

Síndromes Mielodisplásicos

Dra. Ximena Valladares T.

Hematología Clínica

Hospital del Salvador

Definición

- Grupo heterogéneo de desórdenes clonales caracterizado por:
 - Citopenia en distintos grados
 - Displasia de una ó más series
 - Hematopoyesis inefectiva
 - Elevado riesgo de desarrollar LMA
 - Cambios citogenéticos y/o mutaciones génicas

Epidemiología

- Edad media 70 años
- Predominio en hombres
- En niños representa el 4% de todos los cánceres hematológicos
- Anormalidades cromosómicas en 50-60% de los casos
- Se dividen en
 - De novo
 - Secundario (QMT, RT)
- Principales causas de muerte
 - Infecciones, hemorragias, insuficiencia cardiaca, LMA

Epidemiología

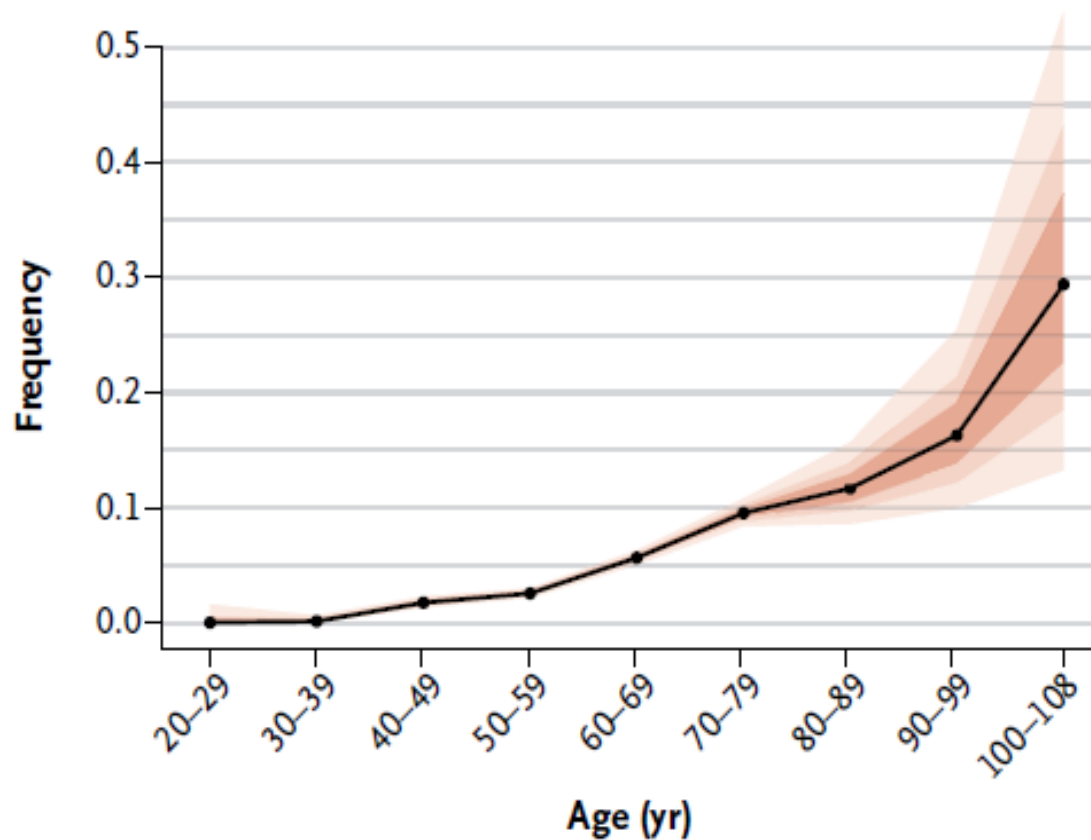
Table 1 MDS Annual Incidence Rates per 100,000 for Selected Countries

Geographical Area	Years Studied	Population	Annual Incidence Rate (per 100,000)	Reference
USA (SEER)	2001–2003	75 million	3.4	Ma, 2007 ²
Dusseldorf, Germany	1991–2001	575,000	4.9	Germing, 2004 ⁸
Spain	1998	1.18 million	8.1	Giralt, 1999 ¹¹
France	1980–1990	493,000	3.2	Maynadie, 1996 ¹²
Sweden	1978–1992	310,000	3.6	Radlund, 1995 ¹³
Japan	1991	160 million	1	Shimizu, 1995 ⁷
Somerset county, UK	1985–1993	—	9.3	Phillips, 1994 ¹⁴

Factores de riesgo

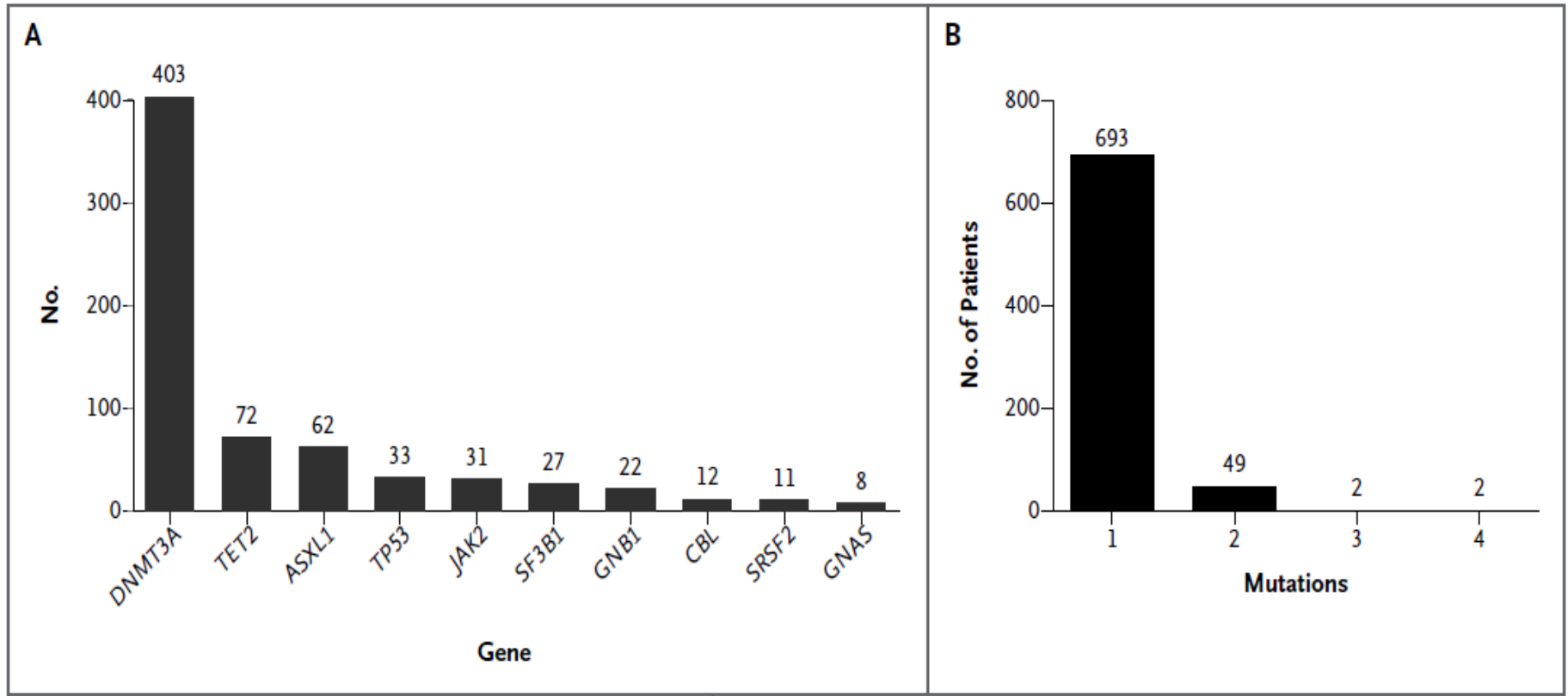
- Exposición a QMT/RT
 - Agentes alquilantes (alteración Cr 5 ó 7 ó cariotipos complejos)
 - Inhibidores de la topoisomerasa II (11q23)
- Solventes
- Tabaco
- Radiación ionizante
- OH

Factores de riesgo: Edad



- En personas >60 años, los hombres tuvieron más mutaciones detectables que las mujeres

Factores de riesgo: Edad



- Riesgo de cáncer hematológico con mutación detectable. 0,5% al año
- Aumenta a 1% al año con una fracción del alelo variante > 0,1

Factores de riesgo: Autoinmunidad

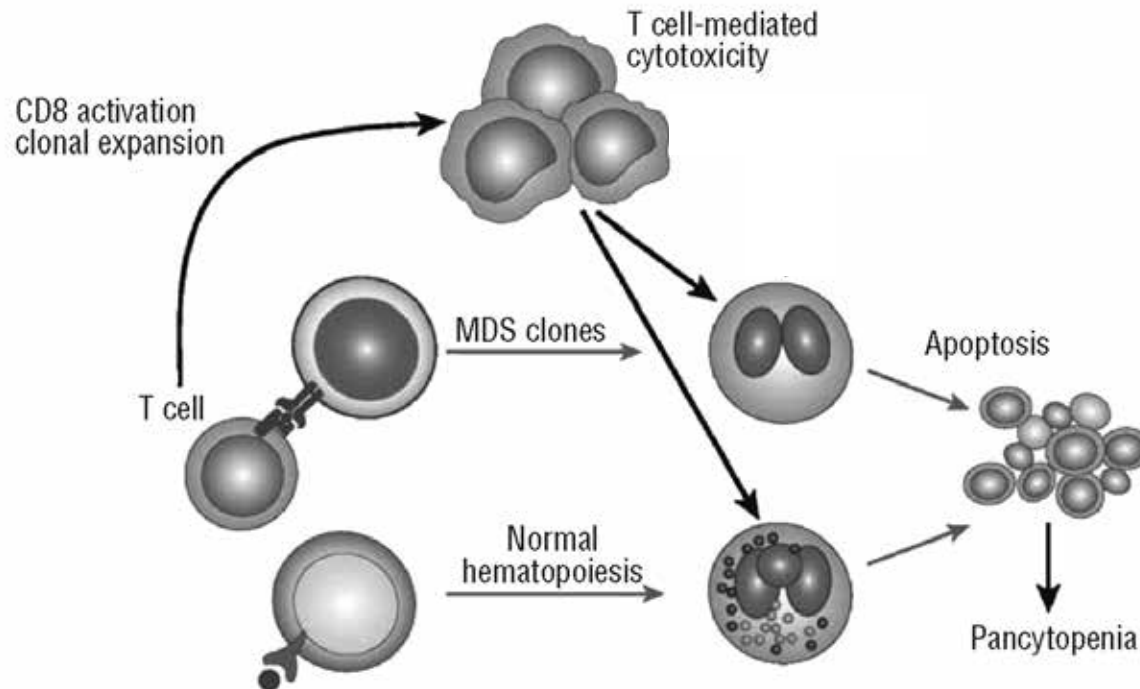
- Autoinmunidad aumenta 2x el riesgo de desarrollar SMD. (J Clin Oncol 2011;29:2897-2903)
- Principales Enfermedades AI asociadas:
 - Hipotiroidismo (12%)
 - PTI (3%)
 - AR (3%)
 - Psoriasis (2%)
 - Vasculitis y EII (1%)

Factores de riesgo: Autoinmunidad

- Efecto de AI en pronóstico de SMD:
 - Pacientes con SMD y enfermedad AI tienen mejor sobrevida global que los que no tiene enfermedad AI (60 meses v/s 45 meses)
 - Pacientes con SMD y enfermedad AI tiene menor riesgo de progresión a LMA que los pacientes sin enfermedad AI
 - 77 meses v/s 61 meses en SMD bajo riesgo
 - 24 meses v/s 20 meses en SMD alto riesgo

Desregulación inmune en SMD

- Supresión de MO mediado por Células T



Desregulación inmune en SMD

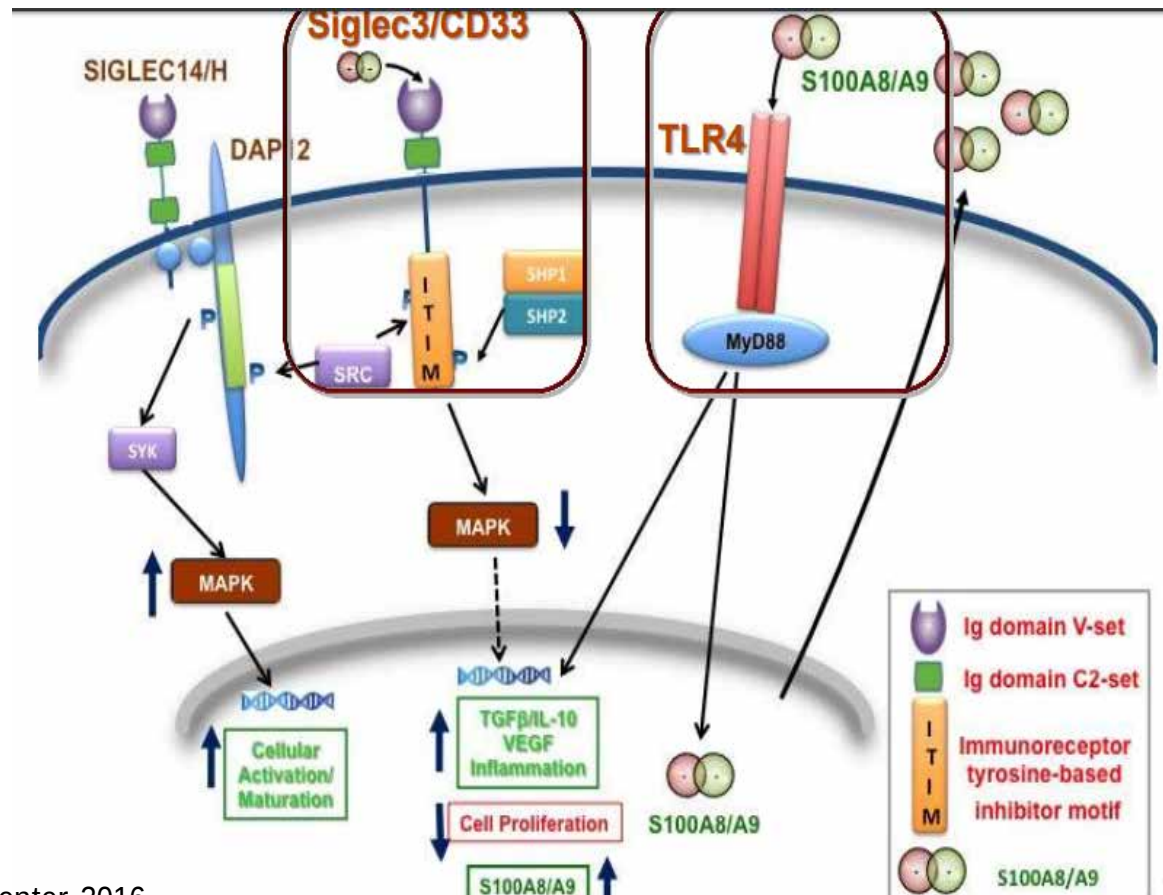
- Citoquinas
 - Al menos 30 tipos expresadas en SMD.
 - Secretadas por células tumorales, células estromales y como reflejo de actividad sistémica inflamatoria.
 - $\text{TNF}\alpha$ e $\text{INF}\gamma$ → aumentan expresión de receptor FAS en precursores hematopoyéticos → apoptosis

Desregulación inmune en SMD

- Inmunidad innata
 - Vías de señalización de TLR están sobreactivadas por sobreexpresión de activadores y down-regulation de inhibidores à aumenta transcripción de citoquinas proinflamatorias.

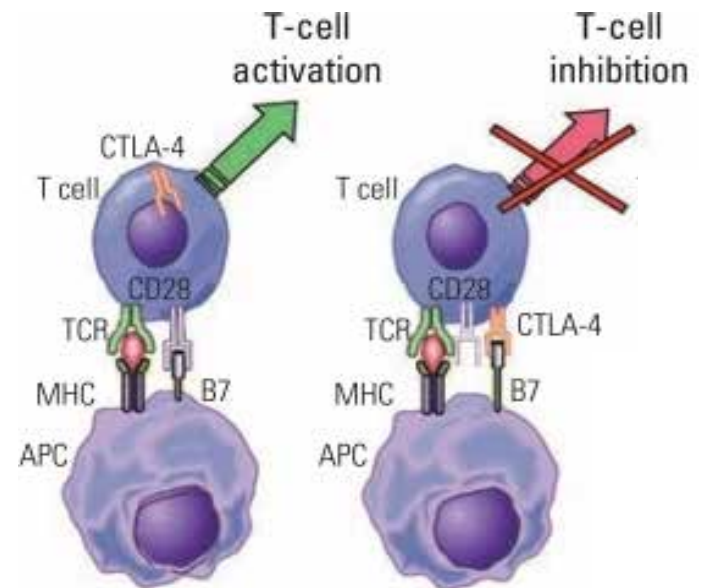
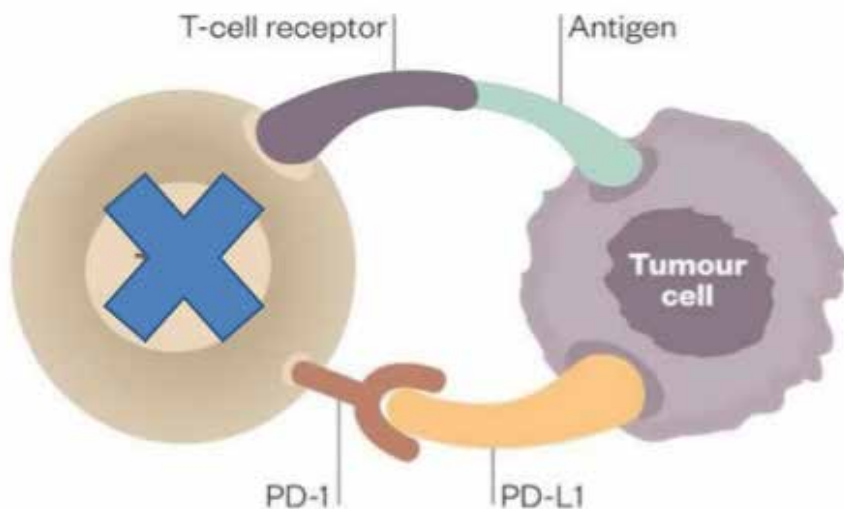
Desregulación inmune en SMD

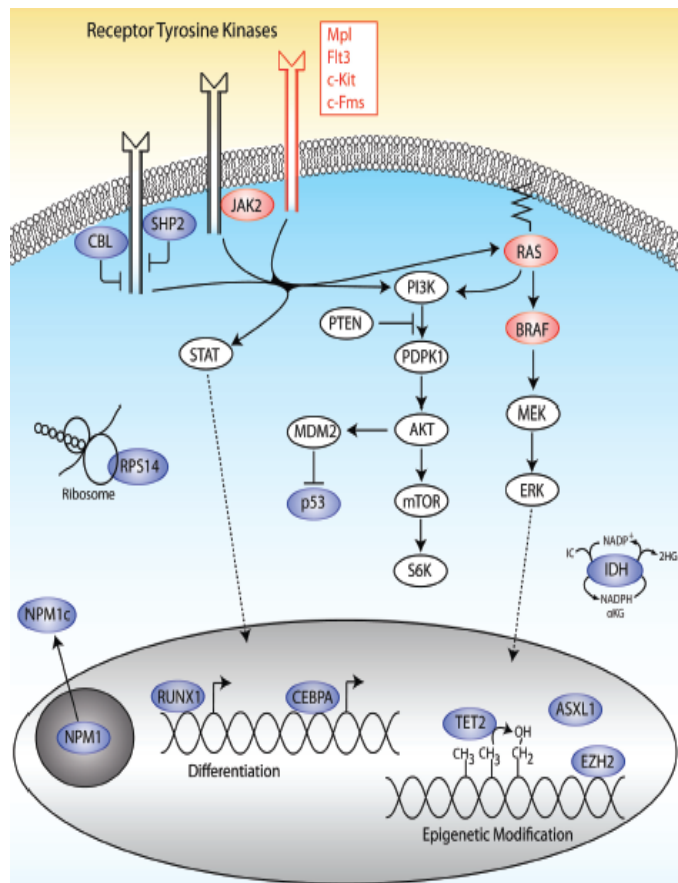
- Células supresoras de derivados mieloides (MDSC)
 - Asociadas a inmunosupresión, cáncer e inflamación
 - Aumentadas en SMD → displasia y citopenias



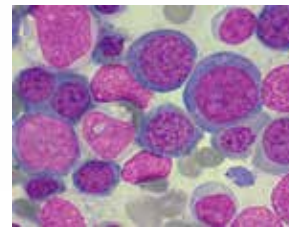
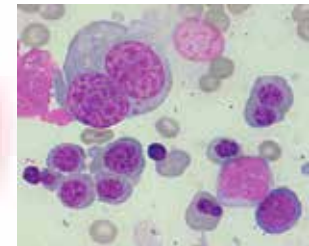
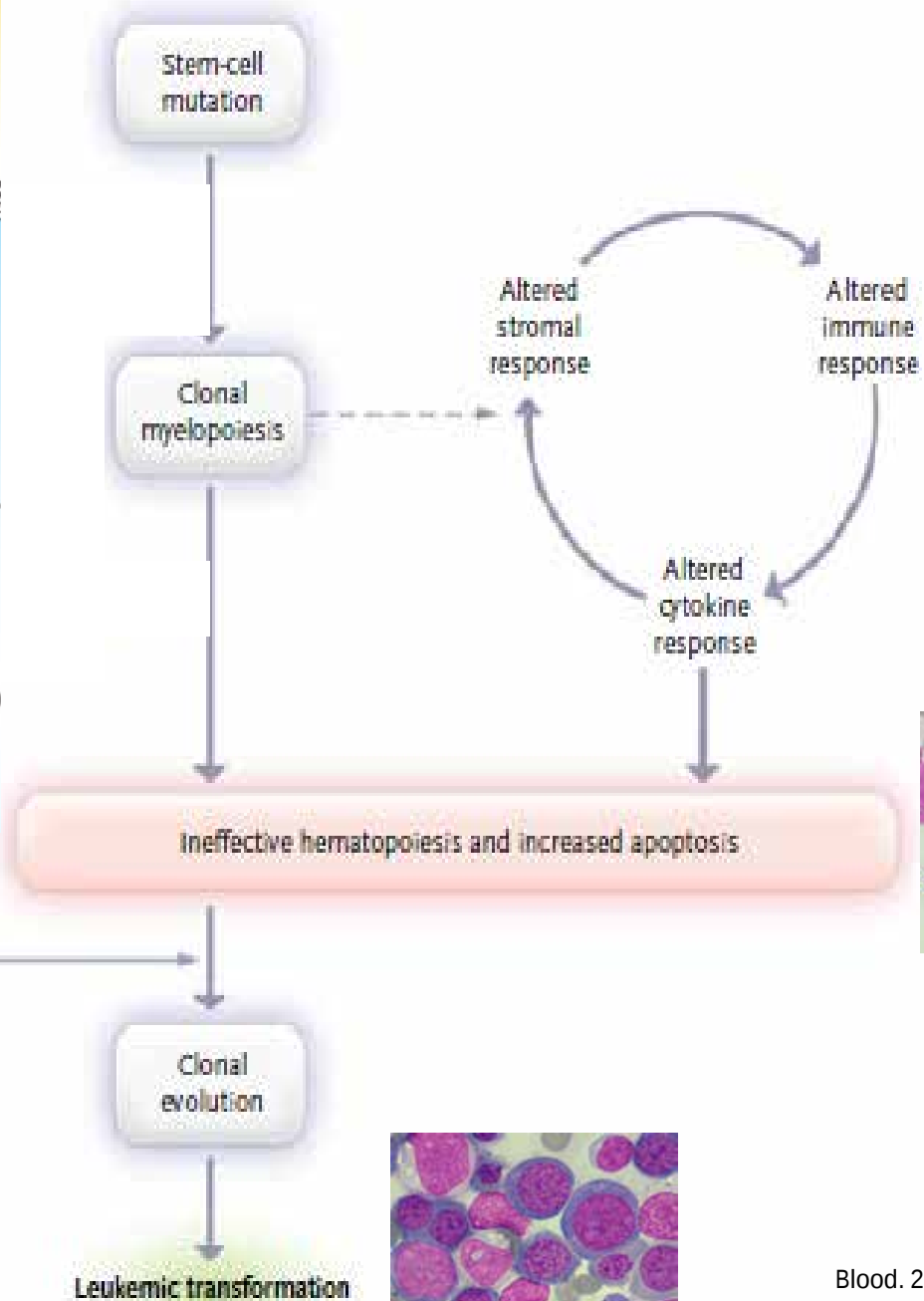
Desregulación inmune

- Expresión de PDL-1 por mieloblastos y aumento de expresión de CTLA-4 en LT.





Additional mutations



Diagnostico diferencial

- Déficit de factores de maduración (vitB12, folatos) ó EPO
- Fármacos/QMT/RT
- Enfermedades autoinmunes (LES)
- Infecciones (CMV, VIH, VHC, VHB, EBV, parvovirus)
- Hiperesplenismo
- Falla medular (AA, MF 1° y 2°, mieloptisis, HPN, neoplasia hematológica)

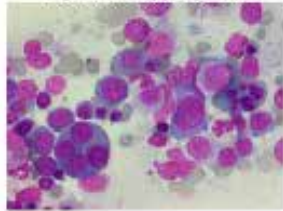
Estudio

- Orientado a descartar otras causas de citopenias
- Específico
 - **Mandatorio**: Morfología (FSP, mielograma, BMO), estudio citogenético
 - **Recomendado**: FISH, citometría de flujo
 - **Sugerido**: análisis de mutaciones (NGS)

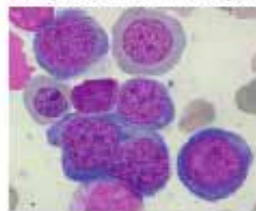
Morfología

Erythroid lineage

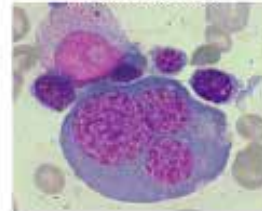
Erythroid hyperplasia



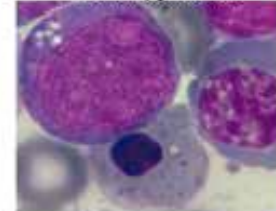
Megaloblastoid changes



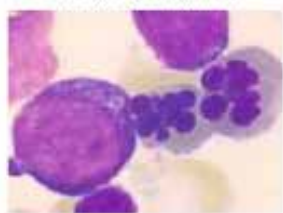
Multinuclearity



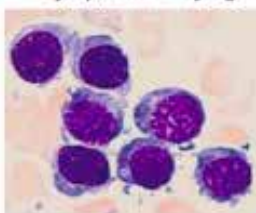
Nuclear pycnosis



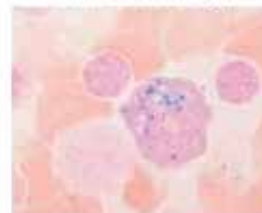
Nuclear lobulation



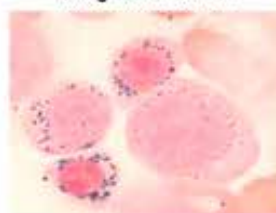
Cytoplasmic fraying



Ferritin sideroblast

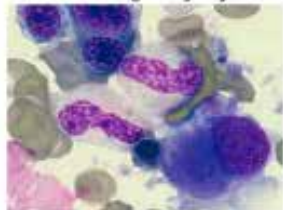


Ring sideroblasts

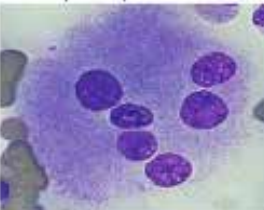


Megakaryocyte lineage

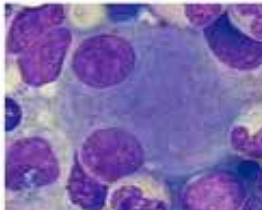
Micromegakaryocyte



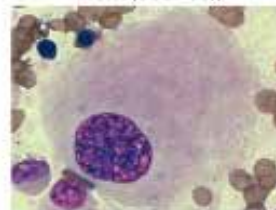
Multiple separated nuclei



Small binucleated cell

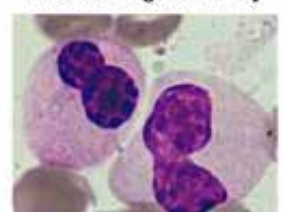


Monoobar cell

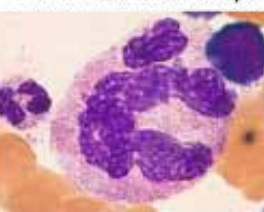


Granulocytic lineage

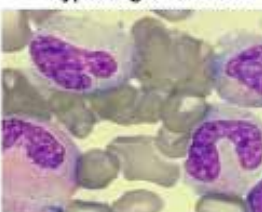
Pseudo-Pelger anomaly



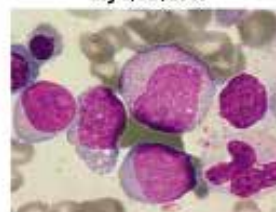
Abnormal nuclear shape



Hypo-degranulation



Myeloblasts



Morfología

- >10% de células displásticas por serie evaluada.
- Presencia de sideroblastos en anillo
- 10% SMD hipoplásticos
- 10-20% de los SMD pueden cursar con Mielofibrosis

Aberraciones cromosómicas más frecuentes

	MDS (% cases)	Effect on OS
Chromosomal aberrations		
Del(5q)	10%–15%	↑
Monosomy 7, del 7q	10%	↓
Trisomy 8	8%	↔
t(3q), inv(3q)	<5%	↓
i(17q)	Rare	↔
Del(20q), Del(12p)	<5%	↑
Del Y, Del(11q)	<5%	↑↑

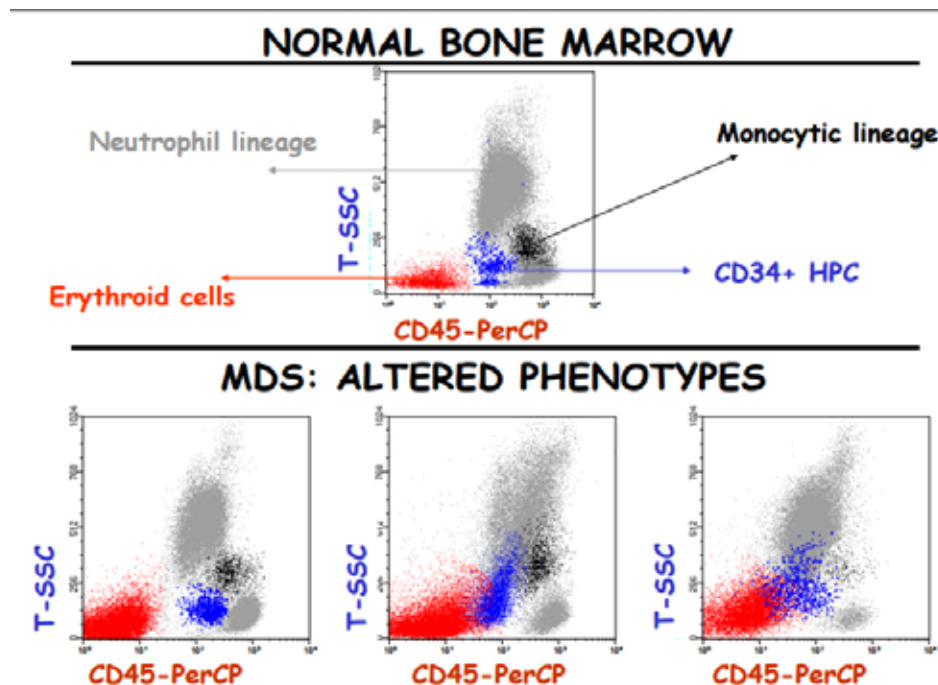
- Cerca del 60% de los pacientes tienen cariotipo normal

Detección de alteraciones citogenéticas

CG	FISH
50%	• 60% (4 probes) • 5q- : Suspected 50% Without mitosis 20% Other alteration cr 5 80%

Citometría de Flujo

- Número de precursores CD34+
- Expresión aberrante de marcadores en mieloblastos
- Detección de alteraciones inmunofenotípicas en neutrófilos, monocitos y serie eritroide



Citometría de Flujo

- Ogata score: permite discriminar entre SMD y citopenia de otra causa con sensibilidad y especificidad aceptable.
- LLGG asociada a SMD, ocurre en un 20-30% de los casos y se asocia a menor sobrevida global.

Análisis de mutaciones (NGS)

Table 3. Most frequent somatic mutations observed in MDS (other mutations are seen in <5% of the cases)

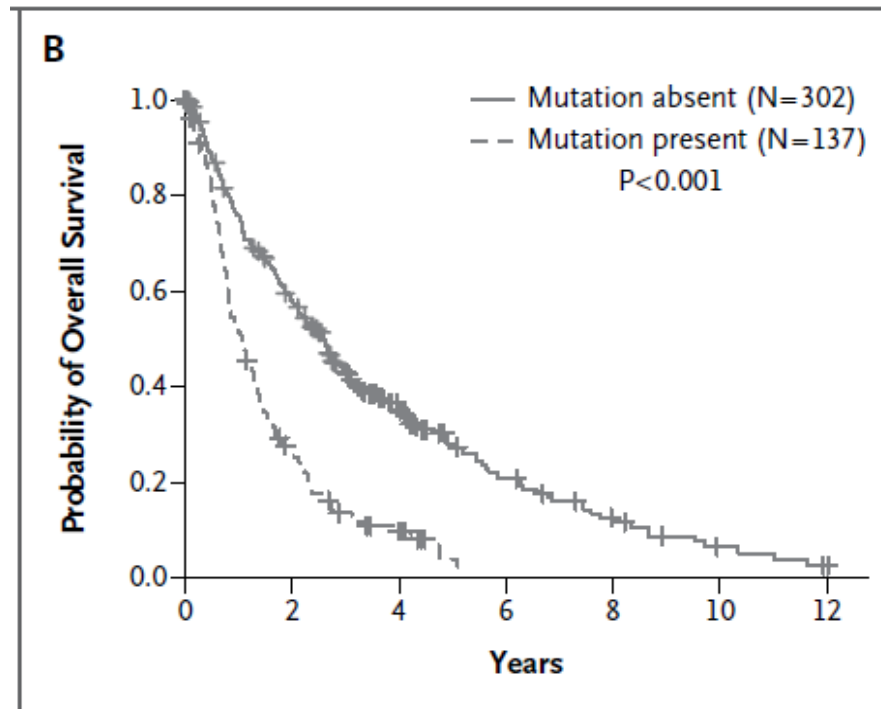
Gene function	Gene	Mutation frequency
Epigenetic regulators and chromatin-remodelling factors	TET 2	15%–25%
	ASXL1	10%–20%
	DNMT3a	10%
	IDH1/2	5%–10%
Pre-mRNA splicing factors	SF3B1	15%–30%
	SRSF2	10%–15%
	U2AF1	5%–10%
Transcription factors	RUNX 1	10%–15%
	TP 53	5%–10%
Signaling molecules ^a	N RAS/K RAS	10%

^aIn this group, NPM1 mutations and FLT3 duplications are rare in MDS, and suggest imminent progression to AML; JAK 2 mutations are also rare, contrary to myeloproliferative neoplasms.

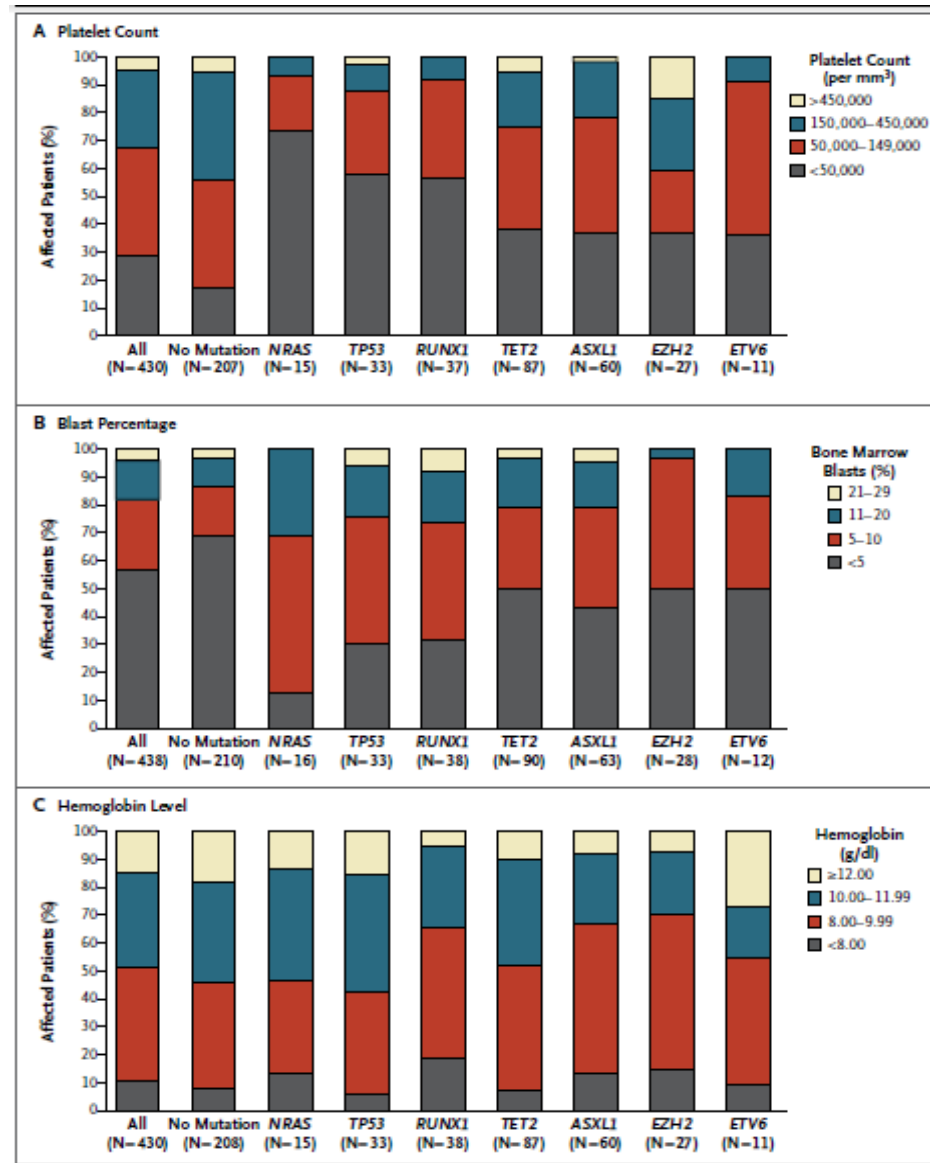
MDS, myelodysplastic syndrome; AML, acute myeloid leukaemia.

Impacto de mutaciones

- TP53, EZH2, ETV6, RUNX1, or ASXL1 son factores independientes de pobre sobrevida global



Impacto de las mutaciones



Impacto de las mutaciones

- SF3B1 es la única mutación que NO disminuye sobrevida global. Se asocia frecuentemente a la presencia de sideroblastos en anillo.
- Presencia de TET2(+) se asocia a 82% de RC en pacientes tratados con azacitidina.
- ASXL1, RUNX1 y TP53 son variables independientes de mayor recaída y menor sobrevida global post TPH.

Clasificación WHO 2016

Table 15. PB and BM findings and cytogenetics of MDS

Name	Dysplastic lineages	Cytopenias*	Ring sideroblasts as % of marrow erythroid elements	BM and PB blasts	Cytogenetics by conventional karyotype analysis
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1	1 or 2	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)	2 or 3	1-3	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)					
MDS-RS with single lineage dysplasia (MDS-RS-SLD)	1	1 or 2	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS with multilineage dysplasia (MDS-RS-MLD)	2 or 3	1-3	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	del(5q) alone or with 1 additional abnormality except -7 or del(7q)
MDS with excess blasts (MDS-EB)					
MDS-EB-1	0-3	1-3	None or any	BM 5%-9% or PB 2%-4%, no Auer rods	Any
MDS-EB-2	0-3	1-3	None or any	BM 10%-19% or PB 5%-19% or Auer rods	Any
MDS, unclassifiable (MDS-U)					
with 1% blood blasts	1-3	1-3	None or any	BM <5%, PB = 1%,‡ no Auer rods	Any
with single lineage dysplasia and pancytopenia	1	3	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any
based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	<15%§	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	MDS-defining abnormality
Refractory cytopenia of childhood	1-3	1-3	None	BM <5%, PB <2%	Any

*Cytopenias defined as: hemoglobin, <10 g/dL; platelet count, <100 × 10⁹/L; and absolute neutrophil count, <1.8 × 10⁹/L. Rarely, MDS may present with mild anemia or thrombocytopenia above these levels. PB monocytes must be <1 × 10⁹/L.

†If SF3B1 mutation is present.

‡One percent PB blasts must be recorded on at least 2 separate occasions.

§Cases with ≥15% ring sideroblasts by definition have significant erythroid dysplasia, and are classified as MDS-RS-SLD.

Estratificación

- 1997 à **IPSS**
 - Estratificación con valor pronóstico
 - Predice curso evolutivo
 - Empleo dinámico (Dg y seguimiento)
 - Puntuación excesiva de blastos sobre citogenética
 - Ausencia de otros factores con valor pronóstico reconocido

Prognostic Category	IPSS Prognostic Score Value				
	0	0.5	1	1.5	2
Cytogenetics	Good	Intermediate	Poor		
BM blasts, %	< 5	5-10		11-20	21-30
Cytopenias	0/1	2/3			

Cytogenetic groups

Good: normal, -Y, del(5q), del(20q)

Intermediate: any not considered good or poor

Poor: complex (≥ 3 abnormalities), chromosome 7 abnormalities

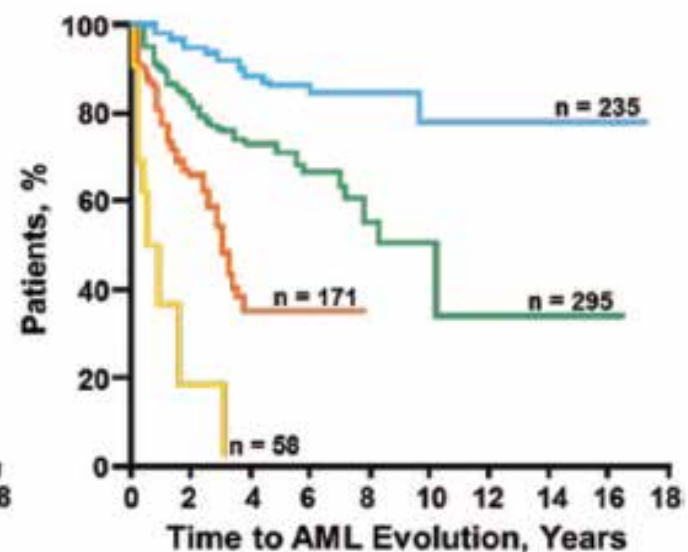
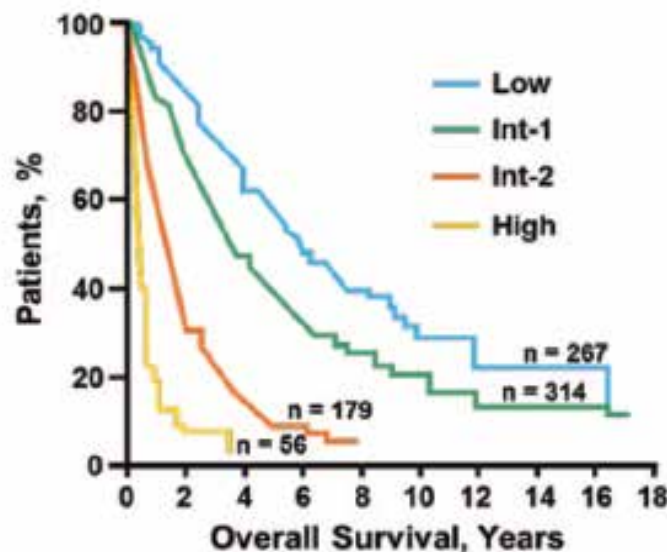
Cytopenias definitions

Hemoglobin: <10 gm/dL

Neutrophils: < 1800³/L

Platelets: < 100 $\times 10^9$ /L

Risk Category	Risk Score
Low	0
Int-1	0.5-1.0
Int-2	1.5-2.0
High	≥ 2.5



Estratificación

- 2012 à **IPSS-R**
 - Aumenta poder pronóstico
 - Mejor estratificación de grupos de riesgo citogenético
 - Reconoce papel de edad en sobrevida global y su ausencia de impacto en evolución a LMA
 - Incorpora nivel de plaquetas

Prognostic Category	IPSS-R Prognostic Score Value						
	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetics	Very good		Good		Int	Poor	Very poor
BM blasts, %	≤ 2		> 2- < 5		5-10	> 10	
Hemoglobin, g/dL	≥ 10		8- < 10	< 8			
Platelets, × 10⁹/L	≥ 100	50- < 100	< 50				
ANC, × 10⁹/L	≥ 0.8	< 0.8					

Cytogenetic groups

Very good: -Y, del(11q)

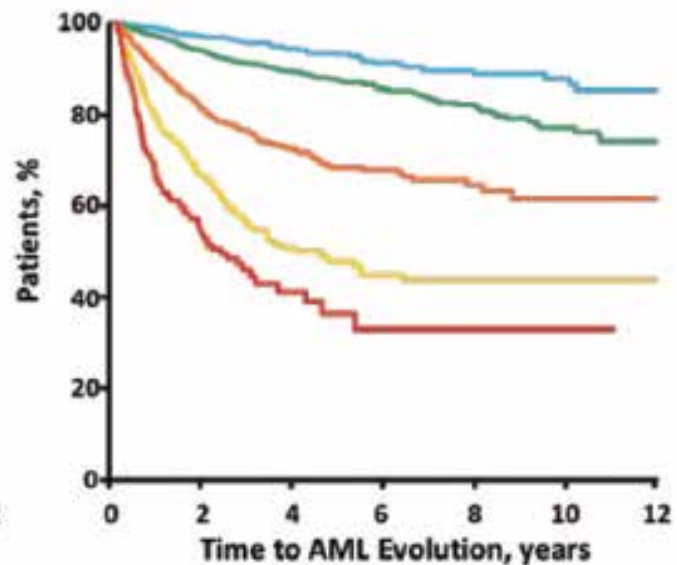
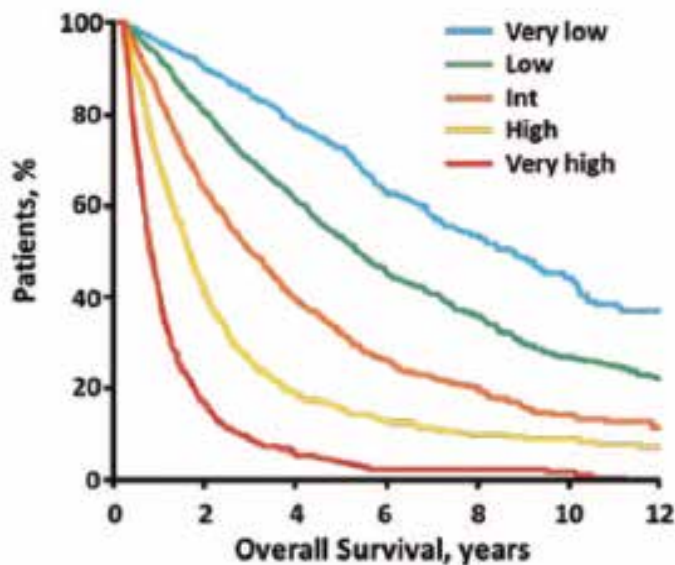
Good: normal, del(5q), del(12p), del(20q), del(5q) + 1 additional

Intermediate: del(7q), +8, +19, i(17q), other abnormalities not in other groups

Poor: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), -7/del(7q) + 1 additional, complex (3 abnormalities)

Very poor: complex (> 3 abnormalities)

Risk Category	Risk Score (for age 70)
Very low	≤ 1.5
Low	> 1.5-3
Intermediate	> 3-4.5
High	> 4.5-6
Very high	> 6



Citopenia idiopática de significado incierto (ICUS)

- Citopenias leves
 - Hb < 11 mg/dl
 - RAN < 1.500
 - Plaquetas < 100.000 x mm³
- Sin displasia significativa en MO
- Exclusión de otras enfermedades
- Sin alteraciones citogenéticas o moleculares

Displasia idiopática de significado incierto (IDUS)

- Citopenias muy leves (en el límite normal bajo) por > 6 meses
 - Hb > 11,5 gr/dl
 - RAN > 1.500
 - Plaquetas > 100.000 x mm³
- Displasia en > 10% de las series
- Sin alteraciones citogenéticas ni moleculares

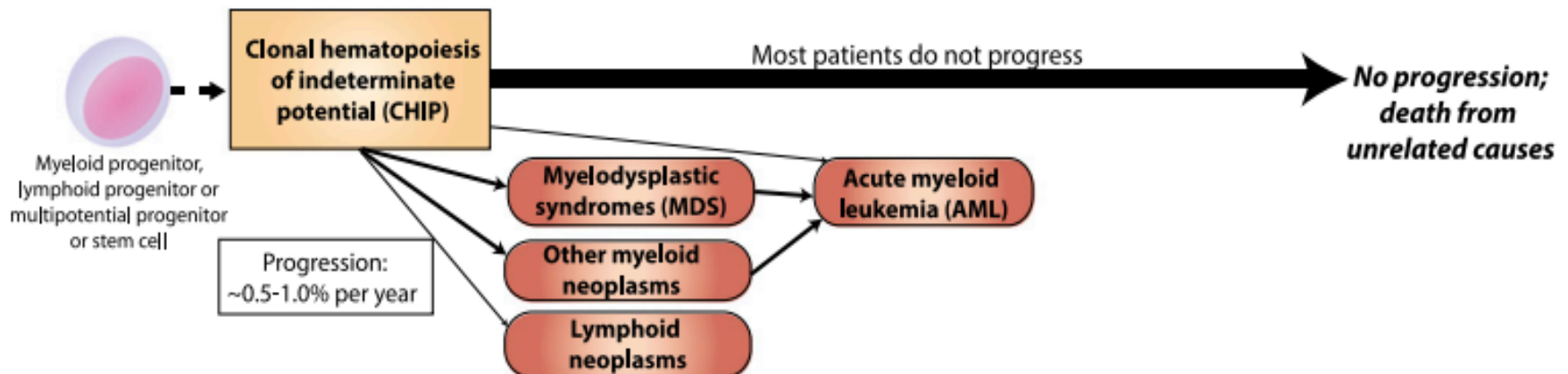
Hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP)

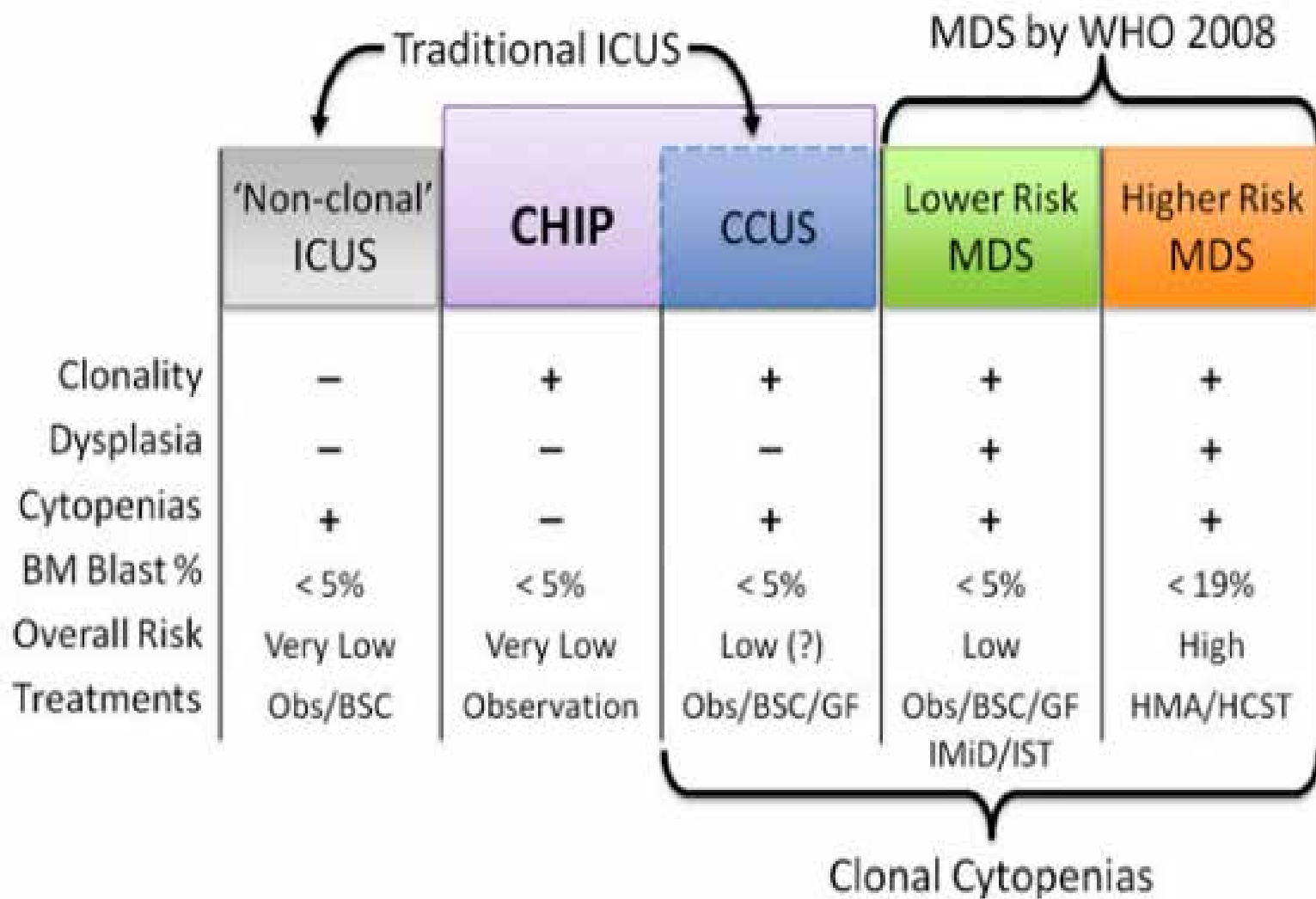
- En promedio, 1.3 ± 0.2 mutaciones somáticas son adquiridas por stem cell hematopoyéticas por década.
- Cambios genéticos premalignos pueden servir como iniciador en neoplasias hematológicas, promoviendo la expansión clonal

Hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP)

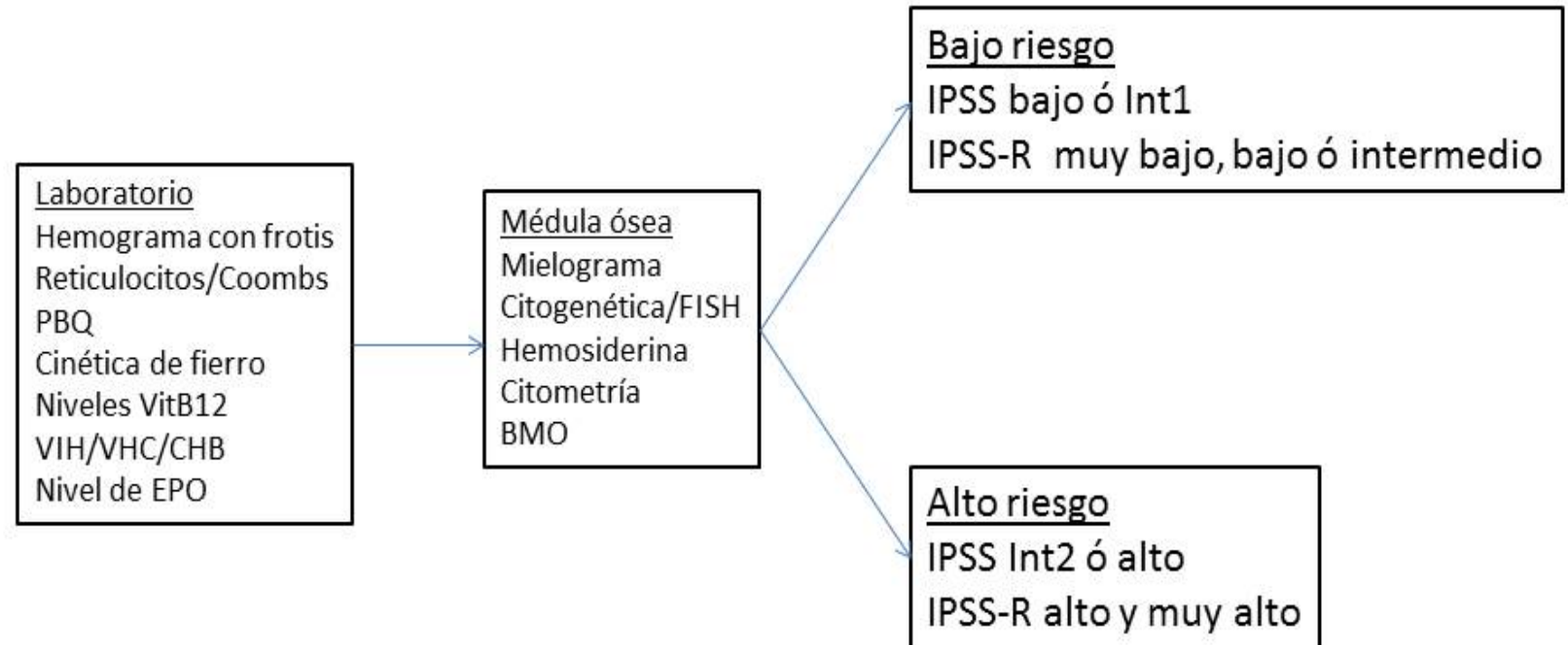
Definición:

- Ausencia de una neoplasia hematológica
- No cumple criterios para MGUS, MBL, HPN
- Presencia de mutaciones somáticas asociadas con neoplasia hematológica con una frecuencia del alelo variante $\geq 2\%$ (DNMT3A más frecuente)
- Tasa de progresión a neoplasia: 0,5 – 1% al año





Sospecha SMD



¿A quienes tratar?

- Evaluación funcional y de comorbilidades
- SMD alto riesgo son candidatos a tratamiento activo
 - 20-30% progresión a LMA
- SMD de bajo riesgo à citopenias son principal motivo de inicio de tratamiento
 - Hb < 10 gr/dl
 - Plq < 30.000
 - RAN < 500 o entre 500 y 1000 si hay infecciones recurrentes

Tratamiento de soporte

- Transfusiones
- Antibióticos
- Factores de crecimiento
- Quelantes de hierro



Factores de crecimiento

- **Factores estimulantes de colonias**
 - Para neutropenias severa (RAN <100) e infecciones piógenas recurrentes
 - Pulsos cortos
 - Mayor progresión a LMA?
- **Agonistas del receptor de TPO**
 - Estudios con romiplostim, mejora niveles de plaquetas, dosis-dependiente
 - Estudios recientes con eltrombopag
 - Uso avalado sólo dentro de estudios clínicos

Agentes estimulantes de eritropoyesis

- **EPO recombinante**

- 60.000-80.000 U/semana SC
- Tasa de respuesta: 20-25%
- Respuesta en 8-12 semanas
- Factores predictivos de buena respuesta
 - Nivel EPO < 500 UI/L
 - Bajos requerimientos transfusionales (< 2 U GR/mes)
 - Anemia refractaria, <10% blastos, cariotipo normal, IPSS bajo o INT1
- Indicación: Hb<10 gr/dl y con alta probabilidad de respuesta
- Asociación con GCSF mejora respuesta eritropoyética a 40%
- Asociación con lenalidomida puede restaurar la sensibilidad a EPO en pacientes con SMD bajo riesgo refractarios a EPO. List et al. ASH 2016

Agentes estimulantes de eritropoyesis

- **Darbopoietina**

- Larga acción
- 300 ug SC cada 1 ó 2 semanas
- Similar efecto que EPO convencional

Quelantes del hierro

- Sobrecarga de hierro por poli transfusiones
- Daño en órgano blanco por hierro
 - Ferritina, %sat, ferremia cada 3 meses
 - RNM hígado y corazón anual
- **Deferasirox**
 - 20 -30 mg/kg/dia VO
 - Inicio con ferritina >1000 ng/ml, al menos 10 U GR en los últimos 6 meses, %sat> 60%
 - Meta: ferritina < 1500 ng/ml y Fe hepático <7 mg/gr
 - Indicación: politransfundidos, expectativa de vida >1 año, candidatos a TPH
 - RAM: GI, rash cutáneo, renal y hepático

Lenalidomida

- Inmunomodulador y antiangiogénico
- Duración de respuesta: 2,2 años
- Mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia), efectos GI, rash, trombosis (2-5%)
- Dosis: 10 mg/día por 21 días cada 28 días (mín 4 ciclos)
- Su uso después de Azacitidina tasas de respuesta cercanos al 10%.

Table 3. Responses to lenalidomide in 5q– and non-5q– MDS patients

	Non-5q–	5q–
Transfusion independence	26%	67%
Median hemoglobin rise	3.2 g/dL	5.4 g/dL
Median time to response	4.8 weeks	4.6 weeks
Complete cytogenetic response	10%	44%

Modified from List et al⁴⁵ and Raza et al⁴⁶ with permission.

Inmunosupresión

- Mejor respuesta:
 - SMD hipoplástico
 - < 60 años, sin fibrosis, < 1 año del diagnóstico, cariotipo normal, sin exceso de blastos
- Tratamiento
 - Ciclosporina A
 - Timoglobulina
- Tasa de respuesta: 25-40%
- Duración respuesta: 3 años

Hipometilantes

Inhibidores de metiltransferasa

- Azacitidina
- Decitabina

Inhibidores de la histona deacetilasa

- Fenilbutirato, valproato (ácidos grasos de cadena corta)
- Benzamidas
- Arsénico
- Romidepsin (péptido cíclico)
- Vorinostat

Azacitidina

- 75 mg/m² SC ó IV día x 5-7 días cada 28 días (mín 6 ciclos en ausencia de progresión)
- Alta tasa de remisión completa y parcial comparada con terapia de soporte (60% vs 5%) y mejor sobrevida global (24 meses v/s 15 meses)
- Mejores resultados que decitabina en pacientes con >5% blastos (RC:70%)
- Mielosupresión (trombocitopenia, neutropenia), náuseas, irritación cutánea
- Metabolismo renal
- **Bajo riesgo**: en pacientes que no responden a estimulantes de eritropoyesis ó en 5q- refractarios a lenalidomida
- **Alto riesgo**: no candidatos a TPH (mejora dependencia transfusional, disminuye progresión a LMA y mejora SG)

Decitabina

- 20 mg/m²/día por 3- 5 días (hospitalización)
- Mayor mielosupresión y morbilidad asociada a tratamiento que azacitidina
- Metabolismo hepático
- Sin impacto en SG
- En pacientes de alto riesgo no candidatos a TPH
- Cambio de azacitidina a decitabina y viceversa aumenta la respuesta en un 10-20%.

Combinaciones

- Azacitidina + lenalidomida (SMD AR)
 - Tasa de respuesta global :72% Blood 2014;124 (abstr LBA-5)
 - Tendencia a mejor duración de respuesta Blood 2015;126 (abstr 908)
- Azacitidina+ vorinostat
 - Sin diferencia en tasas de respuesta ó sobrevida global comparado con azacitidina Blood 2015;126 (abstr 908)

Trasplante MO

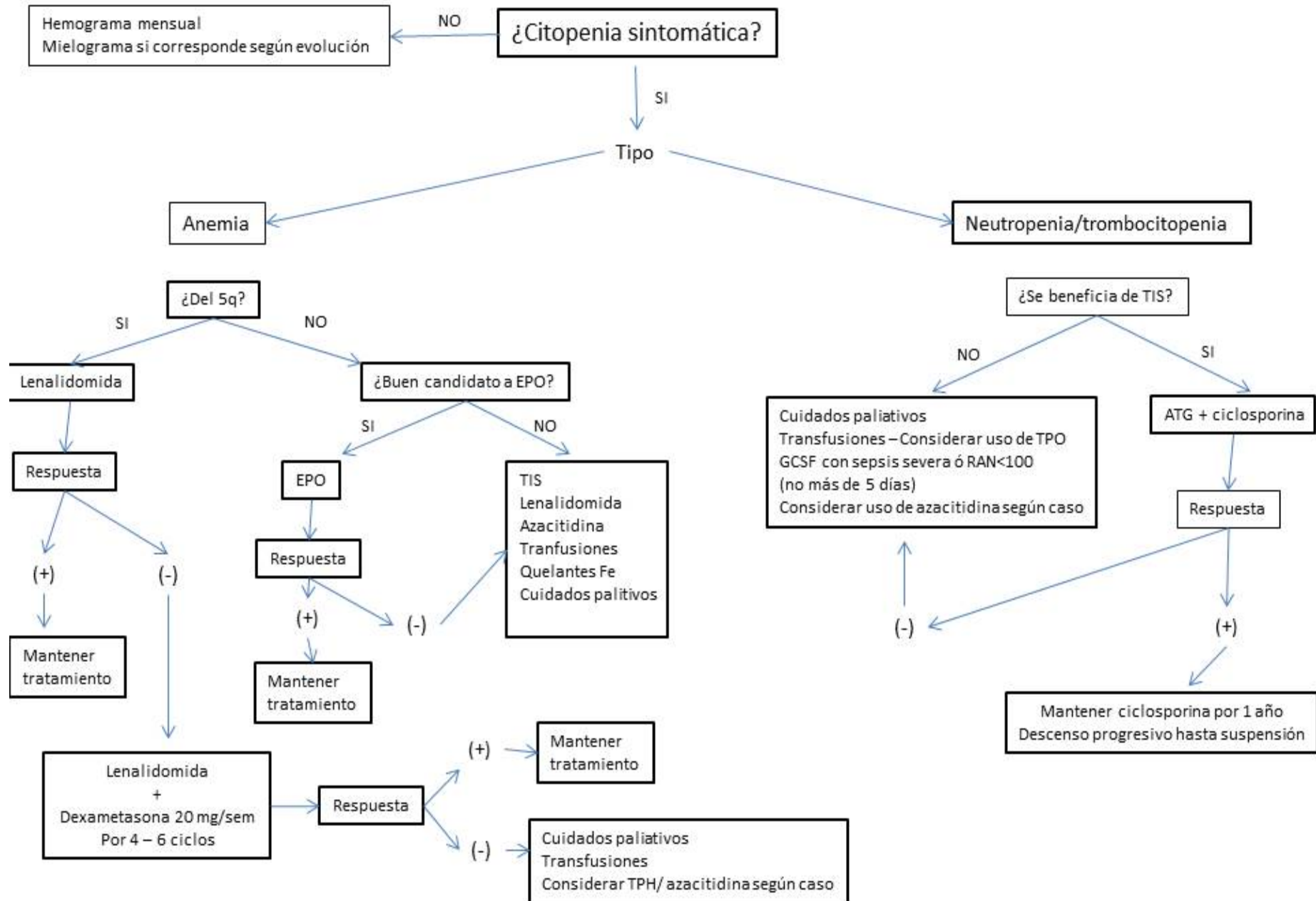
- Trasplante alogénico
 - Único tratamiento potencialmente curativo
 - Bajo riesgo no de 1º línea. Considerar en pacientes jóvenes refractarios a otros tratamientos
 - Alto riesgo: siempre tener esta opción en consideración.
- Azacitidina pre y post TPH mejoraría resultados (menor tasa de recurrencia)

Table 2. Ablative versus RIC allotherapy in MDS/AML patients more than 50 years of age

	Relapse, %	TRM, %
Ablative	38	37
RIC	56	24

Adapted from Alyea et al²⁵ with permission.
TRM indicates transplantation-related mortality.

SMD bajo riesgo



SMD alto riesgo

¿Candidato a TPH?

SI

NO

Presentar a Comité de TPH

Azacitidina

Respuesta

(-)

(+)

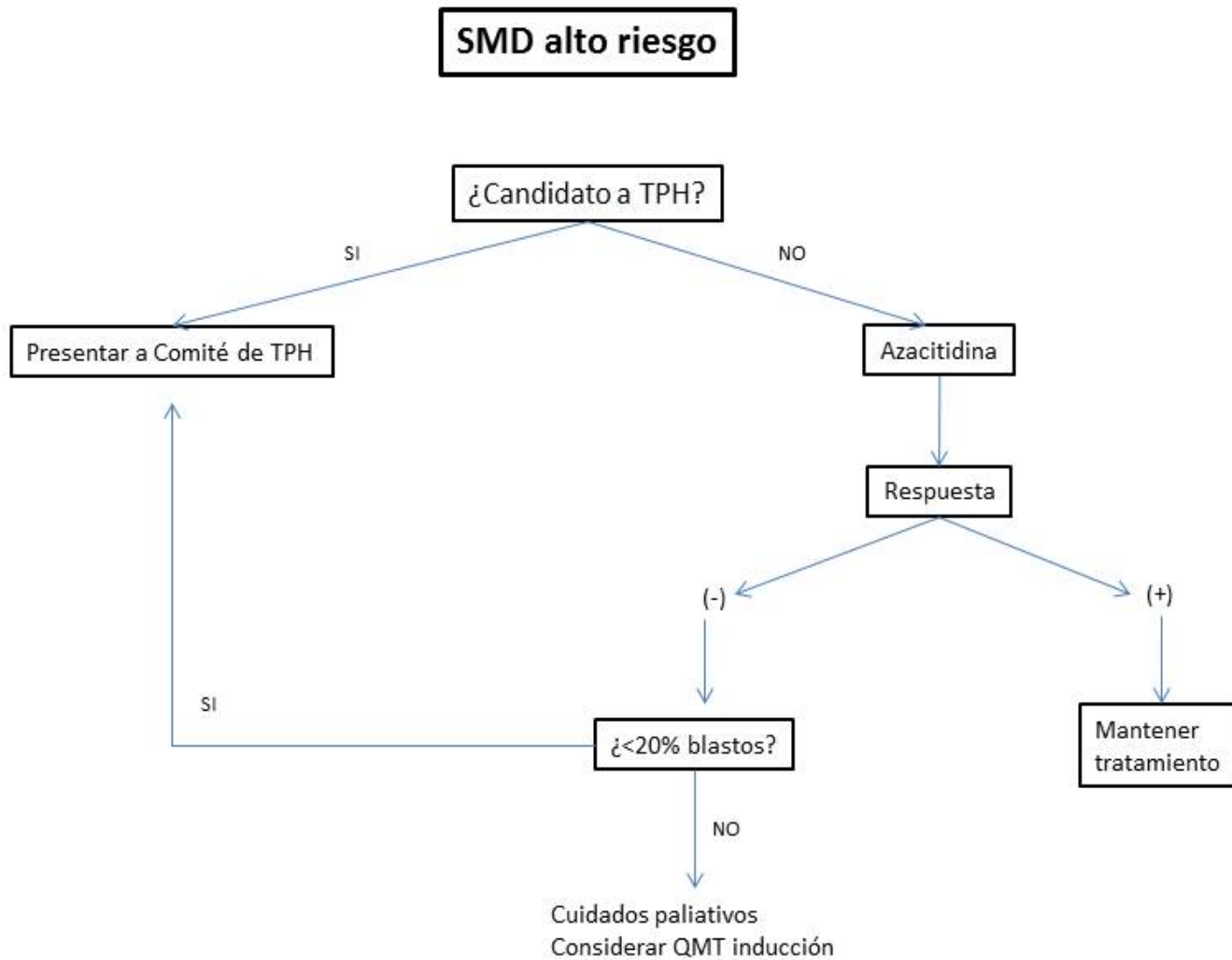
SI

¿<20% blastos?

NO

Mantener
tratamiento

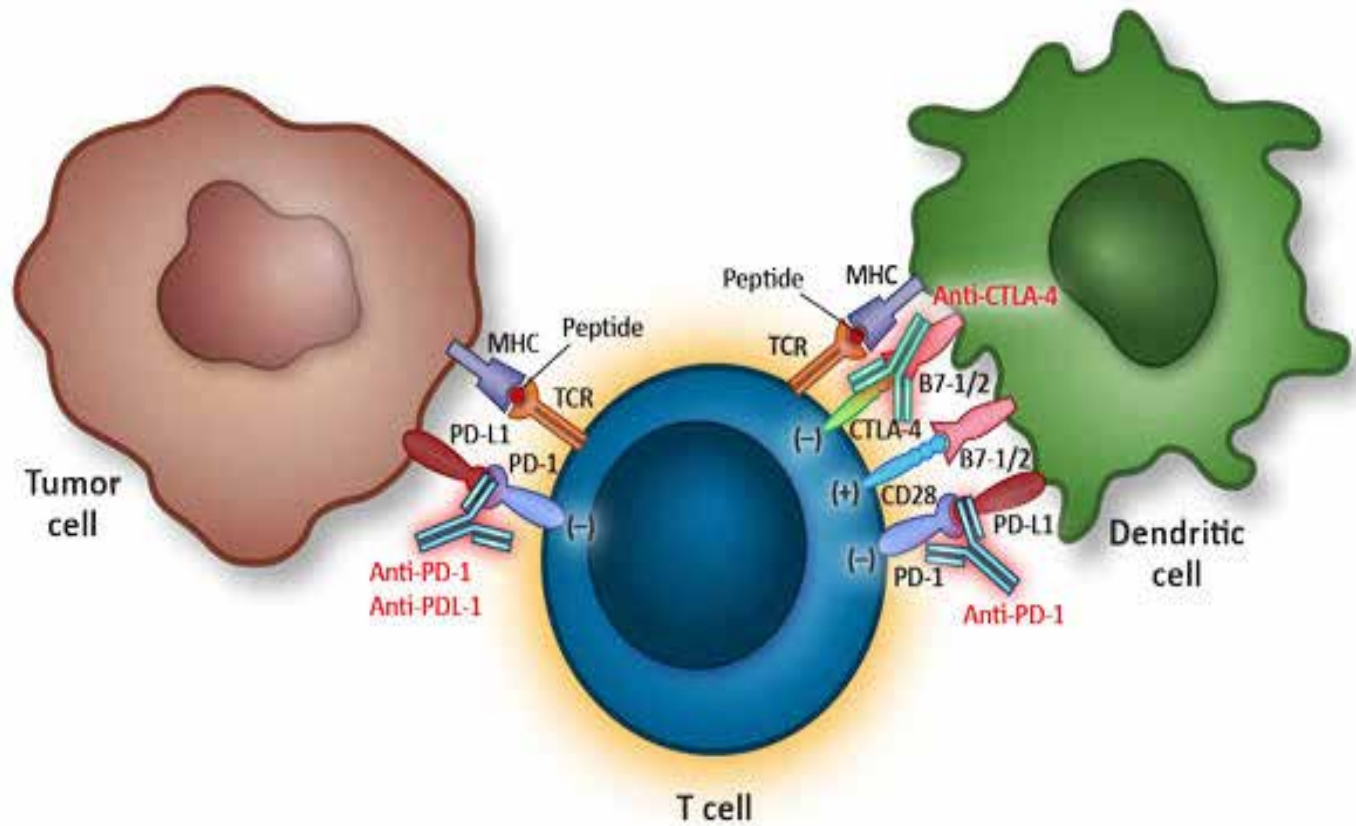
Cuidados paliativos
Considerar QMT inducción



Nuevas terapias

Droga	Target
CC486 (azacitidina VO)	DNA metil transferasa
Nivolumab	PD1
Ipilimumab	CTLA-4
Darvalumab	PDL1
Atezolizumab	PDL1
Rigosertib	PLK1/PI3K
Selinexor	Exportación nuclear selectiva
Vadastuximab/Gemtuzumab	CD33
Sorafenib	FLT3
Enasidenib (AG221)	IDH2 mutado
CPX351	Dauno/ARA-C (5:1)

Nuevas terapias



Nuevas terapias

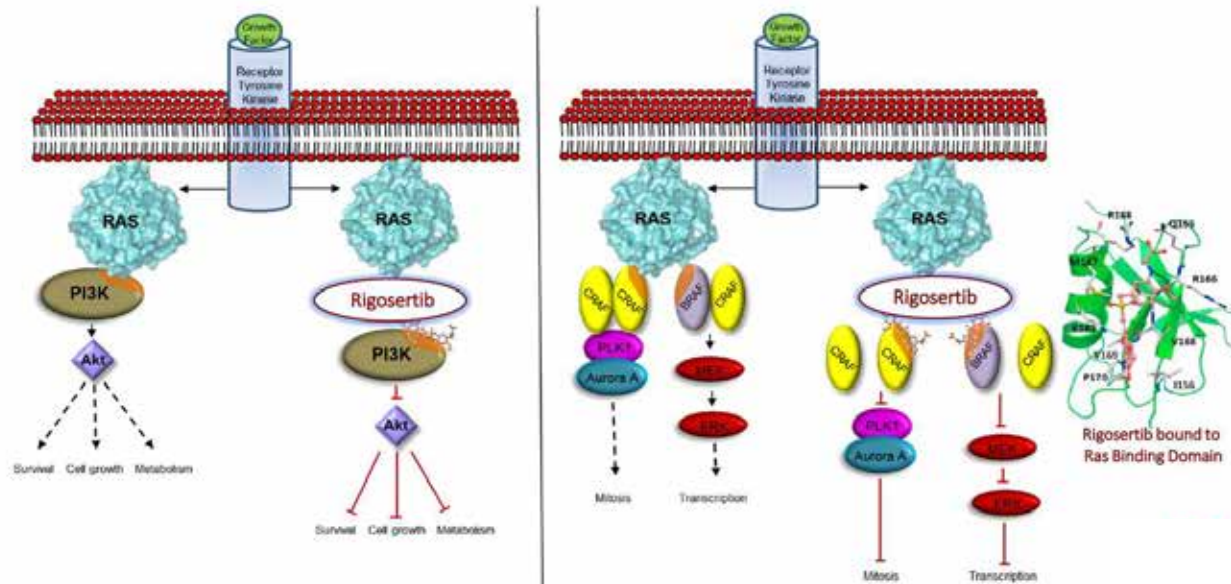
- A Phase II Study Evaluating the Combination of Nivolumab (Nivo) or Ipilimumab (Ipi) with Azacitidine in Pts with Previously Treated or Untreated Myelodysplastic Syndromes (MDS). Garcia-Manero G. ASH 2016
 - Bloqueo de con Nivolumab en combinación con azacitidina en pacientes con SMD AR no tratados se asocia con actividad clínica y buen perfil de seguridad.
 - Ipilimumab solo es capaz de inducir respuesta en pacientes previamente tratados
 - Nivolumab solo no mostró actividad clínica
- Nivolumab and/or Ipilimumab with or without Azacitidine in Treating Patients with Myelodysplastic Syndrome. Estudio Fase II . MD Anderson
- Nivolumab and Ipilimumab With 5-azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndromes (MDS). Estudio Fase II. MD Anderson

Nuevas terapias

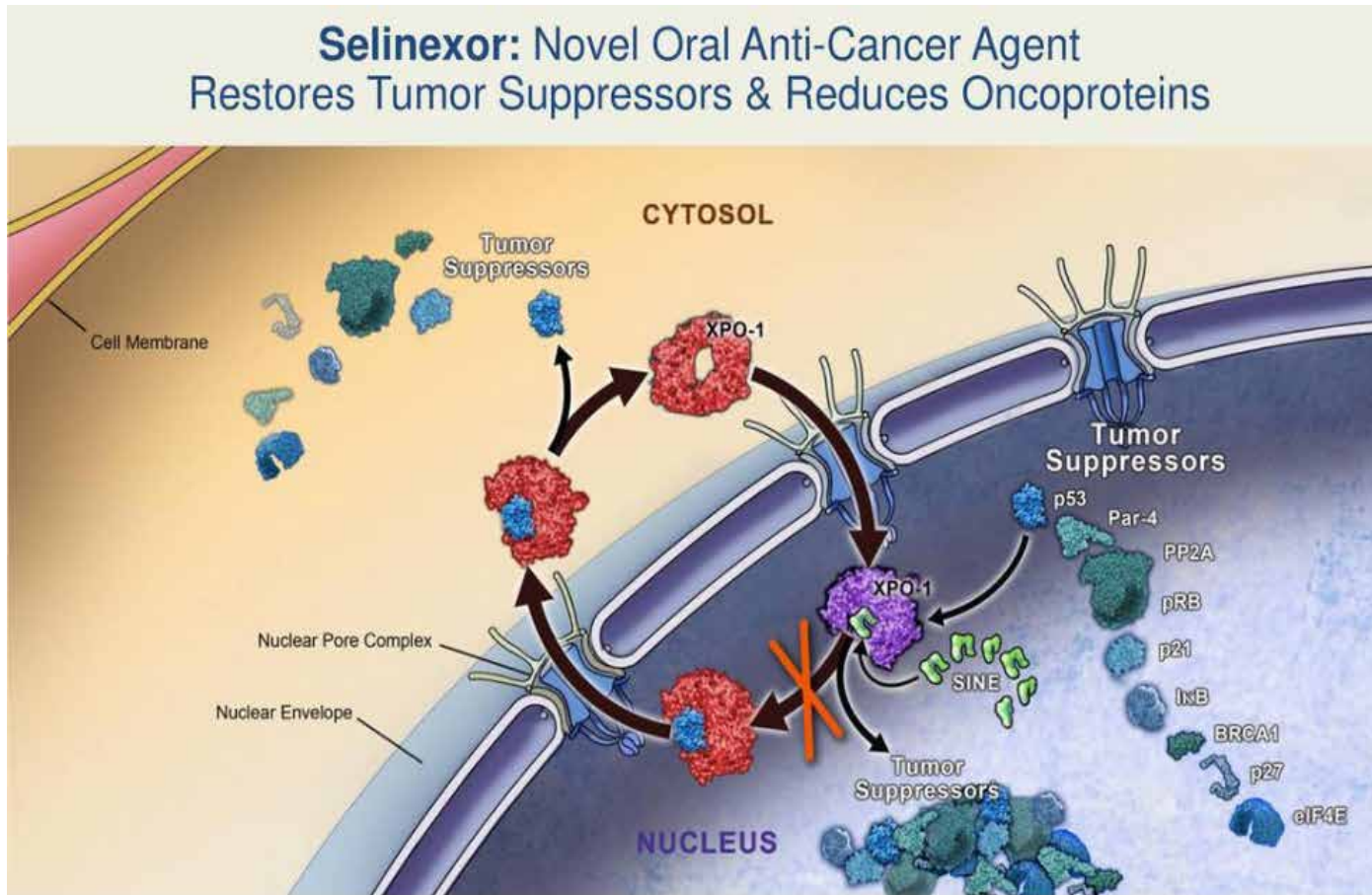
- Durvalumab in Previously Untreated Patients. Estudio Fase II. MDS UK Patient Support Group
- A randomized, open-label, phase II study of CC-486 (oral azacitidine), alone or in combination with durvalumab (MEDI4736), in patients (pts) with myelodysplastic syndromes (MDS) unresponsive to prior parenteral azacitidine or decitabine. Pierre Fenaux et al. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr TPS7078)

Nuevas terapias

- Overall survival and subgroup analysis from a randomized phase III study of intravenous rigosertib versus best supportive care in patients with higher-risk MDS after failure of hypomethylating agents. Blood 2014. 124 (abstr 163)
 - Sobrevida global: 8,2 meses para pacientes con rigosertib versus 5,9 meses para BSC



Nuevas terapias



Estudios Fase I en LMA y SMD AR

Nuevas terapias

- Anti CD33 à estudios fase I
- Sorafenib à estudios en LMA
- Enasidenib
 - 50% respuesta global en pacientes paliativos con SMD con IDH mutado Stein, Blood 2016
- CPX351
 - Estudio Fase IIb à 12,1 meses sobrevida global en LMA 2°vs 6,1 meses con inducción 7+3. Menor toxicidad

Gracias