

# Factores pronósticos y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos

Miguel A. Sanz, Guillermo F. Sanz

*Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España*

*Correspondencia: Dr. Miguel A. Sanz, Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Fe, Av. Campanar 21, 46009 Valencia, ESPAÑA  
Teléfono & Fax: 34 96 8757. E-mail: msanz@uv.es*



CONFERENCIA

HEMATOLOGIA, Vol. 3 N° 2: 45-50  
Mayo - Octubre, 1999

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades de origen clonal que afectan a células hematopoyéticas pluripotenciales, caracterizadas por presentar una médula ósea normo o hiperclular con alteraciones morfológicas y funcionales (mielodisplasia), que dan lugar a grados variables de anemia, leucopenia y trombocitopenia (hematopoyesis ineficaz). Aunque ocurren preferentemente en personas de edad avanzada, pueden aparecer a cualquier edad, especialmente cuando son secundarios al empleo de quimioradioterapia para el tratamiento de neoplasias. La clonalidad del proceso, corta supervivencia en la mayoría de los casos y frecuente transformación en leucemia mieloblástica aguda (LMA) indican que los SMD son, en definitiva procesos leucémicos, y no proliferaciones benignas como el término morfológico de displasia pudiera hacer creer.

A continuación se revisan los progresos más recientes en el conocimiento de los factores pronósticos, así como en el tratamiento, de los SMD.

## FACTORES PRONÓSTICOS

La heterogeneidad de los SMD se traduce en una gran variabilidad pronóstica que dificulta la elección de tratamiento en un paciente individual. En conjunto, la supervivencia mediana es de 19 meses y el riesgo acumulativo de evolución a leucemia aguda está próximo al 35% a los 60 meses.

## Factores pronósticos

Como se ha demostrado en diversos estudios en los últimos años, los principales indicadores pronósticos en los SMD son, en este orden, la proporción medular de blastos, la presencia de determinadas anomalías citogenéticas, el número y grado de las citopenias y la edad.

## Índices pronósticos

En un intento de ajustar el tratamiento al riesgo individual se han propuesto diversos índices pronósticos que pueden considerarse bastante fiables. Unos no precisan información citogenética, como los propuestos por el grupo español, el de Bournemouth y el de Düsseldorf (Tabla 1); otros, sin embargo, requieren disponer de la citogenética, como el de Lille o el de consenso recientemente propuesto como índice pronóstico internacional (IPSS) (Tabla 2). Este último ha refinado los subgrupos pronósticos citogenéticos y establece cuatro grupos pronósticos. Una limitación de los índices pronósticos es que, en muchos casos, la elección del tratamiento depende más de la edad y del estado general de un paciente concreto que del pronóstico calculado para un determinado grupo. Los índices que utilizan el cariotipo tienen limitaciones adicionales, como precisar de resultados citogenéticos y la posibilidad de clasificación errónea por fallo en la técnica. Así, si una anomalía de mal pronóstico pasa inadvertida, el caso sería asignado a una categoría incorrecta. Además, anomalías cromosómicas aisladas que en la actualidad se inclu-

TABLA 1. Índices pronósticos para pacientes con SMD que no precisan el cariotipo

	PUNTOS			Grupo de Riesgo	Puntuación
	0	1	2		
<b>Bournemouth</b>					
Hemoglobina (g/dL)	>10	≤10			
Neutrófilos (x10 <sup>9</sup> /L)	>2.5 y ≤16	≤2.5 ó >16		Bajo	0-1
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	≥100	<100		Intermedio	2-3
Blastos en MO (%)	<5	≥5		Alto	4
<b>Español</b>					
Blastos en MO (%)	<5	5-10	11-30	Bajo (A)	0-1
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	≥100	51-100	≤50	Intermedio (B)	2-3
Edad (años)	≤60	>60		Alto (C)	4-5
<b>Goasguen</b>					
Hemoglobina (g/dL)	>10	≤10		Bajo	0
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	>100	≤100		Intermedio	1-2
Blastos en MO (%)	<5	≥5		Alto	3
<b>Düsseldorf</b>					
Blastos en MO (%)	<5	≥5		Bajo (A)	0
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	>100	≤100		Intermedio (B)	1-2
Hemoglobina (g/dL)	>9	≤9		Alto (C)	3-4
LDH (U/L)	≤200	>200			

TABLA 2. Principales índices pronósticos para pacientes con SMD que emplean el cariotipo

	PUNTOS					Grupo de riesgo	Puntuación
	0	0.5	1	1.5	2		
<b>Lille♦</b>							
Blastos en MO (%)	<5		5-10		11-30	Bajo	0
Cariotipo (*)	Bueno		Pobre			Intermedio	1 ó 2
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	>75		<75			IntermedioAlto	3 ó 4
<b>Internacional (IPPS)</b>							
Blastos en MO (%)	<5	5-10		11-20	21-30	Bajo	0
Cariotipo (**)	Bueno	Intermedio	Pobre			Intermedio 1	0,5-1
Citopenias (***)	0 ó 1	2 ó 3				Intermedio 2	1-2
						Alto	2,5-3,5

MO: médula ósea

♦ Para riesgo leucémico sólo se consideran blastos en MO

(\*) Bueno: Normal, anomalías aisladas. Pobre: Compleja (≥ 2) anomalías.

(\*\*) Bueno: normal, del(5q) aislada, del(20q) aislada, -Y aislada; Intermedio: +8, dos anomalías, otras anomalías aisladas;

Pobre: anomalías muy complejas (>2), anomalías del cromosoma 7.

(\*\*\*) Citopenias: hemoglobina <10 g/dL, plaquetas <100x10<sup>9</sup>/L, neutrófilos <1,8x10<sup>9</sup>/L.

yen entre las de pronóstico intermedio, debido a que su escasa incidencia no ha permitido analizarlas separadamente, podrían ser reclasificadas en el futuro al grupo de buen o mal pronóstico.

## TRATAMIENTO

### Tratamiento de soporte

El tratamiento de soporte sigue siendo el único tratamiento posible en un gran número de pacientes.

Las transfusiones de hematíes deben indicarse teniendo en cuenta la intensidad y tolerancia del síndrome anémico. El uso de deferroxamina subcutánea reduce la sobrecarga de hierro y parece disminuir las necesidades transfusionales pero, por su costo e incomodidad de administración, debe limitarse a pacientes jóvenes de bajo riesgo. La transfusión de plaquetas se debe restringir al sangrado activo y a los casos con trombocitopenia grave (<10x10<sup>9</sup> plaquetas/L) en presencia de riesgo de sangrado. Como en otros pacientes neutropénicos, la infección debe ser manejada precoz y enérgicamente.

### Factores de crecimiento hematopoyético (FCH) y otras citocinas

El objetivo fundamental del empleo de FCH en los SMD es reducir las citopenias. Los cuatro FCH más usados han sido G-CSF, GM-CSF, eritropoyetina e IL-3. Hasta la fecha, no se ha demostrado un beneficio en la supervivencia o en la calidad de vida de los pacientes.

### Quimioterapia antileucémica

#### *Monoquimioterapia*

Diversos fármacos citotóxicos, especialmente citarabina, han sido evaluados, generalmente a dosis bajas, en un intento de reducir la morbilidad y, en algún caso, para inducir diferenciación celular. La monoquimioterapia no ha mostrado un efecto beneficioso en la supervivencia de los pacientes con SMD o LMA secundaria a SMD, con una tasa de respuesta cercana al 30% y una duración de la respuesta inferior al año, por lo que su papel en la estrategia global de los SMD es marginal.

#### *Poliquimioterapia estándar tipo LMA*

La erradicación del clon mielodisplásico y restauración de la hematopoyesis policlonal autóloga normal es factible con quimioterapia intensiva, similar a la empleada en LMA. Sin embargo, la quimioterapia intensiva, especialmente cuando se tiene en cuenta la avanzada edad de la mayoría de los pacientes con SMD, produce una sustancial morbilidad y mortalidad, por lo que debe reservarse para los pacientes de alto riesgo en condiciones de tolerarla. Las combinaciones más comúnmente empleadas han sido con antraciclina (daunorrubicina o idarrubicina) o mitoxantrone y citarabina a dosis convencionales o altas, con la adición ocasional de tioguanina. Recientemente, se está empleando fludarabina y citarabina con/sin idarrubicina. La superioridad de los regímenes de quimioterapia más modernos no ha sido demostrada en estudios aleatorizados, pero en un meta-análisis reciente la tasa de RC fue algo mayor en series publicadas después de 1990 (58% versus 54%), a pesar de que los pacientes de las series más recientes tenían una edad mediana 10 años superior. El uso de G-CSF ó GM-CSF, simultáneamente o tras la quimioterapia, es cada vez más común. Algunos datos preliminares sugieren la existencia de un cierto beneficio.

Aún con el mismo tratamiento, se asume que la tasa de RC en los SMD es inferior a la obtenida en las LMA *de novo*. Ello es, sobre todo, debido a la mayor incidencia de anomalías citogenéticas de mal pronóstico. De hecho, los pacientes con AREB y

AREBT tienen el mismo pronóstico que pacientes con LMA con anormalidades cromosómicas similares. Otras potenciales causas son la mayor edad mediana de los pacientes con SMD en comparación con LMA *de novo*, la más frecuente expresión del fenotipo MDR y, en algunas series, la mayor duración de la aplasia post-quimioterapia. En la mayoría de series de SMD de alto riesgo es excepcional una tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) superior al 10% a los 4 años. Sin embargo, en una serie amplia de pacientes tratados con quimioterapia de inducción tipo LMA (la mayoría con el régimen TAD) y quimioterapia post-remisión intensiva, el grupo de Düsseldorf ha obtenido una SLE del 25% a los 5 años.

En pacientes con SMD tratados después de la transformación a LMA, las combinaciones quimioterápicas parecen menos eficaces que en las LMA *de novo* o en los SMD tratados en fases más iniciales. En estos casos, también parece haber una mayor tasa de RC en series publicadas después de 1990 (48% versus 38%).

Los factores que influyen favorablemente sobre la respuesta a la quimioterapia intensiva tipo LMA en pacientes con SMD son: menor edad, AREBT, corto intervalo entre diagnóstico y tratamiento, presencia de bastones de Auer y cariotipo normal o favorable. La combinación de AREBT y menor edad o AREBT y cariotipo normal definen un subgrupo de pronóstico particularmente favorable, con tasa de RC superior al 80%. El cariotipo es el indicador pronóstico más poderoso de SLE.

#### *Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico*

El TPH es el tratamiento de elección para SMD de alto riesgo y LMA secundaria a SMD.

#### *TPH de hermano HLA-idéntico*

El TMO de hermano HLA-idéntico solo es aplicable en el 10% de los casos. Se estima que la SLE, riesgo de recaída (RR) y mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) de hermano HLA-idéntico en pacientes trasplantados en la fase de SMD es 30-40%, 20-30% y 35-45% a los 3-4 años, respectivamente. El exceso de blastos en médula ósea afecta adversamente tanto al RR (casi nulo en AR y superior al 50% a los 4 años en AREB y AREBT) como a la SLE (>50% a los 4 años en SMD sin exceso de blastos y 25% en >5% blastos medulares). Los pacientes más jóvenes presentan una SLE más prolongada debido a menor MRT y menor RR. La presencia de anomalías cromosómicas, categorizadas según el Índice Pronóstico Internacional, tiene un efecto peyorativo en el RR y SLE.

### TPH de donantes no emparentados (TPH-DNE)

La experiencia en 312 pacientes con SMD que han recibido un TMO-DNE del National Marrow Donor Program muestra una SLE, RR y MRT a los 2 años del 29%, 23% y 62% respectivamente. La SLE se relaciona con el estadio de la enfermedad (mayor en AR y AREB que en AREBT y LMA secundaria a SMD), edad del receptor y donante (mayor sí menor) y compatibilidad HLA (mayor sí HLA-idéntico).

### TPH autólogo

Se ha demostrado la existencia de policlonalidad en células progenitoras de sangre periférica recolectadas por citaféresis tras quimioterapia. Asimismo, el TPH autólogo es factible en cerca del 60% de los pacientes con SMD. La experiencia preliminar del EBMT en pacientes en RC1 tras quimioterapia tipo LMA mostró una supervivencia, SLE y RR a los 2 años del 39%, 34% y 64% respectivamente, con una MRT inferior al 10%.

### Tratamientos innovadores

Se ha comenzado a explorar el potencial terapéutico de algunos agentes que actúan sobre la diferenciación celular y la apoptosis.

#### *Pentoxifilina, ciprofloxacino y dexametasona*

Estos agentes reducen los niveles o interrumpen los sistemas de activación de apoptosis inducida por citocinas como TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  e IL-1 $\beta$ , lo que ha conducido a evaluar su eficacia en diversos ensayos clínicos. Hasta la fecha los resultados son contradictorios.

#### *Amifostina*

Amifostina es un aminotiol que actúa como citoprotector frente a radiaciones ionizantes y agentes antineoplásicos. Es un potente estimulador de la hematopoyesis e inhibe la respuesta a señales de apoptosis. En un estudio fase I/II incluyendo 18 pacientes. La dosis biológica óptima fue 200 mg/m<sup>2</sup> IV 3 veces/semana durante 3 semanas con 2 semanas de descanso antes de administrar un ciclo idéntico al anterior. En 15 pacientes (84%) se observó respuesta de una o más líneas hematopoyéticas. Catorce (78%) tuvieron un aumento igual o superior al 50% de la cifra de neutrófilos y en nueve de 12 (75%) con neutropenia (<1x10<sup>9</sup> PMN/L) que desapareció durante el tratamiento. Se experimentó un aumento apreciable de plaquetas en seis de 14 (43%) con trombopenia y en cinco de 15 (33%) con requerimientos transfusionales de hemáties se observó una reducción mayor al 50% de las transfusiones. Diferentes estudios en marcha están tratando de confirmar estos resultados.

### Tratamiento inmunosupresor

El papel de ciertas células efectoras inmunes como mediadoras de citocinas hematopoyéticas inhibitorias y el solapamiento de la aplasia medular y los SMD hipoplásicos han sido la base del empleo de tratamientos inmunosupresores en los SMD. Recientemente se han comunicado los resultados de ATG (40 mg/kg/d x 4 dosis) en 60 pacientes con SMD dependientes de transfusiones y con médula ósea normo o hiper celular. Las respuestas fueron más frecuentes en AR (66%), cariotipo normal (66%) y mayor hipocelularidad (48%). También, en un estudio piloto de 17 pacientes con SMD tratados con ciclosporina, 14 (82%) presentaron respuesta hematológica, cuatro (23%) con respuesta trilineal, y en 11 casos (83%) se consiguió independencia trasfusional. En todos los casos que respondieron, el efecto se mantenía a los 5 y 30 meses. Estos esperanzadores resultados requieren confirmación.

#### *Fenilbutirato*

El fenilbutirato sódico es un ácido graso aromático de cadena corta con gran poder diferenciador *in vitro*, cuyo mecanismo de acción no está bien definido. En un ensayo fase I pacientes con SMD o LMA no mieloproliferativa recibieron dos cursos de fenilbutirato administrado en infusión endovenosa de 7 días cada 28. La dosis limitante, por neurotoxicidad, fue 440 mg/kg/día y la recomendada para fase II fue 375 mg/kg/día, con la que se consiguen niveles 3-6 veces menores de los empleados *in vitro*. De 27 pacientes tratados, 17 (63%) experimentaron un aumento de PMN, 3 un aumento de plaquetas y en 3 con LMA desaparecieron los blastos de sangre. Estudios fase II en marcha tratan de evaluar otros esquemas alternativos.

#### *5-azacitidina*

Este análogo de la pirimidina inhibe *in vitro* la metilación del ADN, que parece estar implicada en la transformación leucémica de los SMD. En un reciente ensayo clínico del CALGB, 191 pacientes fueron aleatorizados a recibir 5-azacitidina (75 mg/m<sup>2</sup>/d x 7 días cada mes) o placebo. La tasa de RC (66% vs 7%), tiempo a evolución a LMA o muerte (22 vs 12 meses) y calidad de vida fueron significativamente mejores en los pacientes que recibieron 5-azacitidina. La mayor frecuencia de mielosupresión y transfusiones indica que este fármaco actúa en parte por supresión clonal.

### ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO EN LOS SMD

El tratamiento del SMD debe basarse en el pronóstico individual, edad y estado funcional. El pro-

místico debe establecerse de acuerdo con un índice pronóstico de reconocida solvencia, como el Índice Pronóstico Internacional o Índice Pronóstico Español, y no mediante la clasificación FAB. El tratamiento de los SMD debe considerarse investigacional, por lo que los pacientes deben ser incluidos en ensayos clínicos cuidadosamente diseñados.

### Pacientes de alto riesgo

Lo componen los pacientes pertenecientes al grupo intermedio-2 o alto riesgo definidos por el Índice Pronóstico Internacional o con más de 2 puntos del Índice Pronóstico Español, así como los pacientes con LMA secundaria a SMD. Si no hay contraindicación, en estos pacientes el objetivo del tratamiento debe ser erradicador. En SMD de alto riesgo con edad inferior a 60 años debería realizarse un tipificación HLA y, si existe un donante apropiado, debería realizarse un TPH alogénico sin demora. Si el paciente tiene menos de 45 años y no existe un donante familiar compatible, debería comenzarse una búsqueda de DNE. Mientras se espera un donante adecuado, el paciente debería recibir quimioterapia de inducción antileucémica estándar, probablemente asociando G-CSF ó GM-CSF. Si se encuentra un donante, el TPH de DNE parece la mejor opción disponible. Si no aparece o si el paciente tiene más de 45 años debería continuar con un tratamiento de terapia intensiva post-remisión tipo LMA, bien sea con quimioterapia sólo o con un TPH autólogo, si la colecta de progenitores es adecuada.

El tratamiento de primera línea en la LMA secundaria a SMD debe incluir algún tipo de TPH. Continua sin dilucidarse si es mejor proceder directamente al trasplante o tras administrar quimioterapia antileucémica estándar en pacientes con donante. Los pacientes con posibilidades de responder a la quimioterapia (cariotipo normal, jóvenes, presencia de bastones de Auer o AREBT como diagnóstico inicial) serían potenciales candidatos para citorreducción previa al trasplante. La inducción con quimioterapia tipo LMA será necesaria en pacientes sin donante familiar compatible. En pacientes de menos de 45 años y sin donante familiar es recomendable iniciar una búsqueda de DNE. Tras alcanzar la RC, y si no se dispone de donante apropiado, debería intentarse un TPH autólogo.

Los pacientes de alto riesgo en que se desestime el tratamiento intensivo, por edad muy avanzada o mal estado funcional, pueden ser subsidiarios de alguna nueva modalidad terapéutica que carezca de toxicidad significativa.

### Pacientes de bajo riesgo

Son los clasificados como grupo intermedio-1 o de bajo riesgo definidos por el Índice Pronóstico Internacional, o con menos de tres puntos del Índice Pronóstico Español. En estos parece razonable seguir las mismas recomendaciones que en los pacientes de alto riesgo que no toleren un tratamiento erradicador o plantear una actitud vigilante a la espera de la progresión.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Appelbaum FR, Anderson J. Allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: outcomes analysis according to IPSS score. *Leukemia* 1998; 12 (Suppl 1): S25-S29.
2. Anderson JE, Anasetti C, Appelbaum FR, et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplasia (MDS) and MDS-related acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1996; 93: 59-67.
3. Anderson JE, Gooley TA, Schoch G, et al. Stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia: evaluation of transplantation as initial therapy or following induction chemotherapy. *Blood* 1997; 89: 2578-2585.
4. Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, et al. Bone marrow transplantation for patients with myelodysplasia. Pretreatment variables and outcome. *Ann Intern Med* 1990; 112: 590-597.
5. Aul C, Runde V, Germing U, et al. Aggressive chemotherapy in MDS: the Düsseldorf experience. *Leuk Res* 1997; 21 (supl 1): 45 (abstract).
6. De Witte T, Van Biezen A, Hermans J, et al. Autologous bone marrow transplantation for patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia following MDS. *Blood* 1997; 90: 3853-3857.
7. Estey E, Thall P, Beran M, Kantarjian H, Pierce S, Keating M. Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation or acute myeloid leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy. *Blood* 1997; 90: 2969-2977.
8. Ganser A, Hoelzer D. Clinical use of hematopoietic growth factors in the myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1996; 33: 186-195.
9. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-2088.
10. List A, Brasfield F, Heaton R, et al. Stimulation of hematopoiesis by amifostine in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 1997; 90: 3364-3369.
11. Mollidrem JJ, Caples M, Mavroudis D, Plante M, Young NS, Barré A. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1997; 99: 699-705.
12. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, 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.
13. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T. Etiopathogeny, prognosis and therapy of myelodysplastic syndromes. *Hematol Cell Ther* 1997; 39: 277-294.
14. Sanz GF, Sanz MA, Greenberg PL. Prognostic factors and scoring systems in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*

- 1998; 83: 358-376.
15. Greenberg P, Sanz GF, Sanz MA. Prognostic scoring systems for risk assessment in myelodysplastic syndromes. *Forum* 1999; 9:17-34.
  16. Sanz GF, Sanz MA. Intensive chemotherapy in myelodysplastic syndromes. *Forum* 1999; 9:63-74.
  17. List AF. Pharmacological differentiation and anti-apoptotic therapy in myelodysplastic syndromes. *Forum* 1999; 9:35-48.
  18. Cazzola M. Hematopoietic growth factors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Forum* 1999; 9:49-62.
  19. De Witte T. Stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes. *Forum* 1999; 9:75-86.