desfavorable
	2	Luspatercept y sotatercept	No	pocos pacientes
	3	Imetelstat	No	
	4	Bortezomib	No	
	5	Venetoclax	Si	Preliminar, droga de elección en no apto?
	6	Pevonedistat - belinostat	No	
VI Trasplante en el período post-falla				
	1	Bajo riesgo	Si	Es la mejor indicación
	2	Alto riesgo	Si	No recomendado en riesgo muy alto

Abreviaturas: HMA (agente hipometilante), AR (Alto riesgo), TRG (Tasa de Respuesta Global), ICPI (Inhibidores Inmunes del Checkpoint), BR (Bajo Riesgo), Inh (Inhibidor), CTG (citogenético)

la expresión de esos ligandos abriendo nuevas posibilidades terapéuticas. Como resultado de estos hallazgos, múltiples anticuerpos monoclonales contra los reguladores inmunes del punto de chequeo están siendo estudiados, por ejemplo: pembrolizumab⁽¹²⁾ e ipilimumab⁽¹³⁾.

2. Inmunidad innata tipo Toll (receptor tipo *Toll*). Las alteraciones de la vía de señalización de la inmunidad innata incluyen la sobreexpresión del receptor *Toll* tipo 2 (TLR2), la activación NF- κ B y la expresión de múltiples citoquinas que pueden inhibir la hematopoyesis. El **anticuerpo humanizado IgG4 anti TLR2** (OPN-305) (NCT02363491) se encuentra en estudio fase I/II administrado a pacientes con SMD-BR previamente tratados con HMAs. La TRG preliminar fue 53%⁽¹⁴⁾.

IV. Blancos terapéuticos dirigidos a mutaciones

1. Enasidenib: entre el 4 al 12% de los pacientes con SMD son portadores de la mutación IDH-1/2. Enasidenib es una pequeña molécula inhibidora de la mutación IDH-2, recientemente aprobada por la FDA para LMA recaída. Otro trabajo con pacientes que habían fallado a los HMAs tuvo una TRG del 50% pero con una mediana de SV de apenas 4,7 meses⁽¹⁵⁾.

2. Ivosidenib es un inhibidor de IDH-1 (AG-120, NCT02074839) que, junto con una pan-IDH (AG-881), se encuentran en desarrollo. Tendría aparentemente una acción sinérgica muy potente con AZA.

3. Midostaurin, la mutación de FLT3 está presente en el 1% o menos de los pacientes con SMD al diagnóstico y asciende al 5 a 10% en la transformación a LMA⁽¹⁶⁾. El midostaurin es un inhibidor de multikinasa con actividad inhibidora de FLT3 y fue recientemente aprobado para pacientes jóvenes con LMA en combinación con la quimioterapia estándar 7/3⁽¹⁷⁾.

4. Inhibidor del mecanismo de empalme (E7107), las mutaciones en genes que codifican componentes del mecanismo de empalme (SF3B1, SRSF2, U2AF1 y ZRSR2) representan el grupo más común de mutaciones oncogénicas de los SMD. Con el inhibidor de la mutación SRSF2 (E7107) se obtuvo una reducción significativa de la carga leucémica⁽¹⁸⁾.

5. Inhibidor oral contra complejo SF3b (H3B-8800), resultados preliminares de un estudio en fase I con la molécula H3B-8800 (modulador del complejo SF3B1) mostró ser activo⁽¹⁹⁾.

V. Inhibidores de las vías de señalización

1. Rigosertib, inhibidor de la multi-kinasa (ON-01910.Na), es una molécula pequeña que se une al dominio Ras que incluye RAF, PI3K y RalGDS. Induce inhibición de la vía PI3K y PLK, lleva al arresto mitótico y a la apoptosis de mieloblastos sin causar gran mielosupresión. Recientemente, se han publicado resultados de un ensayo en fase III para pacientes con SMD en el período post-falla a los HMAs⁽²⁰⁾. Existiría un beneficio potencial en algunos subgrupos de pacientes con monosomía 7; trisomía 8; menores de 75 años en 1ª recaída o que hayan recibido HMA por menos de 9 meses. Los pacientes refractarios al HMA en la rama rigosertib no obtuvieron una SV más larga. Sólo en los pacientes de riesgo muy alto, la SV en la rama rigosertib fue significativamente superior: 7.6 vs 3.2 meses.

2. Luspatercept es una molécula inhibidora de la superfamilia TGF- β . Encuentra su indicación en pacientes con SMD-BR y, en particular, con sideroblastos en anillo o portadores de la mutación SF3B1. Actúa inhibiendo la proteína de señalización Smad 2/3 e incrementando la eritropoyesis. El estudio PACE (fase 2) utilizó esta droga antes del HMA, mientras que hay pocos datos en el período post-falla^(21,22).

3. Venetoclax (ABT-199 y ABT-727) es una molécula inhibidora de BCL2. En los SMD se ha identificado una desregulación de proteínas de la familia BCL-2 pro y anti-apoptóticas. La sobreexpresión BCL-2 explicaría la resistencia anti-apoptótica reportada en los SMD-AR. Un estudio reciente evaluó el efecto del bloqueo de BCL2 en una cohorte de 124 muestras de MO pertenecientes a pacientes con SMD-AR/LMA primarios y secundarios, revelando un incremento significativo de la apoptosis en células madres progenitoras hematopoyéticas. Por otro lado, se ha observado en pacientes con LMA portadores de la mutación IDH, alta dependencia al BCL2. Al respecto, hay estudios que comparan la actividad de venetoclax solo o en combinación con HMAs (NCT02203773) o con citarabina (NCT02287233) en LMA⁽²³⁾. Esta última combinación, venetoclax con citarabina en pacientes *naïve* portadores de LMA primaria o secundaria a SMD alcanzó una TRG del 70%. Estos resultados tan buenos llevaron de inmediato a la aprobación de la FDA. Análisis correlativos de estos últimos estudios mencionados sugieren que los pacientes con muta-

ciones *ASXL1*, *EZH2* y *NPM1* podrían tener mejor calidad de respuesta al venetoclax⁽²⁴⁾. Esto condujo a la siguiente premisa: *el venetoclax podría ser la mejor opción para pacientes con SMD después de fallar al HMA o al transformarse en LMA, particularmente, en presencia de mutaciones tales como IDH1/2 o NPM1*. Un ensayo en fase I evalúa al venetoclax solo o en combinación con AZA en pacientes que fallaron al HMA (NCT02966782). Los resultados preliminares mostraron TRG de aproximadamente 80% cuando se combinó con AZA o DAC incluyendo RC de 35%.

4. Pevonedistat (MLN4924), una enzima activadora de NEDD8 (NAE), y **belinostat** (inhibidor de histona deacetilasa - HDACi) son agentes nuevos que han demostrado ser sinérgicos y activos en LMA/SMD. Inducen apoptosis de células leucémicas con o sin deficiencia de p53 o FLT3-ITD. El pevonedistat tiene acción pro-apoptótica inactivando el NF-κB. La carga tumoral se reduce y la SVG se prolonga significativamente, en especial en enfermedades con citogenética desfavorable. Resultados preliminares muestran: RC/RCm/RP: 50% y SV 8.3 meses utilizado como 1ª línea en pacientes mayores con LMA⁽²⁵⁾. El uso de la combinación AZA+pevonedistat fue superior a AZA como monodroga.

VI. Rol del trasplante alogénico de médula ósea en el periodo post-falla al hipometilante

El trasplante alogénico de médula ósea continúa siendo el único tratamiento potencialmente curativo para los SMD. Sin embargo, la toxicidad asociada con este tratamiento limita significativamente el número de casos que puedan beneficiarse, por lo que se recomienda una selección cuidadosa de los pacientes. En un estudio reciente con 438 pacientes con SMD-BR en el periodo post-falla al HMA⁽²⁶⁾, la SVG de quienes recibieron el trasplante fue superior a los que recibieron sólo soporte, quimioterapia convencional o agentes en investigación (obteniendo una mediana de SV de 39 vs 10, 28 y 17 meses, respectivamente). *El trasplante debería ser considerado entonces como la mejor opción para pacientes con SMD-BR en el periodo post-falla al hipometilante, siempre y cuando tenga un donante adecuado y comorbilidades no significativas*. Por el contrario, en aquellos pacientes con SMD-AR

que se encuentren en el periodo post-falla al HMA, el trasplante sigue siendo una opción pero, en los portadores de la mutación p53 (cuya SV suele ser muy corta) debería ser desalentado⁽²⁷⁾. Se requieren estudios prospectivos y un plan cuidadoso para adecuar la selección de pacientes y donantes, la terapéutica pre-trasplante, el momento más adecuado y la terapéutica de mantenimiento post-trasplante. Un estudio reciente⁽²⁸⁾ evaluó el valor pronóstico de las mutaciones somáticas para predecir respuesta al trasplante, concluyendo que las alteraciones en *TP53*, *RUNX1*, *ASXL1*, *JAK2* y *RAS* están asociadas con una tasa significativa de recaída y SVG corta, siendo la más adversa la *TP53*. De esta manera, el trasplante no debería ser indicado en pacientes con riesgo muy alto en el periodo post-falla al HMA, si existiese la opción de un ensayo clínico.

Conclusión

Con el advenimiento de conocimientos más profundos en la fisiopatogenia de los SMD, se ha renovado el horizonte terapéutico en el que se vislumbran novedosos tratamientos. Luego de 10 años utilizando AZA o DAC en nuestra práctica diaria, afortunadamente, podemos afirmar que los resultados coinciden con lo publicado internacionalmente. Los trabajos presentados por nuestro grupo en los últimos años revalidaron factores predictivos y/o pronósticos que permiten, por un lado, adecuar “la estrategia a cada paciente” y no “el paciente a la estrategia”, minimizar la toxicidad, especialmente en añosos, y buscar tempranamente la curación a través del trasplante de médula ósea, cuando éste sea posible. Por otro lado, siempre que esté disponible un ensayo clínico, éste debería ser priorizado o, al menos, tenido en cuenta.

Agradecimiento

Agradezco a mis compañeros de la Subcomisión de SMD de la SAH por el permanente apoyo recibido, por la entrega desinteresada y por haberse conformado un gran equipo de trabajo. Extiendo un especial reconocimiento a los miembros del Grupo Latinoamericano de SMD -GLAM- que, a diario, pugnan por vivir en una América Latina cada vez más integrada.

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. Nazha A et al. The efficacy of current prognostic models in predicting outcome of patients with myelodysplastic syndromes at the time of hypomethylating agent failure. *Haematologica*. 2016;101(6):e224-227.
3. Prebet T et al on behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies. Predicting outcome of patients with myelodysplastic syndromes after failure of azacitidine: validation of the North American MDS consortium scoring system. *Haematologica*. 2016;101:e427.
4. Santini V. MDS after HMA Failure; therapeutic opportunities. *Blood*. 2019 7 Feb;133(6):523.
5. Sebert M et al. Results of a Phase II study of guadecitabine (SGI-110) in higher risk MDS, CMML or low blast count AML patients' refractory to or relapsing after azacitidine (AZA) treatment. *Blood*. 2016;128:347.
6. 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 (MDS): final data of phase I study. *Blood*. 2016;128:114.
7. Garcia Manero G et al. Efficacy and safety of extended dosing schedules of CC-486 (oral azacitidine) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2016 Apr;30(4):889-896.
8. Prebet T et al. Outcome of acute myeloid leukaemia following myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *Br J Haematol*. 2012;157:764-766.
9. Kadia TM et al. TP53 mutations in newly diagnosed acute myeloid leukemia: clinic molecular characteristics, response to therapy, and outcomes. *Cancer*. 2016 Nov 15;122(22):3484-3491.
10. Jabbour E et al. Phase 2 study of low-dose clofarabine & plus cytarabine for patients with higher-risk myelodysplastic syndrome who have relapsed or are refractory to hypomethylating agents. *Cancer*. 2017;123:629.
11. Lancet JE et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. *Blood*. 2014;123:3239-3246.
12. Garcia-Manero G et al. Pembrolizumab, a PD-1 inhibitor, in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) after failure of hypomethylating agent treatment. *Blood*, 2016;128:345.
13. Garcia-Manero G et al. A phase II study evaluating the combination of nivolumab (Nivo) or ipilimumab (Ipi) with azacitidine in Pts with previously treated or untreated myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood*, 2016; 128:344.
14. Wei Y et al. Toll-like receptor alterations in myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2013;27:1832-1840.
15. Stein EM et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017;130:722-731.
16. Badar T et al. Detectable FLT3-ITD or RAS mutation at the time of transformation from MDS to AML predicts for very poor outcomes. *Leuk Res*. 2015;39:1367-1374.
17. Stone RM al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017;377:454-464.
18. Lee SC et al. Modulation of splicing catalysis for therapeutic targeting of leukemia with mutations in genes encoding spliceosome proteins. *Nat Med*. 2016 Jun;22(6):672-8.
19. Mickel Seiler et al. *Nature Medicine*. H3B-8800, an orally available small-molecule splicing modulator, induces lethality in spliceosome-mutant cancers. *Nature Medicine*. 2018 Feb; -15.
20. Garcia-Manero et al. Rigosertib versus best supportive care for patients with high-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating drugs: a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:496-508.
21. Platzbecker U. Biomarkers of Ineffective Erythropoiesis Predict Response to Luspatercept in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): Final Results from the Phase 2 PACE-MDS Study. *ASH Conference*. 2015. 201.
22. Giagounidis A. Luspatercept Treatment Leads to Long Term Increases in Hemoglobin and Reductions in Transfusion Burden in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): Preliminary Results from the Phase 2 PACE-MDS Extension Study. *ASH Conference*. 2015.

23. Wei A et al. Safety and efficacy of venetoclax plus low-dose cytarabine in treatment-naive patients aged 65 years with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;128:102.
24. Chyla B et al. Correlative biomarkers of response to venetoclax in combination with chemotherapy or hypomethylating agents in elderly untreated patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;128:1709.
25. Liang Zhou et al. The NAE inhibitor pevonedistat interacts with the HDAC inhibitor belinostat to target AML cells by disrupting the DDR. *Blood*. 2016 May;127(18):2219-30.
26. Festuccia M et al. Hematopoietic cell transplantation in myelodysplastic syndromes after treatment with hypomethylating agents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:1509-1514.
27. Lindsley RC et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2017;376:536.
28. Bejar R et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem- cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32:2691-2698.



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