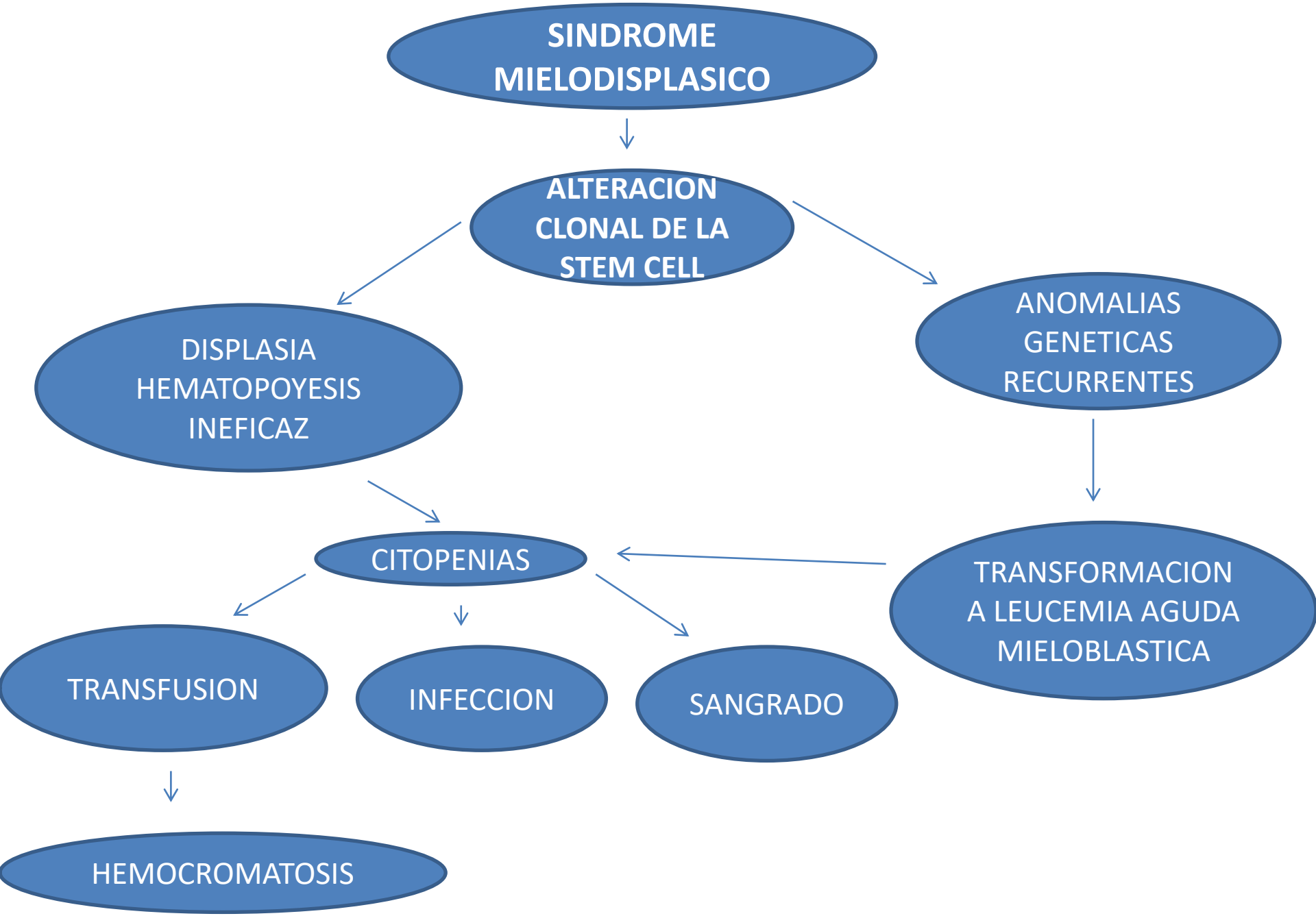
SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

CLASIFICACION DE LAS NEOPLASIAS MIELOIDES (OMS 2016)

1. Neoplasias mieloproliferativas
2. Mastocitosis
3. Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y reordenamiento genético.
4. Neoplasias mieloides/mieloproliferativas.
5. **Síndromes mielodisplásicos**.
6. Neoplasias mieloides con predisposición en linea germinal.
7. Leucemias agudas mieloblásticas.
8. Neoplasia de células dendriticas blásticas plasmocitoides.
9. Leucemias agudas de linea ambigua.

SINDROME MIELODISPLASICO
DEFINICION DE LA OMS 2017

The myelodysplastic syndromes (MOS)
are a group of clonal haematopoietic
stem cell diseases characterized by cytopenia,
dysplasia in one or more of the
major myeloid lineages, ineffective haematopoiesis,
recurrent genetic abnormalities
and increased risk of developing
acute myeloid leukaemia


SINDROME MIELODISPLASICO
ALTERACION CLONAL DE LA STEM CELL
DISPLASIA HEMATOPOYESIS INEFICAZ
ANOMALIAS GENETICAS RECURRENTES
CITOPENIAS
TRANSFORMACION A LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA
TRANSFUSION
INFECCION
SANGRADO
HEMOCROMATOSIS

INCIDENCIA DE SMD

Incidencia según la OMS:

-3-5 casos/100.000 habitantes/año.

Nuestra área:

Media anual de los últimos 10 años: 15 casos/año.

Sobre un área de 360.000 habitantes:

-4,1 casos/100.000 habitantes/año.

INCIDENCIA DE SMD

Registro de SMD y SMD/SMP en nuestro centro: 590 casos.

SMD 430.

Registro nacional de SMD: 15.600 casos.

Edad al diagnóstico: mediana 76 años.

-42 pacientes < 60 años

-144 pacientes ≥ 80 años.

Pacientes actualmente en seguimiento ≈ 100.

FUNDAMENTO DEL DIAGNOSTICO DE SMD

DEFINITIVOS:

-CITOPENIAS

-CITOMORFOLOGIA

-CITOGENETICA

ORIENTATIVOS:

-CITOMETRIA DE FLUJO

-BIOLOGIA MOLECULAR

DEFINICION DE CITOPENIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SMD SEGÚN LA OMS

Cifra de hemoglobina	< 100 g/l (< 10 g/dl)
Cifra de neutrófilos	< 1,8 x 10^9/l (< 1.800/µl)
Cifra de plaquetas	< 100 x 10^9/l (< 100.000/µl)

FUNDAMENTO DEL DIAGNOSTICO DE SMD

CITOMORFOLOGIA:

-Displasia en al menos el 10% de los elementos de una línea hematopoyética.

Displasia≠ SMD

Subjetividad: gran variabilidad entre observadores.

Presencia de sideroblastos anillados (T.Perls).

-Presencia de blastos en sangre periférica (>1%) o médula ósea (≥ 5%)

FUNDAMENTO DEL DIAGNOSTICO DE SMD: CITOGENÉTICA

Alteraciones cromosómicas concluyentes para el diagnóstico de SMD.

Chromosomal abnormality	Frequency	
	MDS overall	Therapy-related MDS
Unbalanced		
Gain of chromosome 8[a]	10%	
Loss of chromosome 7 or del(7q)	10%	50%
del(5q)	10%	40%
del(20q)[a]	5–8%	
Loss of Y chromosome[a]	5%	
Isochromosome 17q or t(17p)	3–5%	25–30%
Loss of chromosome 13 or del(13q)	3%	
del(11q)	3%	
del(12p) or t(12p)	3%	
del(9q)	1–2%	
idic(X)(q13)	1–2%	

Balanced		
t(11;16)(q23.3;p13.3)		3%
t(3;21)(q26.2;q22.1)		2%
t(1;3)(p36.3;q21.2)	1%	
t(2;11)(p21;q23.3)	1%	
inv(3)(q21.3q26.2) / t(3;3)(q21.3;q26.2)	1%	
t(6;9)(p23;q34.1)	1%	

ALTERACIONES CITOGENÉTICAS EN SMD

Alteraciones más frecuentes	del(5q), del(7q), +8	30%
Alteraciones menos frecuentes	del(20), inv(17), del(17p), del(12p), del(13q), del (Y), +21 Tres o más alteraciones	10%

Cariotipo normal: 40%
Cariotipo no disponible: 31%

IMPACTO PRONÓSTICO DE LAS ALTERACIONES CITOGENÉTICAS EN SMD

Subgrupo pronóstico	Anomalías citogenéticas
Muy bueno	-Y, del(11q) aisladas
Bueno	Normal, del(5q), del(12p) y del(20q) aisladas. Anomalías dobles que incluyan del(5q)
Intermedio	del(7q), +8, +19, i(17q) aislada. Cualquier otra anomalía única o doble independiente
Malo	-7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas. Anomalías dobles que incluyen -7/del(7q). Anomalías complejas con tres anomalías
Muy malo	Anomalías complejas con más de tres anomalías

FUNDAMENTO DEL DIAGNOSTICO DE SMD: CITOMETRIA DE FLUJO

-No es una técnica concluyente para el diagnóstico de SMD.

-La detección de alteraciones aberrantes con expresión de antígenos en periodos no acordes con la fase de maduración en la que se encuentran las células.

-Permite caracterizar la linea celular a la que pertenece la población blástica.

FUNDAMENTO DEL DIAGNOSTICO DE SMD: BIOLOGIA MOLECULAR

-Mutaciones genéticas detectadas por secuenciación (NGS).

Gene mutated	Pathway	Frequency	Prognostic impact
SF3B1 [a]	RNA splicing	20–30%	Favourable
TET2 [a]	DNA methylation	20–30%	See footnote [b]
ASXL1 [a]	Histone modification	15–20%	Adverse
SRSF2 [a]	RNA splicing	~15%	Adverse
DNMT3A [a]	DNA methylation	~10%	Adverse
RUNX1	Transcription factor	~10%	Adverse
U2AF1 [a]	RNA splicing	5–10%	Adverse
TP53 [a]	Tumour suppressor	5–10%	Adverse
EZH2	Histone modification	5–10%	Adverse
ZRSR2	RNA splicing	5–10%	See footnote [b]
STAG2	Cohesin complex	5–7%	Adverse
IDH1/IDH2	DNA methylation	~5%	See footnote [b]
CBL [a]	Signalling	~5%	Adverse
NRAS	Transcription factor	~5%	Adverse
BCOR [a]	Transcription factor	~5%	Adverse

GENES MUTADOS CON MAYOR FRECUENCIA EN LOS SMD

-Relacionados con el remodelado (splicing) del ARN:

-**SF3B1** y SRF2

-Implicados en la metilación del ADN

-**TET2**, DNMT3A

-Implicados en la modificación de las histonas:

-**ASXL1**

-Intervienen en la regulación de la transcripción del ADN a ARN:

-RUNX1 y TP53.

Son caracteristicas pero no permiten concluir el diagnóstico de SMD.
Se observan en pacientes sin hemopatías (CHIP).

HEMATOPOYESIS CLONAL DE POTENCIAL INDETERMINADO (CHIP)

Detección de mutaciones somáticas por secuenciación genética (NGS) con una frecuencia alelíca≥ 2% en personas sin citopenias ni displasia.

Incrementa en 10 veces el riesgo de presentar una hemopatía maligna: 0,5-1% anual (SMD o LMA).

Incremento del riesgo de mortalidad con respecto a la población general no justificado únicamente por el incremento en el riesgo de transformación a LMA o SMD

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

N Engl J Med 2014;371:2488-98.

ORIGINAL ARTICLE

Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes

Siddhartha Jaiswal, M.D., Ph.D., Pierre Fontanillas, Ph.D., Jason Flannick, Ph.D.,

We analyzed whole-exome sequencing data from DNA in the peripheral-blood cells of 17,182 persons who were unselected for hematologic phenotypes. We looked for

Detectable somatic mutations were rare in persons younger than 40 years of age but rose appreciably in frequency with age. Among persons 70 to 79 years of age, 80 to 89 years of age, and 90 to 108 years of age, these clonal mutations were observed in 9.5% (219 of 2300 persons), 11.7% (37 of 317), and 18.4% (19 of 103), respectively. The majority of the variants occurred in three genes: *DNMT3A*, *TET2*, and *ASXL1*. The presence of a somatic mutation was associated with an increase in the risk of hematologic cancer (hazard ratio, 11.1; 95% confidence interval [CI], 3.9 to 32.6), an increase in all-cause mortality (hazard ratio, 1.4; 95% CI, 1.1 to 1.8), and increases in the risks of incident coronary heart disease (hazard ratio, 2.0; 95% CI, 1.2 to 3.4) and ischemic stroke (hazard ratio, 2.6; 95% CI, 1.4 to 4.8).

HEMATOPOYESIS CLONAL DE POTENCIAL INDETERMINADO (CHIP) Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

En un estudio posterior se confirma que la presencia de CHIP dobla el riesgo de infarto de miocardio
N Engl J Med 2017; 377: 111-121.

Se ha observado un incremento en la mortalidad cardiovacular en SMD
Bruner et al. Blood Adv 2017; 1: 2032-40.

Pronóstico especialmente adverso en pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico portadores de CHIP.
Dorsheismer. JAMA Cardiol 2019; 4:25-33.

(CHIP) Y RIESGO CARDIOVASCULAR: MECANISMO.

-Arteriosclerosis mediada en gran medida por monocitos, macrófagos y neutrófilos.

-En dos estudios con ratones sometidos a TMO la inactivacion de TET2 acelera la arteriosclerosis.

-Mutaciones en JAK2 en pacientes con CHIP (sin hemopatía) incrementa 12 veces el riesgo de trombosis.

-Mutaciones en TET2 y DNMT3 motivan la producción de citoquinas inflamatorias y pueden jugar un papel importante en enfermedades asociadas a fenomenos inflamatorios en pacientes de edad avanzada.

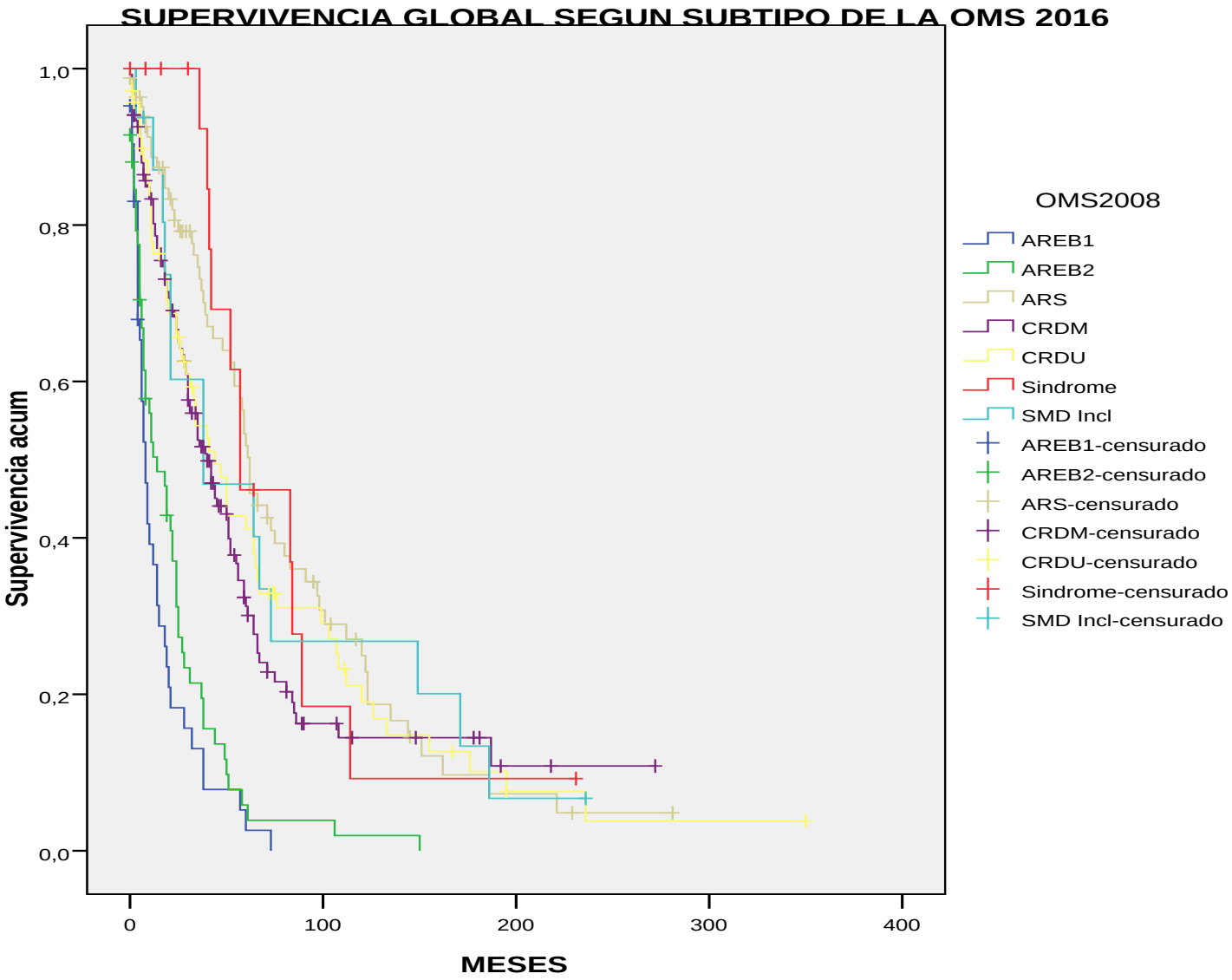
-Es probable que en el futuro la secuenciación genética juegue un papel importante en cardiología y reumatología.

Tabla I. Clasificación de los síndromes mielodisplásicos (Organización Mundial de la Salud, 2016)					
Descripción	**Líneas displásicas**	**Citopenias[1]**	**% de SA entre los eritroblastos**	**Blastos % (MO/SP)**	**Citogenética**
SMD con displasia unilínea (SMD-DUL)	1	1 o 2	< 15 %/< 5 %[2]	< 5/< 1, no bastones de Auer	Cualquiera[4]
SMD con displasia multilínea (SMD-DML)	2-3	1-3	< 15 %/< 5 %[2]	< 5/< 1, no bastones de Auer	Cualquiera[4]
SMD con sideroblastos en anillo (SMD-SA)					
SMD-SA-DUL	1	1 o 2	≥ 15 %/≥ 5 %[2]	< 5/< 1, no bastones de Auer	Cualquiera[4]
SMD-SA-DML	2-3	1-3	≥ 15 %/≥ 5 %[2]	< 5/< 1, no bastones de Auer	Cualquiera[4]
SMD con deleción 5q aislada	1-3	1-2	Ausencia o aislados	< 5/< 1, no bastones de Auer	Del(5q) aislada o con una adicional
SMD con exceso de blastos (SMD-EB)					
SMD-EB-1	0-3	1-3	Ausencia o aislados	5-9/2-4, no bastones de Auer	Cualquiera
SMD-EB-2	0-3	1-3		10-19/5-19 o bastones de Auer	Cualquiera
SMD inclasificable (SMD-I)					
Con 1% de blastos en SP	1-3	1-3	Ausencia o aislados	< 5/= 1, no bastones de Auer	Cualquiera
Con DUL + pancitopenia	1	3	Ausencia o aislados	< 5/< 1, no bastones de Auer	Cualquiera
Con alteraciones citogenéticas	0	1-3	< 15 %[3]	< 5/< 1, no bastones de Auer	Anomalías específicas de SMD

DISTRIBUCION SEGÚN LA OMS 2016.

HGUV : 430 pacientes

Subtipo	Frecuencia (%)	Mediana Sup (meses)
EB1	9,9	8
EB2	13,8	14
Sider. Anillados	19,5	62
D Multilinea	32,4	40
D Unilinea	16,7	44
Sindrome 5 q-	4,0	57
Inclasificables	3,8	38


SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGUN SUBTIPO DE LA OMS 2016
Supervivencia acum
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0
100
200
300
400
MESES
OMS2008
AREB1
AREB2
ARS
CRDM
CRDU
Sindrome
SMD Incl
AREB1-censurado
AREB2-censurado
ARS-censurado
CRDM-censurado
CRDU-censurado
Sindrome-censurado
SMD Incl-censurado

INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL REVISADO (IPSS-R)

BLOOD, 20 SEPTEMBER 2012 • VOLUME 120, NUMBER 12

	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cariotipo*	Muy bueno	-	Bueno	-	Inter-medio	Malo	Muy malo
Blastos en médula ósea	≤ 2 %	-	> 2-< 5 %	-	5-10 %	> 10 %	-
Hemoglobina (g/dL)	≥ 10	-	8- < 10	< 8	-	-	-
Plaquetas ($\times 10^9$/l)	≥ 100	50-< 100	< 50	-	-	-	-
Neutrófilos ($\times 10^9$/l)	≥ 0,8	< 0,8	-	-	-	-	-

*Cariotipo: muy bueno: -Y, del(11q); bueno: normal, del(5q), del(12p), del(20q), dobles alteraciones que incluyan del(5q); intermedio: del(7q), +8, +9, +19, i(17q), cualquier otra alteración única o doble; malo: -7, inv3/t(3q)/del(3q), alteración doble que incluya -7/del(7q), cariotipo complejo con tres alteraciones; muy malo: cariotipo complejo con más de tres alteraciones.

Modificado de Greenberg et al. Blood. 2012.

APLICACIÓN DEL IPSS-R

IPSS-R Risk Category (% IPSS-R pop.)	Overall Score	Median Survival (y) in the Absence of Therapy	25% AML Progression (y) in the Absence of Therapy
VERY LOW (19)	≤1.5	8.8	Not reached
LOW (38)	>1.5-≤3.0	5.3	10.8
INT[3] (20)	>3.0-≤4.5	3	3.2
HIGH (13)	>4.5-≤6.0	1.6	1.4
VERY HIGH (10)	>6.0	0.8	0.7

BLOOD, 20 SEPTEMBER 2012 • VOLUME 120, NUMBER 12

Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes

Peter L. Greenberg,[1] Heinz Tuechler,[2] Julie Schanz,[3] Guillermo Sanz,[4] Guillermo Garcia-Manero,[5] Francesc Solé,[6] John M. Bennett,[7] David Bowen,[8] Pierre Fenaux,[9] Francois Dreyfus,[10] Hagop Kantarjian,[5] Andrea Kuendgen,[11] Alessandro Levis,[12] Luca Malcovati,[13] Mario Cazzola,[13] Jaroslav Cermak,[14] Christa Fonatsch,[15] Michelle M. Le Beau,[16] Marilyn L. Slovak,[17] Otto Krieger,[18] Michael Luebbert,[19] Jaroslaw Maciejewski,[20] Silvia M. M. Magalhaes,[21] Yasushi Miyazaki,[22] Michael Pfeilstöcker,[2] Mikkael Sekeres,[20] Wolfgang R. Sperr,[15] Reinhard Stauder,[23] Sudhir Tauro,[24] Peter Valent,[15] Teresa Vallespi,[25] Arjan A. van de Loosdrecht,[26] Ulrich Germing,[11] and Detlef Haase[3]

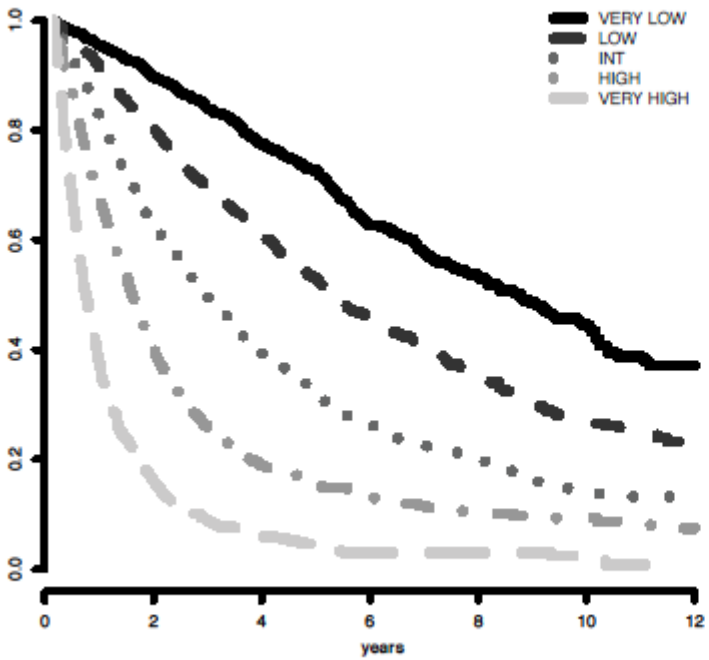


Figure 3. Survival based on IPSS-R prognostic risk-based categories. Survival

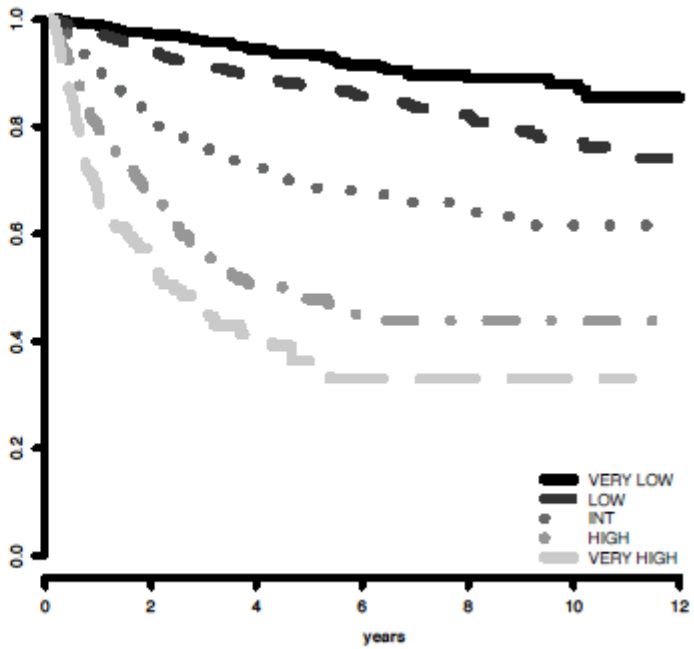
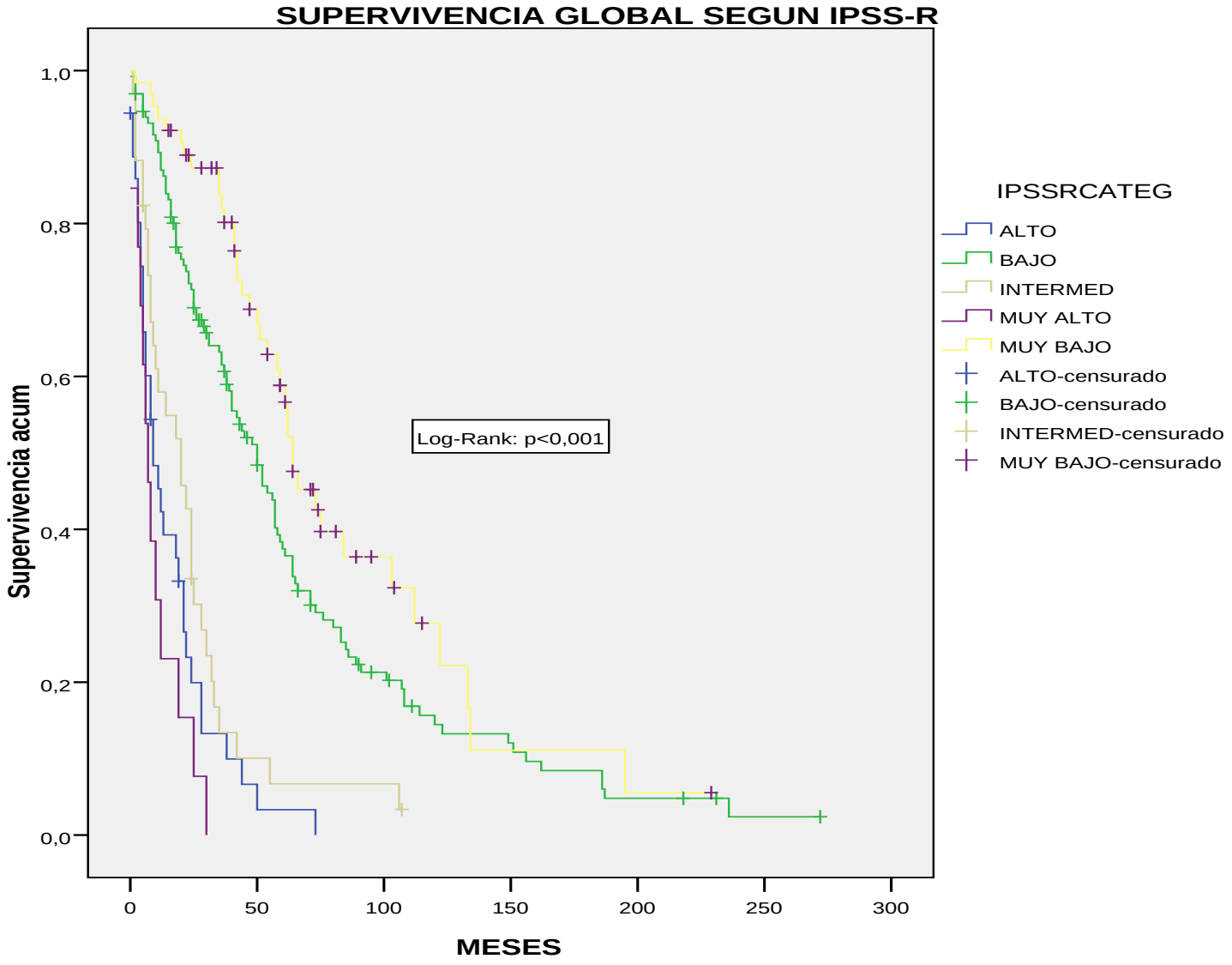


Figure 4. AML evolution based on IPSS-R prognostic risk-based categories.

APLICACIÓN DEL IPSS-R: PACIENTES HGUV

	Score	Distribucion pacientes	Mediana Sup (meses)	Prob Sup 2 y 5 años
Muy bajo	(0-1,5)	65	64	87% - 58%
Bajo	(2-3)	132	50	71% - 37%
Intermedio	(3,5-4,5)	34	20	34% - 6%
Alto	(5-6)	37	9	20% - 3%
Muy Alto	(> 6)	13	7	15% - 0
No aplicable		164		


SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGUN IPSS-R
Supervivencia acum
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0
50
100
150
200
250
300
MESES
Log-Rank: p<0,001
IPSSRCATEG
ALTO
BAJO
INTERMED
MUY ALTO
MUY BAJO
ALTO-censurado
BAJO-censurado
INTERMED-censurado
MUY BAJO-censurado

TRATAMIENTO DE LOS SINDROMES MIELODISPLASICOS

SMD DE BAJO RIESGO:
MEJORIA DE LAS CITOPENIA Y CONTROL DE SUS COMPLICACIONES.

SMD DE RIESGO INTERMEDIO, ALTO Y MUY ALTO:
MODIFICAR LA HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN PACIENTES CON SMD

Es el problema mas frecuente en pacientes con SMD, especialmente en los de bajo grado.

-Hb al diagnóstico < 9 g/dL: 30% de los pacientes

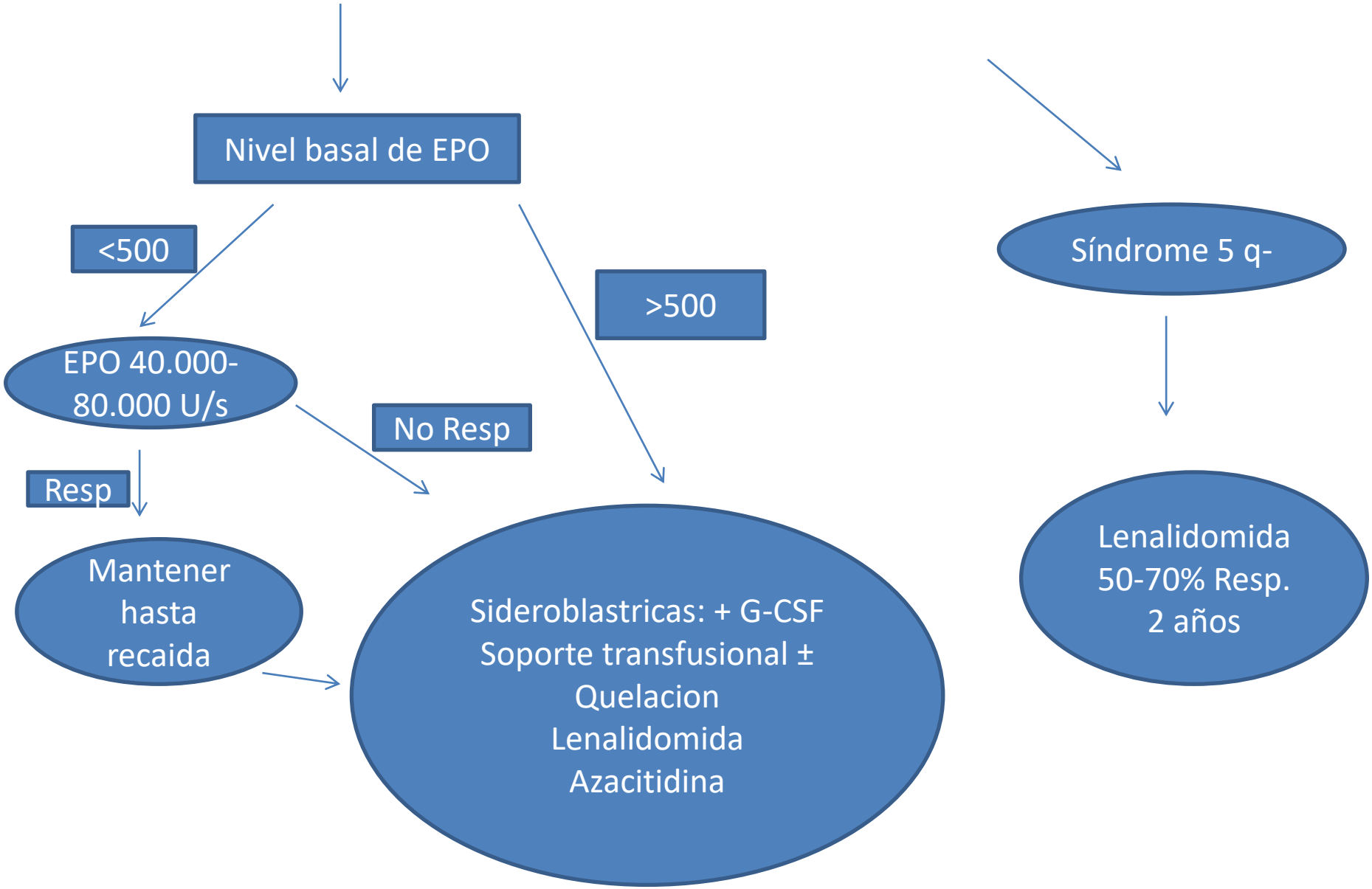
-68% requieren transfusión durante el curso evolutivo

-32% requieren ≥ 20 C. Hematies.

-26 pacientes (6%) requieren > 100 C. Hematies.

-Podium:	-Oro:	412	(98 meses)
	-Plata:	343	(144 meses)
	-Bronce:	307	(123 meses)

TRATAMIENTO DE SMD DE BAJO RIESGO



MODELO PREDICTIVO DE RESPUESTA A EPO

	0 puntos	1 punto
Necesidades transfusionales	< 2 CH/mes	≥ 2 CH/mes
EPO sérica	< 500 UI/L	≥ 500 UI/L
Puntuación	**Respuesta**	**Duración de la respuesta**
0 puntos (bueno)	74%	24 meses (3-116+)
1 punto (intermedio)	23%	23 meses (4-93)
2 puntos (malo)	7%	3 meses

TRATAMIENTO DE SMD DE BAJO RIESGO. OTRAS OPCIONES DE SOPORTE

Tratamiento quelante: candidatos:

-Tras mas de 20 CH o ferritina > 1000

-Expectativas de supervivencia prolongada o TPH.

Deferasirox: dudoso beneficio sobre supervivencia global.

Tratamiento inmunosupresor: candidatos:

Edad < 60 años

Médula hipocelular

HLA DR-15.

Gammaglobulina antitimocitica+Ciclosporina: Resp 30%

TRATAMIENTO DE SMD DE BAJO RIESGO
TRATAMIENTO DE LA TROMBOPENIA

-Baja frecuencia de trombopenia al diagnóstico:

-< 20.000/µL: 20 pacientes (4,5%)

-<50.000/µL: 87 pacientes (19,5%)

-Análogos del receptor de la trombopoietina:

-Romiplostin y Eltrombopag

-Respuesta en cerca del 50%

-Incremento en el % de blastos, reversible.

-Reservar para casos puntuales.

-Soporte transfusional: Actitud restrictiva (sensibilización)

-Evitar en pacientes asintomáticos con trombopenia crónica

-Reservar para clinica hemorrágica (< 50.000/µL)

-Pruebas diagnósticas o terapéuticas con riesgo de sangrado.

-En nuestra serie solo 28% han requerido transfusión

INFECCIONES EN PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLASICO

Pacientes de bajo riesgo: Escaso incremento en la tasa de infecciones con respecto a la población general de la misma edad y comorbilidades.

Neutropenia grave (<500/µL) al diagnóstico: 0,5%
No utilización de tratamiento inmunosupresor.

Pacientes de riesgo intermedio alto: mayor frecuencia de infecciones.

Neutropenia grave (<500µL) al diagnóstico: 14%
Tratamiento mielotóxico: azacitidina.

REVISION DE INFECCIONES EN PACIENTES MAYORITARIAMENTE DE RIESGO INTERMEDIO Y ALTO

Pacientes 138:

-46 tratados con AZA (mediana 73 años)

-92 con tratamiento de soporte. (mediana 79 años)

Neutropenia al diagnóstico: AZA 18%, Soporte 8%.

Comorbilidad: Diabetes/OCFA

-AZA 26%/19%

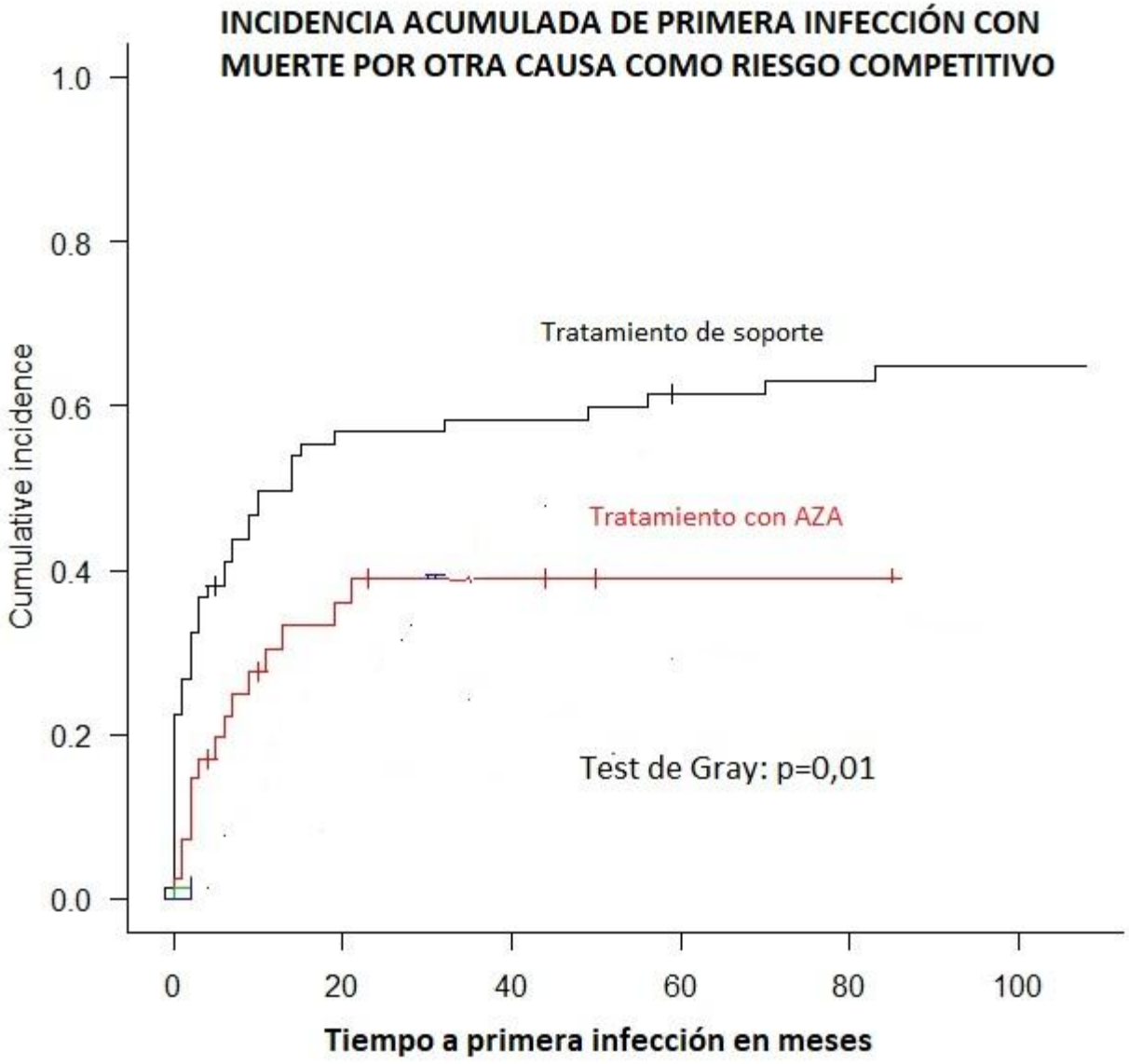
-Soporte 26%/16%

Incidencia de procesos infecciosos grado III/IV:

-AZA: 1,17 al año

-Soporte 3,18 al año

IMPACT OF AZACITIDINE TREATMENT ON INFECTIONS IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA, MYELODYSPLASTIC SYNDROMES AND MYELODYSPLASTIC/MYELOPROLIFERATIVE SYNDROMES. EHA 2016


INCIDENCIA ACUMULADA DE PRIMERA INFECCIÓN CON MUERTE POR OTRA CAUSA COMO RIESGO COMPETITIVO
Cumulative incidence
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Tratamiento de soporte
Tratamiento con AZA
Test de Gray: p=0,01
0
20
40
60
80
100
Tiempo a primera infección en meses

REVISION DE INFECCIONES EN PACIENTES MAYORITARIAMENTE DE RIESGO INTERMEDIO Y ALTO

-Total de episodios 125

-Focalidad infecciosa:

- -Respiratoria: 50 (42 neumonias): 40%
- -Digestiva/abdominal: 17
- -Genitourinaria 13
- -Piel y partes blandas: 13
- -Otros 9
- -Sin focalidad: 23.

-Documentación microbiológica:

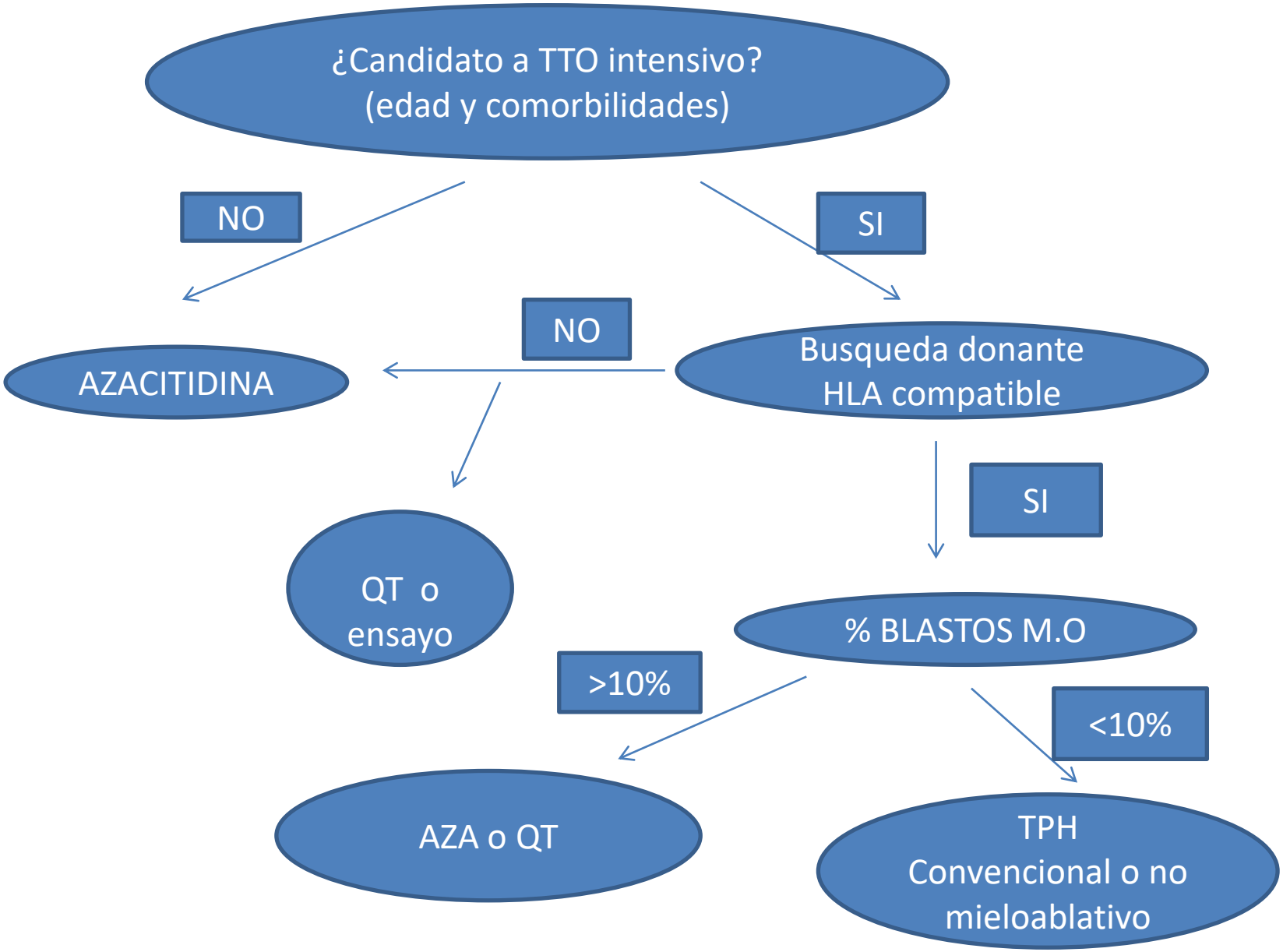
- -Gram + 20
- -Gram – 15
- -Gram + y -: 5
- -Candidas 7
- -Viricas 2

-Exitus 27 episodios (21%)

PACIENTES CON MIELOMA

Focalidad	Nº de episodios
Neumonia	68 (43,3%)
Infección respiratoria sin neumonía	26 (16,6)
Focalidad genitourinaria	18 (11,5%)
Digestiva/abdominal	11 (7%)
Sepsis	18 (11,5%)
Otras	16 (10.2%)
Total	157

TRATAMIENTO SMD DE ALTO RIESGO



AGENTES HIPOMETILANTES

Dos agentes: Azacitidina y Decitabina

Inhibidores de la ADN metiltransferasa

Inhiben la metilación de los genes supresor de tumor

Reducen el riesgo de transformación a LMA

Mejoran la supervivencia global de pacientes con SMD de riesgo intermedio y alto.

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

Estudio publicado por Fenaux y cols, Lancet Oncology 2009

	Total ITT		BSC only (n=222)		Low-dose cytarabine (n=94)		Intensive chemotherapy (n=42)	
	Azacitidine (n=179)	CCR (n=179)	Azacitidine (n=117)	BSC (n=105)	Azacitidine (n=45)	Low-dose cytarabine (n=49)	Azacitidine (n=17)	Intensive chemotherapy (n=25)
Age (years)	69 (42–83)	70 (38–88)	69 (52–83)	70 (50–88)	69 (42–82)	71 (56–85)	63 (45–78)	65 (38–76)
≤64	57 (32%)	43 (24%)	33 (28%)	24 (23%)	14 (31%)	7 (14%)	10 (59%)	12 (48%)
≥65	122 (68%)	136 (76%)	84 (72%)	81 (77%)	31 (69%)	42 (86%)	7 (41%)	13 (52%)
Sex								
Men	132 (74%)	119 (67%)	81 (69%)	67 (64%)	39 (87%)	35 (71%)	12 (71%)	17 (68%)
Women	47 (26%)	60 (34%)	36 (31%)	38 (36%)	6 (13%)	14 (29%)	5 (29%)	8 (32%)
FAB classification								
RAEB	104 (58%)	103 (58%)	69 (59%)	68 (65%)	27 (60%)	25 (51%)	8 (47%)	10 (40%)
RAEB-T	61 (34%)	62 (35%)	38 (33%)	30 (29%)	15 (33%)	19 (39%)	8 (47%)	13 (52%)
CMMoL	6 (3%)	5 (3%)	5 (4%)	4 (4%)	1 (2%)	1 (2%)	0	0
AML	1 (1%)	1 (1%)	0	0	1 (2%)	0	0	1 (4%)
IPSS classification								
Intermediate-1	5 (3%)	13 (7%)	4 (3%)	9 (9%)	1 (2%)	2 (4%)	0	2 (8%)
Intermediate-2	76 (43%)	70 (39%)	48 (41%)	46 (44%)	22 (49%)	21 (43%)	6 (35%)	3 (12%)
High	82 (46%)	85 (48%)	57 (49%)	46 (44%)	19 (42%)	21 (43%)	6 (35%)	18 (72%)

RESPUESTA AL TRATAMIENTO (Fenaux et al.)

	Total ITT (n=358)		
	Azacitidine (n=179)	CCR (n=179)	p value*
Haematological response			
Any remission	51 (29%)	21 (12%)	0·0001
Complete remission	30 (17%)	14 (8%)	0·015
Partial remission	21 (12%)	7 (4%)	0·0094
Stable disease	75 (42%)	65 (36%)	0·33
Haematological improvement†			
Any improvement	87/177 (49%)	51/178 (29%)	<0·0001
Major erythroid improvement	62/157 (40%)	17/160 (11%)	<0·0001
Major platelet improvement	46/141 (33%)	18/129 (14%)	0·0003
Major neutrophil improvement	25/131 (19%)	20/111 (18%)	0·87

	BSC only (n=222)				Low-dose cytarabine (n=94)				Intensive chemotherapy (n=42)			
	Azacitidine (n=117)	BSC (n=105)	HR (95%CI)	p value	Azacitidine (n=45)	Low-dose cytarabine (n=49)	HR (95%CI)	p value	Azacitidine (n=17)	Intensive chemotherapy (n=25)	HR (95%CI)	p value
Overall survival (months)	21·1 (10·5–NR)	11·5 (5·7–NR)	0·58 (0·40–0·85)	0·0045	24·5 (8·4–34·7)	15·3 (4·9–25·8)	0·36 (0·20–0·65)	0·0006	25·1 (10·0–NR)	15·7 (8·2–24·1)	0·76 (0·33–1·74)	0·51
Time to transformation to AML (months)	15·0 (8·8–27·6)	10·1 (3·9–19·8)	0·41 (0·27–0·63)	<0·0001	15·0 (7·3–25·5)	14·5 (4·9–19·2)	0·55 (0·28–1·11)	0·097	23·1 (6·4–25·4)	10·7 (4·6–15·4)	0·48 (0·16–1·45)	0·19

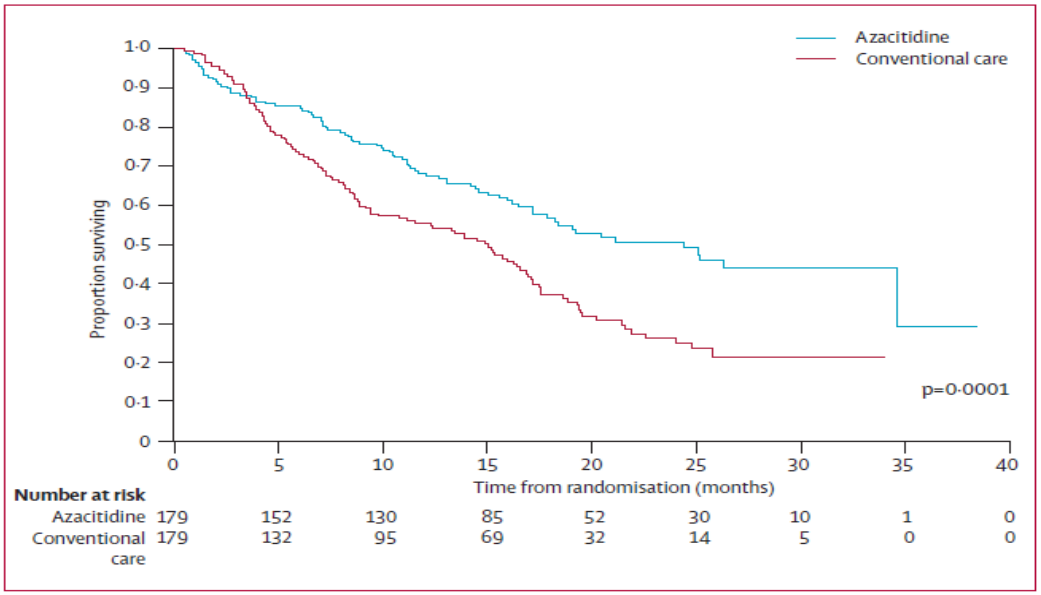


Figure 3: **Overall survival**

TRATAMIENTO CON AZACITIDINA: EXPERIENCIA HGUV

-Pacientes tratados con AZA 69 con SMD y LMA < 30% de blastos. (74 años)

-Grupo control: 88 pacientes de control histórico con características pronósticas similares al grupo AZA salvo edad (77 años).

	RESPUESTA COMPLETA	RESPUESTA PARCIAL	MEJORIA HEMATOLOGICA
CASOS HGUV	20%	14%	41%
ENSAYO DE FENAUX	17%	12%	49%

Datos a diciembre de 2018

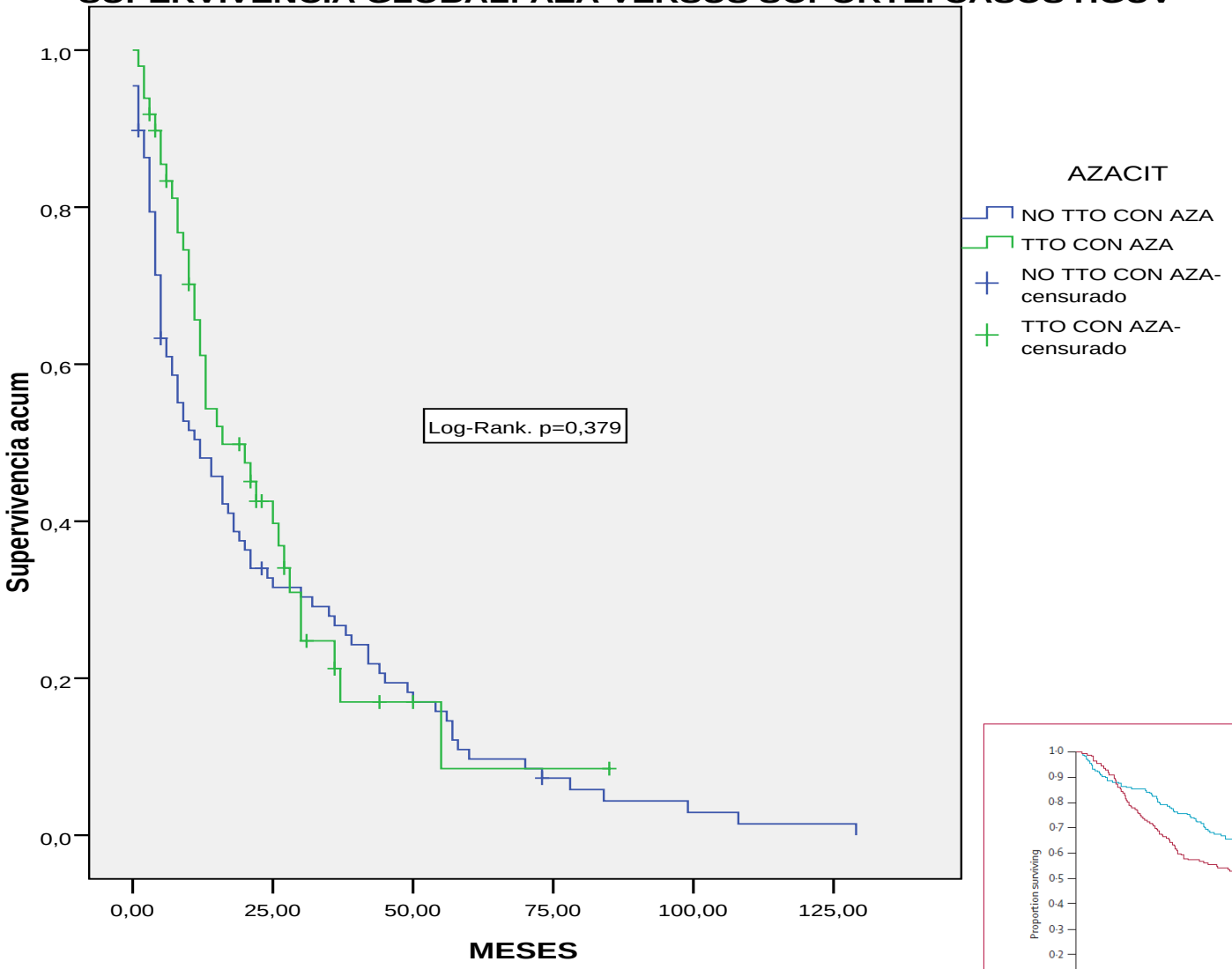
TRATAMIENTO CON AZACITIDINA: EXPERIENCIA HGUV

	Mediana de SG	Prob Sup a 2 años
Grupo AZA	16 meses	43%
Grupo control	12 meses	33%.

Hazard rate 0,86; p=0,52

	BSC only (n=222)			
	Azacitidine (n=117)	BSC (n=105)	HR (95%CI)	pvalue
Overall survival (months)	21·1 (10·5–NR)	11·5 (5·7–NR)	0·58 (0·40–0·85)	0·0045

SUPERVIVENCIA GLOBAL: AZA VERSUS SOPORTE. CASOS HGUV



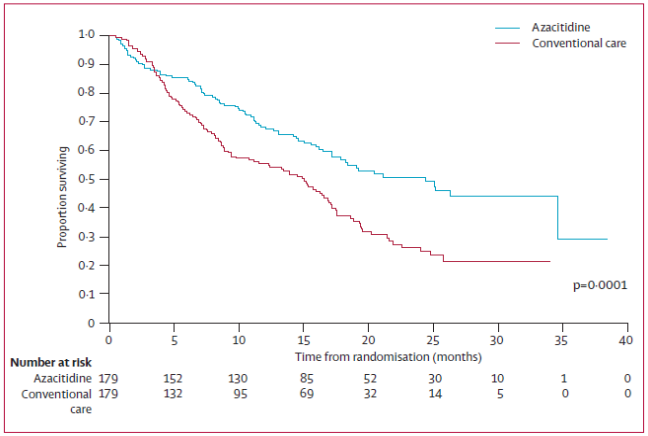


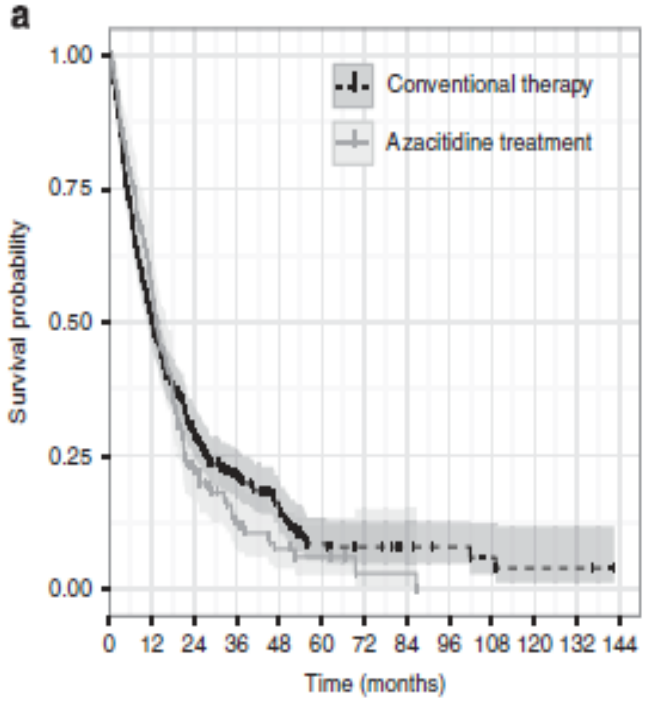
Figure 3: **Overall survival**

Leukemia (2015) 29, 1875–1881
© 2015 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0887-6924/15
www.nature.com/leu

ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness of azacitidine in unselected high-risk myelodysplastic syndromes: results from the Spanish registry

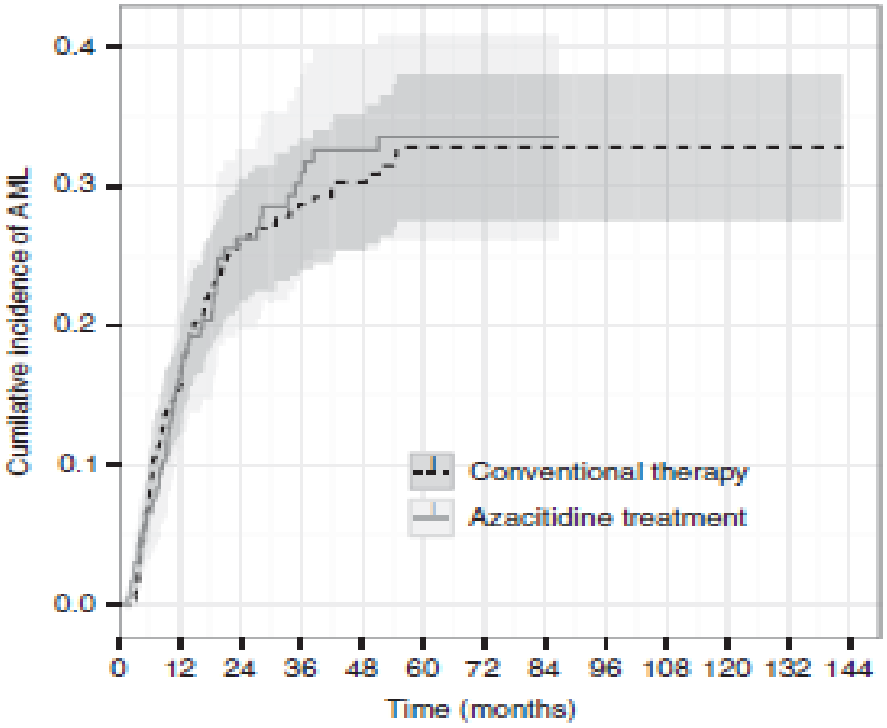
Incluia 821 pacientes: 251 tratados con AZA y 570 con tratamiento convencional
No diferencias en la Supervivencia global: AZA mediana 13,4 meses, tto convencional 12,2 meses.



ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness of azacitidine in unselected high-risk myelodysplastic syndromes: results from the Spanish registry

No se observaban tampoco diferencias en la incidencia de transformación a leucemia aguda entre tratados con AZA (26%) y tratamiento convencional (33%).



TRANSFORMACIÓN A LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

-La incidencia depende del subtipo de riesgo

-Globalmente en torno al 25%

-Un porcentaje importante de pacientes con LMA > 65 años, provienen de un SMD.

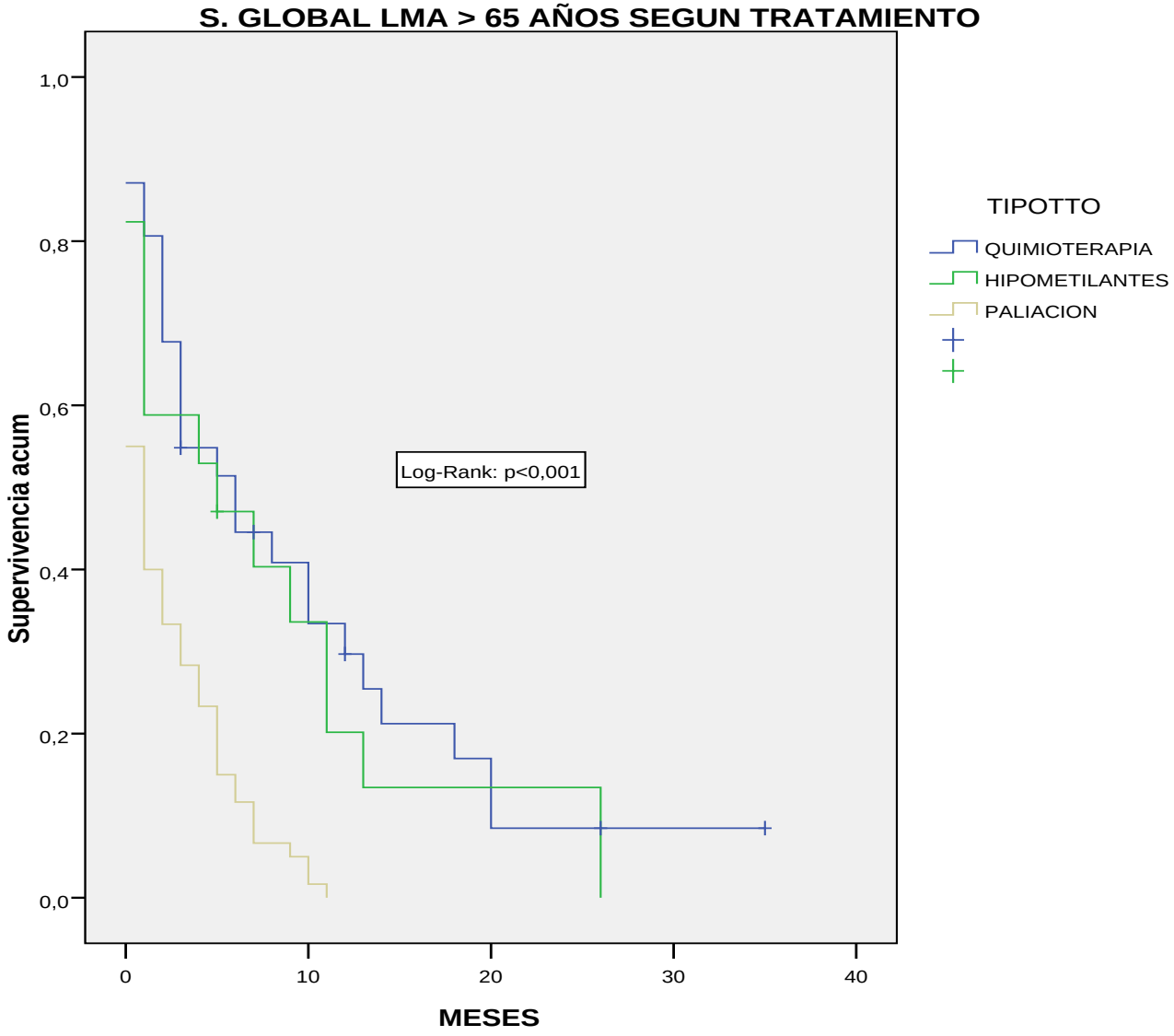
-Opciones terapéuticas:

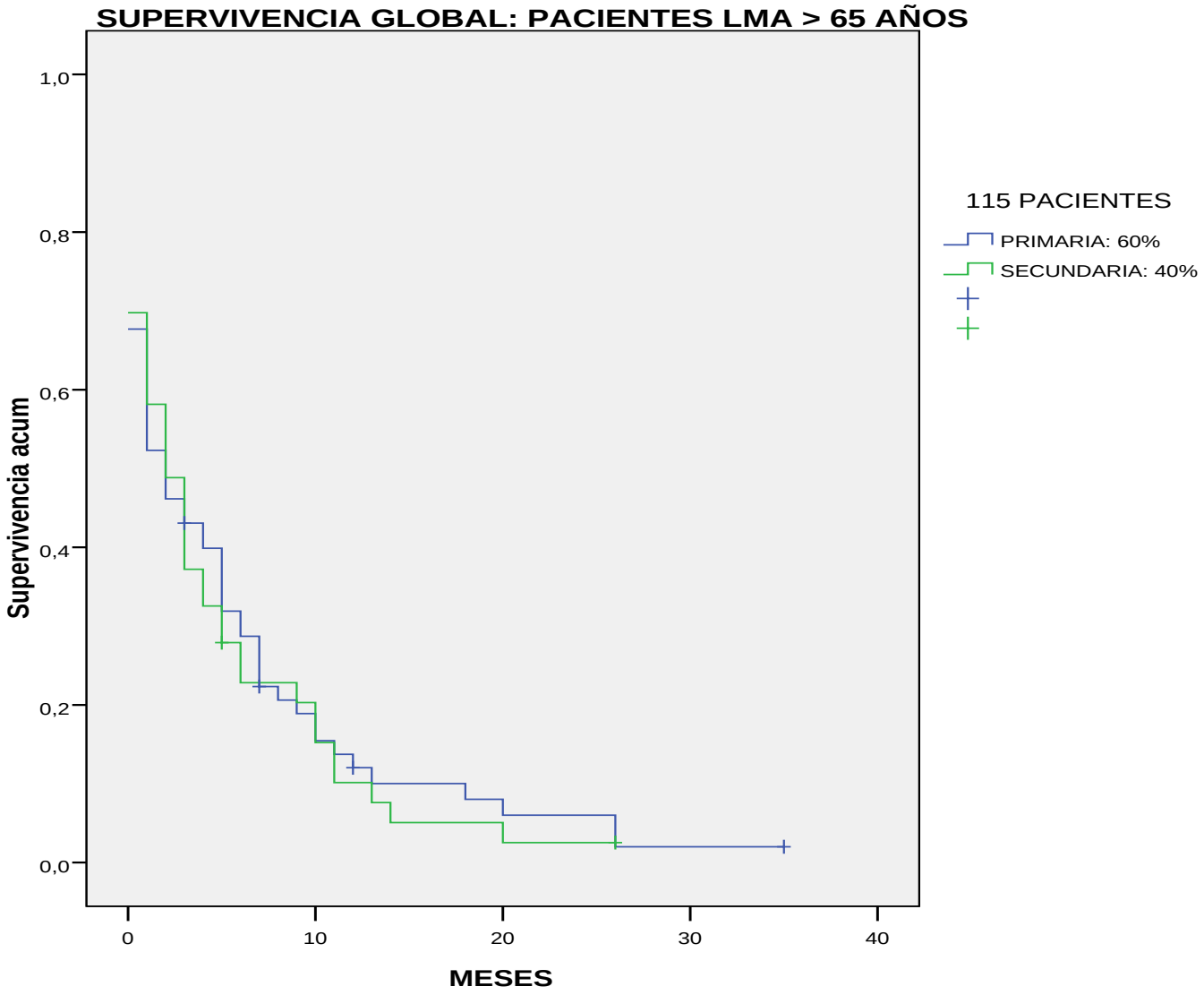
- -Paliativo/soporte
- -Hipometilantes
- -QT de baja intensidad.

-Pronóstico malo con baja tasa de respuesta y supervivencia muy corta.

TRATAMIENTO LMA MAYORES DE 65 AÑOS: HGUV.: 115 PACIENTES.
60% PRIMARIA, 40% SECUNDARIA
MEDIANA DE EDAD DE 81 AÑOS.

TIPO DE LMA	PALIACIÓN	HIPOMETILANTES	QUIMIOTERAPIA
PRIMARIA	58%	17%	25%
SECUNDARIA	50%	14%	36%
PROB. SUPER-VIVENCIA AL AÑO	1,7%	20%	30%


S. GLOBAL LMA > 65 AÑOS SEGUN TRATAMIENTO
Supervivencia acum
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0
10
20
30
40
MESES
Log-Rank: p<0,001
TIPOTTO
QUIMIOTERAPIA
HIPOMETILANTES
PALIACION


SUPERVIVENCIA GLOBAL: PACIENTES LMA > 65 AÑOS
Supervivencia acum
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0
10
20
30
40
MESES
115 PACIENTES
PRIMARIA: 60%
SECUNDARIA: 40%

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LOS SMD EN LOS ÚLTIMOS AÑOS.

Muy pocos avances: no se ha aprobado ningún nuevo fármaco para el tratamiento de SMD desde hace 12 años.

Disponemos de algunas opciones para mejorar las citopenias y sus complicaciones.

No disponemos de ningún tratamiento para modificar la historia natural de la enfermedad salvo el trasplante alogénico aplicable a un porcentaje muy escaso de pacientes.

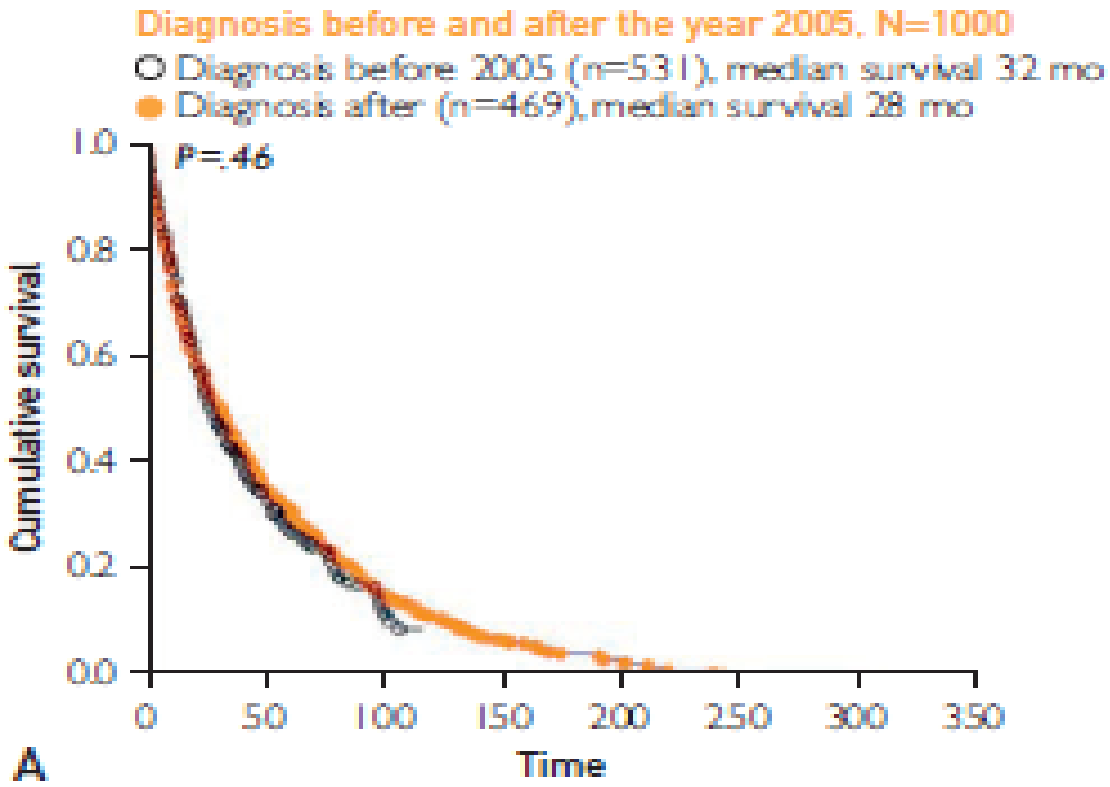
La revisión de la evolución de los últimos años no muestra una mejoría en la supervivencia de los pacientes

MAYO CLINIC

ORIGINAL ARTICLE

Primary Myelodysplastic Syndromes: The Mayo Clinic Experience With 1000 Patients

Mayo Clin Proc. 2015;90(12):1623-1638

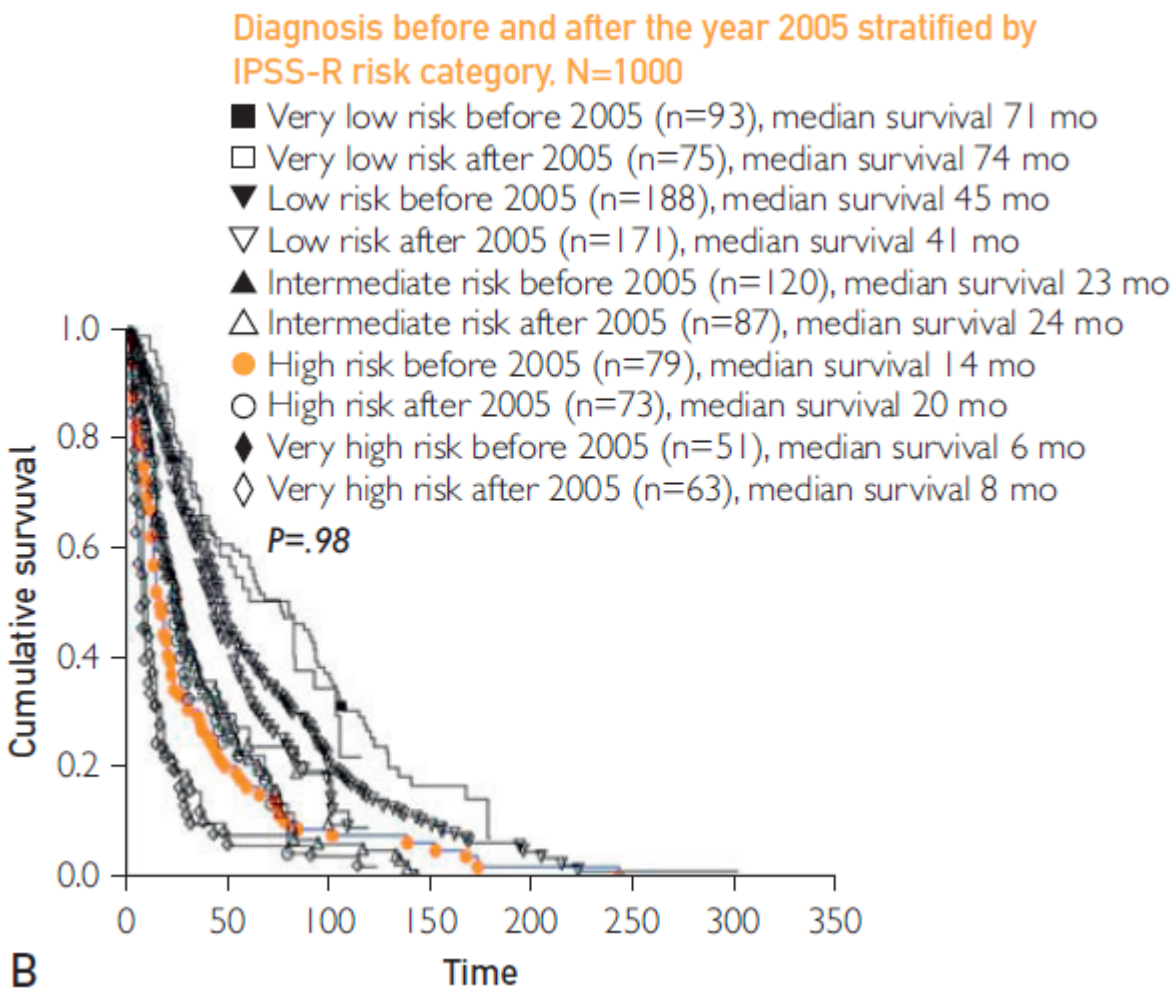


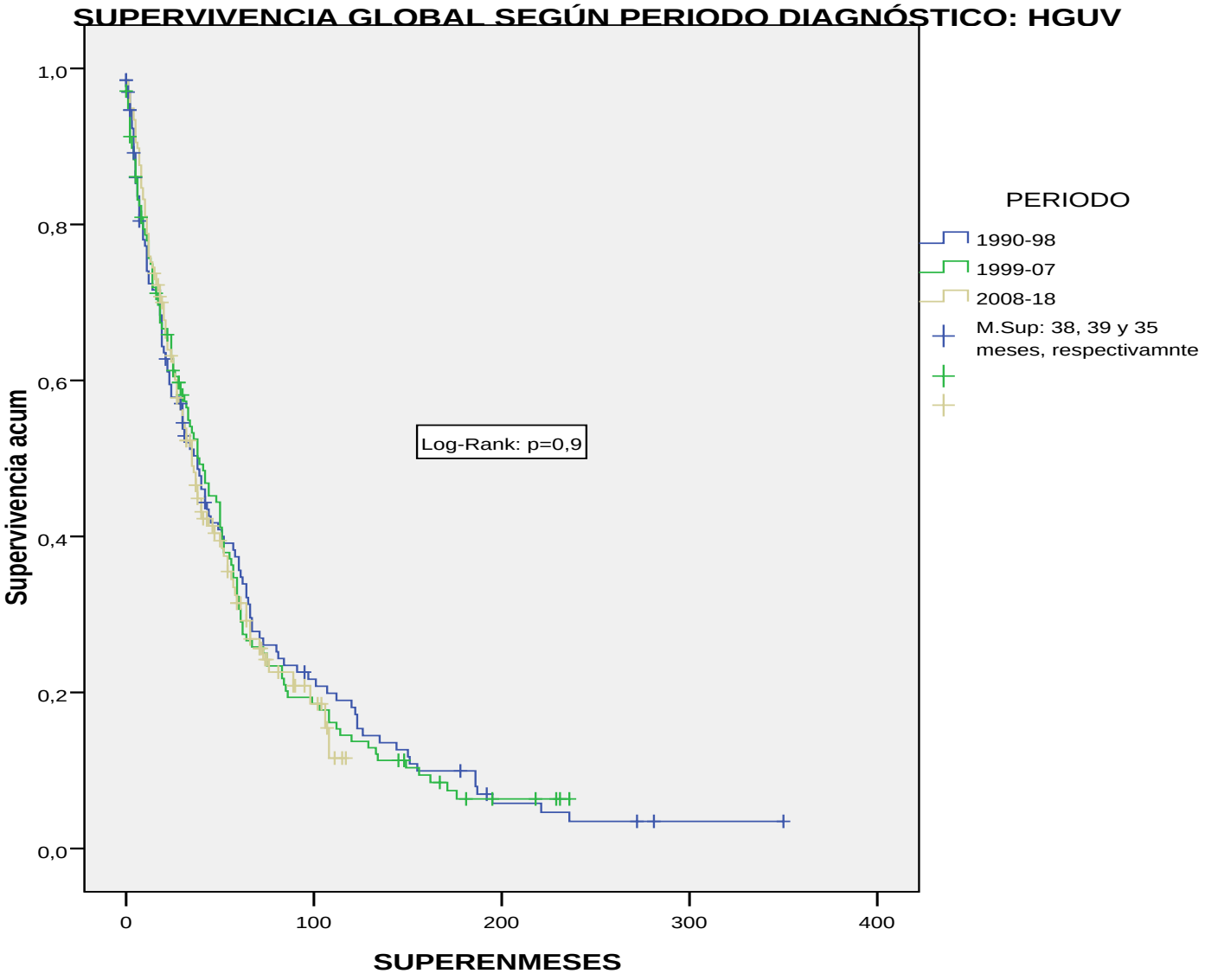
MAYO CLINIC

ORIGINAL ARTICLE

Primary Myelodysplastic Syndromes: The Mayo Clinic Experience With 1000 Patients

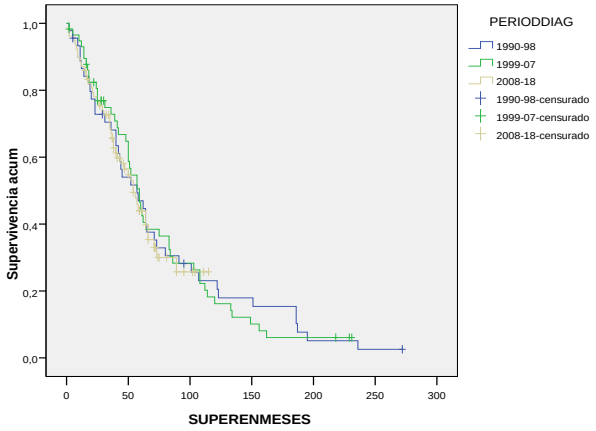
Mayo Clin Proc. 2015;90(12):1623-1638



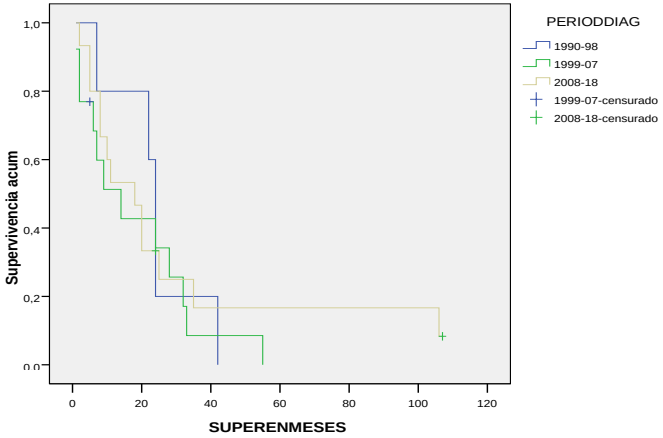

SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN PERIODO DIAGNÓSTICO: HGUV
Supervivencia acum
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0
100
200
300
400
SUPERENMESES
Log-Rank: p=0,9
PERIODO
1990-98
1999-07
2008-18
M.Sup: 38, 39 y 35 meses, respectivamnte

SUPERVIVENCIA SEGÚN PERIODO DIAGNÓSTICO Y GRUPO DE RIESGO: PACIENTES HGUV

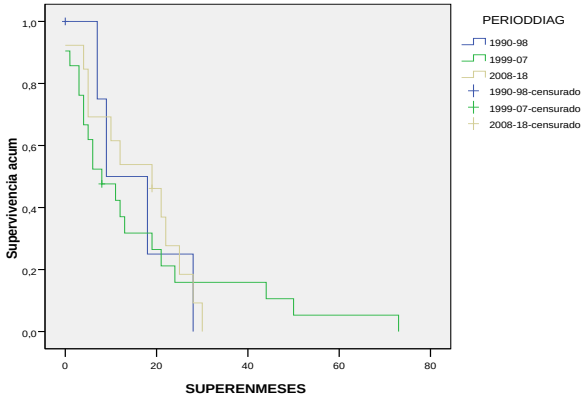
BAJO RIESGO



RIESGO INTERMEDIO



RIESGO ALTO Y MUY ALTO



CONCLUSIONES PRACTICAS.

-Debemos sospechar el diagnóstico de SMD ante pacientes con citopenias no justificadas , especialmente en pacientes de edad avanzada.

-El estudio de médula ósea debe realizarse preferentemente en situación de estabilidad clinica, salvo pancitopenias muy acusaadas o presencia importante de blastos en sangre periférica.

-Ante condiciones o patologías no relacionadas con la mielodisplasia es importante recalcar que los pacientes con SMD de bajo riesgo dado su buena expectativa pronóstica, el diagnostico de SMD no debería condicionar la actitud terapéutica.

-El espectro de infecciones en pacientes con SMD, salvo neutropenia asociada, no difiere de la población general por lo que la actitud terapéutica no debería diferir en líneas generales con el de lo sujetos de la misma edad y comorbilidades.

-El tratamiento y profilaxis de la trombopenia en lineas generales debe se restrictivo para evitar sensibilizaciones y refractariedad transfusional.

-¡SIEMPRE! SER CRITICOS CON LOS RESULTADOS PUBLICADOS Y REVISAR VUESTRA EXPERIENCIA.