

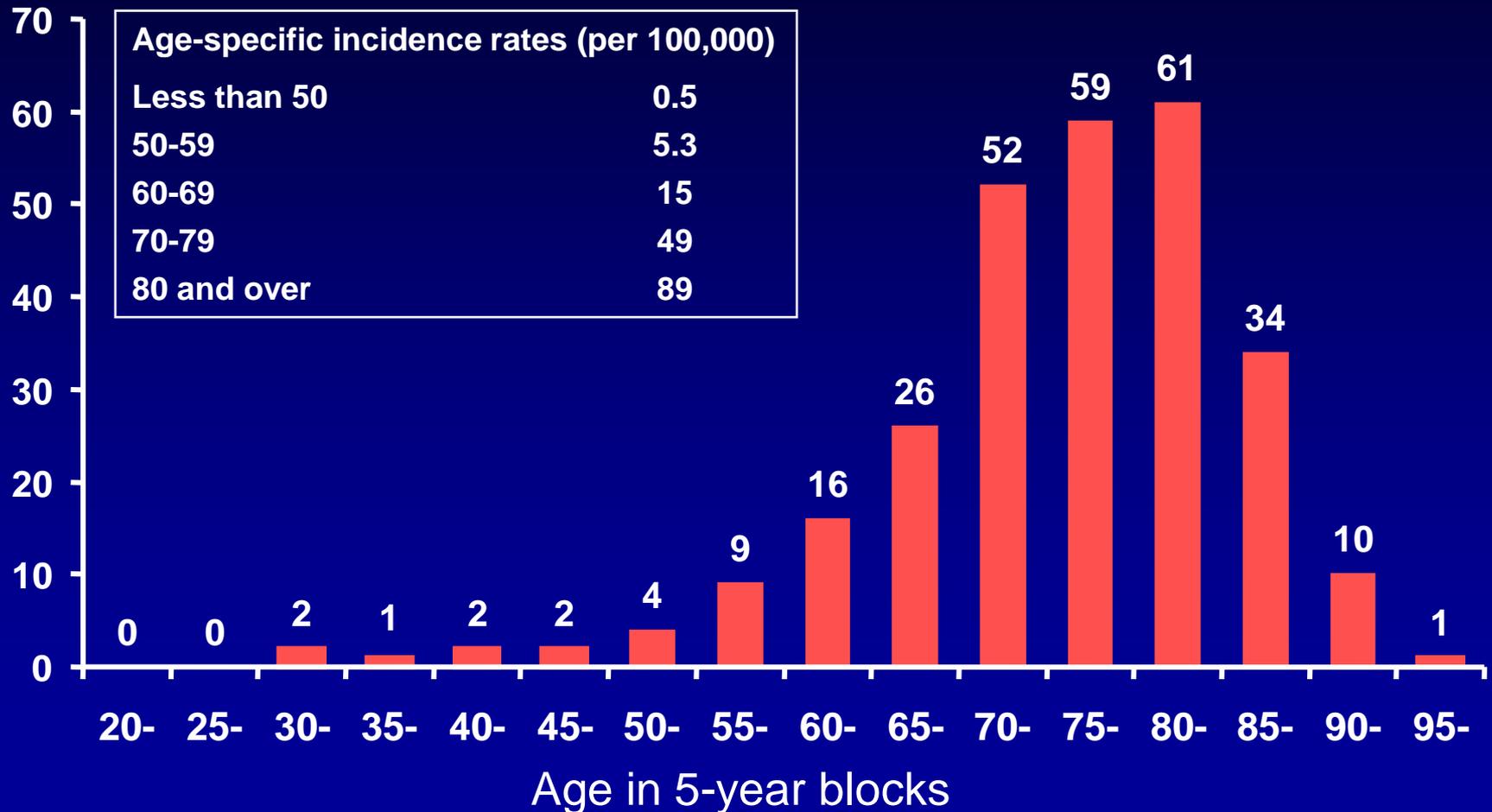
Síndromes Mielodisplásicos

Año 2010



Dr. Marcelo Iastrebnier
Docente Adscripto de la
Universidad de Buenos Aires

Incidencia de los SMD, distribución según edad

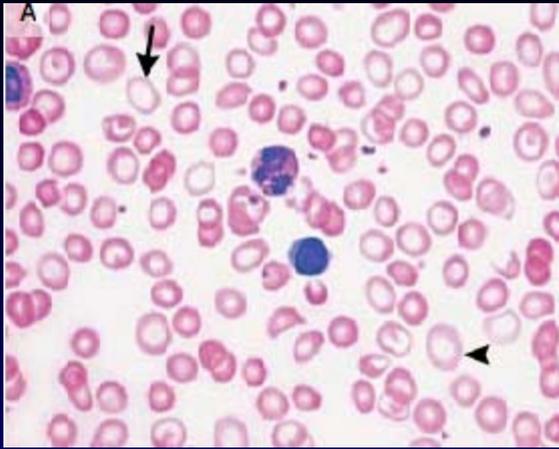


Diagnóstico

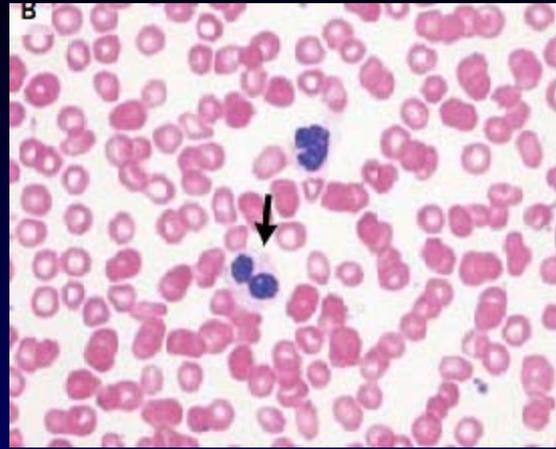
- **Morfología y Recuento Celular**
- **Histología de Médula Osea**
- **Características Clínicas**
- **Citogenética**

Hallazgos morfológicos más frecuentes

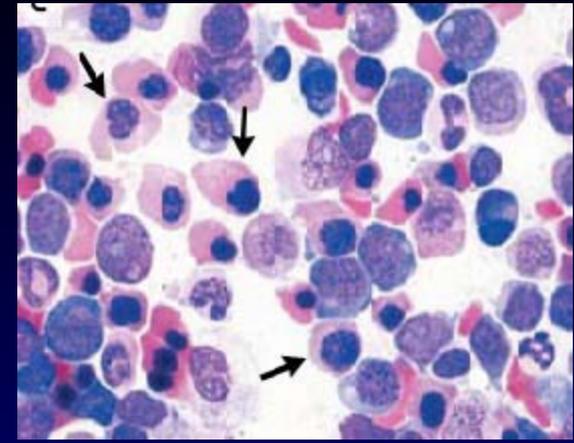
- Anemia / citopenias
- Macroцитos Ovais
- Neutrófilos hiposegmentados (Pseudo Pelger Huët)
- Hipogranulación
- $\geq 10\%$ displasia mieloide en MO
- Diseritropoyesis (sideroblastos en anillo)



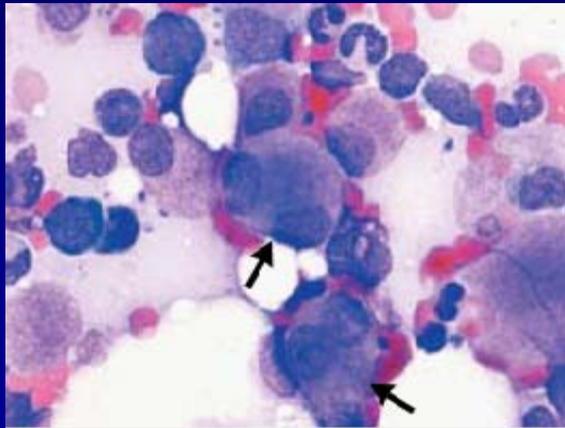
Macroovalocitos



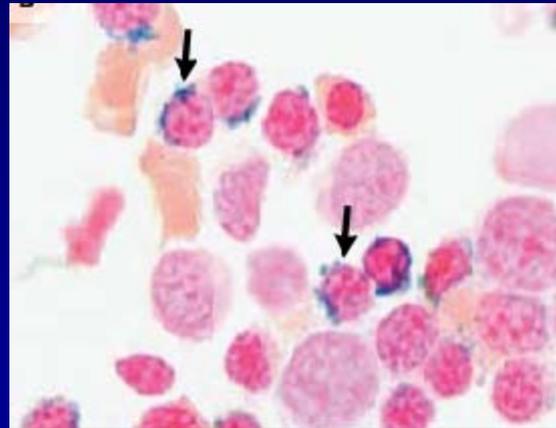
Pelger Huet



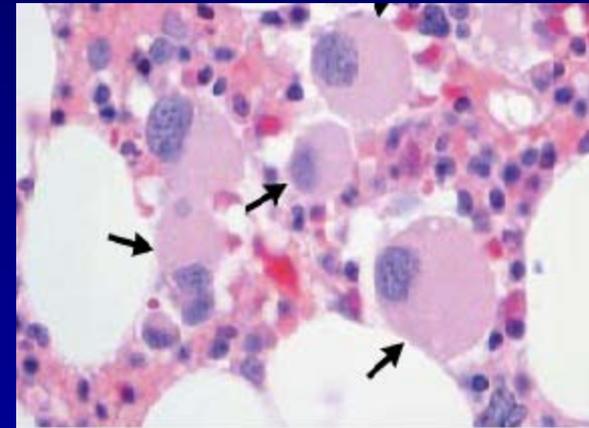
Diseritropoyesis



Megacariocitos
Uni y bilobulados



Sideroblastos
en anillo



Megacariocitos
hipolobulados

Histología (Biopsia de médula ósea)

- Celularidad / Edad
- Morfología
- CD34
- Fibrosis / Trama Reticulínica

Valores de referencia: (Técnica de Gomori)

FM 0: Fibras de reticulina aisladas

FM 1: Fibras cruzadas, particularmente en zonas vascularizadas

FM 2: Incremento difuso y denso de reticulina, numerosas intersecciones

FM 3: bis anterior + haces de colágeno densos + osteoesclerosis

Clasificación WHO de los SMD

- Principales cambios:
 - Elimina RAEB-T (LMA \geq 20% de blastos)
 - Reconoce el impacto negativo de la displasia multilineaje en RA y RARS
 - Considera a la deleción intersticial aislada del cromosoma 5 como un subtipo de SMD de buen pronóstico.
 - LMMC = Desorden Mielodisplásico/Mieloproliferativo

World Health Organization MDS Categories (2008)

Nombre	Abrev.	Principal Característica	% de pacientes
Citopenia refractaria con displasia unilínea	RA	Anemia y displasia eritroide	10
	RN	Neutropenia y displasia granulocítica	< 1%
	RT	Trombocitopenia y displasia Mg	< 1%
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo	RARS	> = 15% sideroblastos en anillo	5
Síndrome 5q-	Del(5q)	Deleción aislada del 5q31, anemia, megacariocitos hipolobulados	5
Citopenia refractaria con displasia multilineal	RCMD	Displasia Multilineal con > 1 citopenia con o sin sideroblastos en anillo	20
Anemia Refractaria con excesos de blastos 1	RAEB-1	5-9% blastos	20
Anemia refractaria con excesos de blastos 2	RAEB-2	10-19% blastos; ± cuerpo de Auer	20
inclasificable	MDS-U	No caben otras categorías	10
SMD de la niñez	RCC	hipocelularidad y pancitopenia	Rara

Limitaciones del IPSS

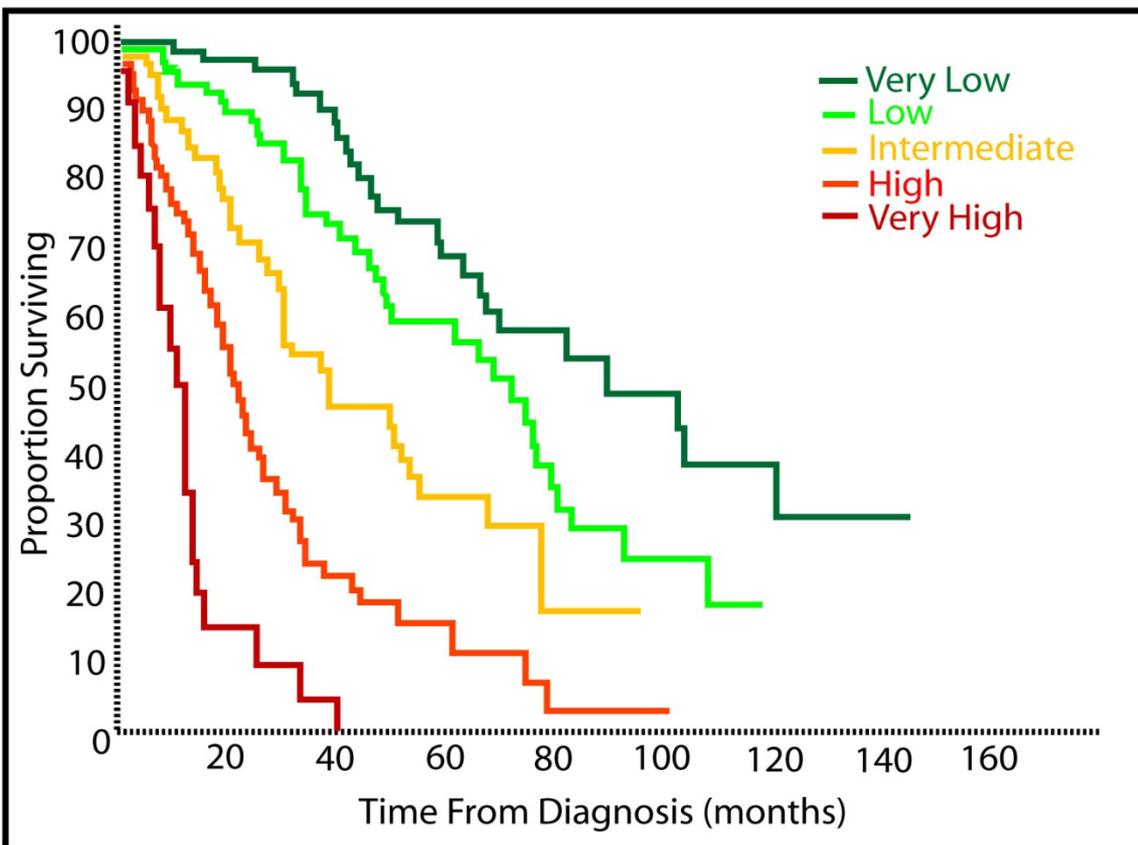


- Edad
- Dependencia transfusional
- Valor del citogenético
- Trombocitopenia
- Considera a los SMD 1^o, los no tratados y excluye a la LMMC.
- Tratamientos previos
- Comorbilidades

WPSS

Sobrevida acorde al Grupo de Riesgo

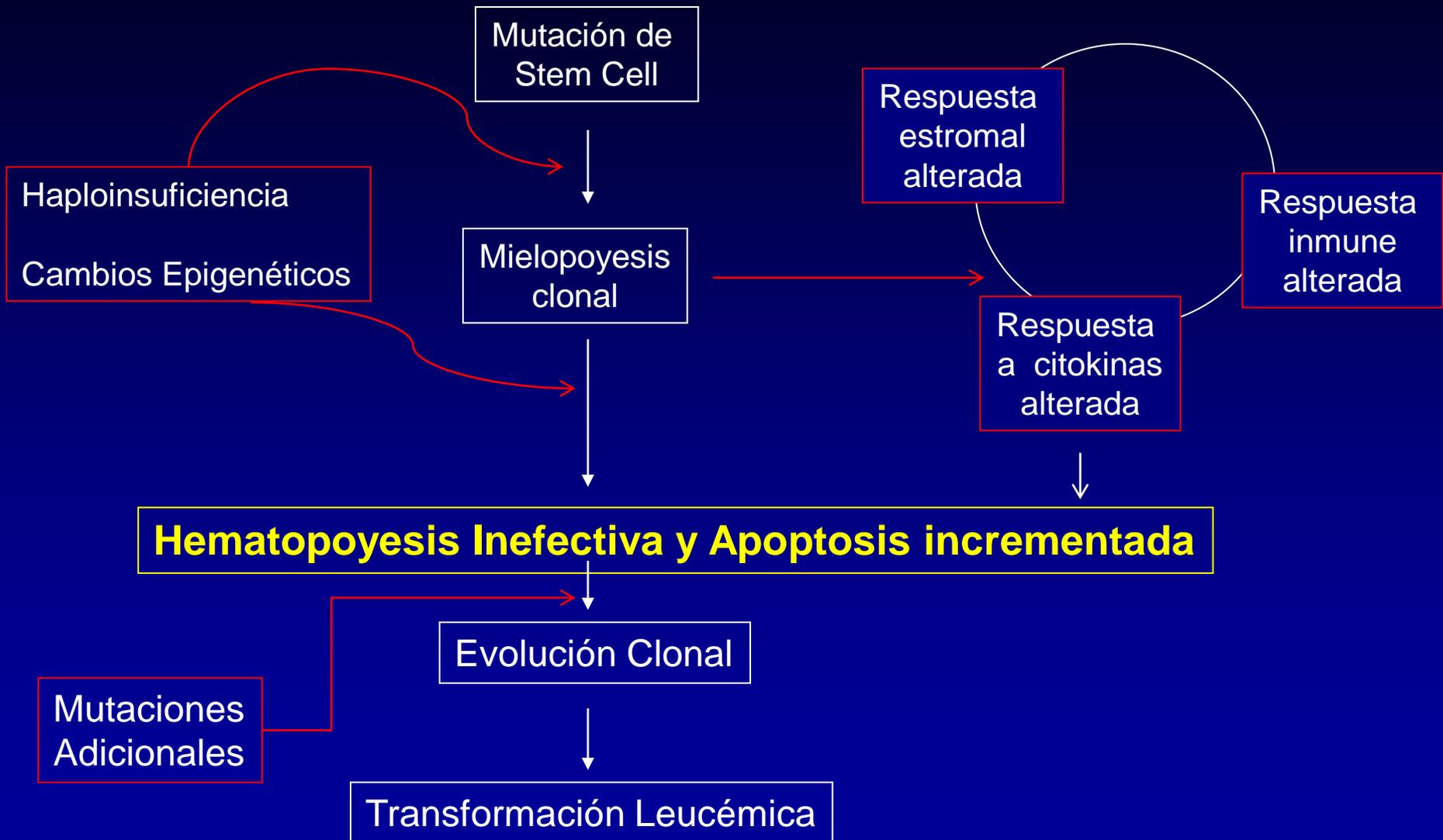
Score (suma)	WPSS Risk Categoría	Sobrevida Media (meses)
0	Muy Bajo	136
1	Bajo	63
2	Intermedio	44
3-4	Alto	19
5-6	Muy Alto	8



MDARSS (0-15 puntos)

Factor Pronóstico	Categoría	Coeficiente	Puntos
Citogenético	7 abn or complex ≥ 3	0.479	3
Plaquetas	<30	0.418	3
	30-49	0.270	2
	50-199	0.184	1
Hemoglobina	<12.0	0.274	2
PS (ECOG)	≥ 2	0.267	2
Leucocitos	>20	0.258	2
% blastos en MO	5-10	0.222	1
	11-29	0.260	2
Edad	60-64	0.179	1
	≥ 65	0.336	2
Transfusiones Previas	Si	0.107	1

Mecanismo Patogénico de los SMD

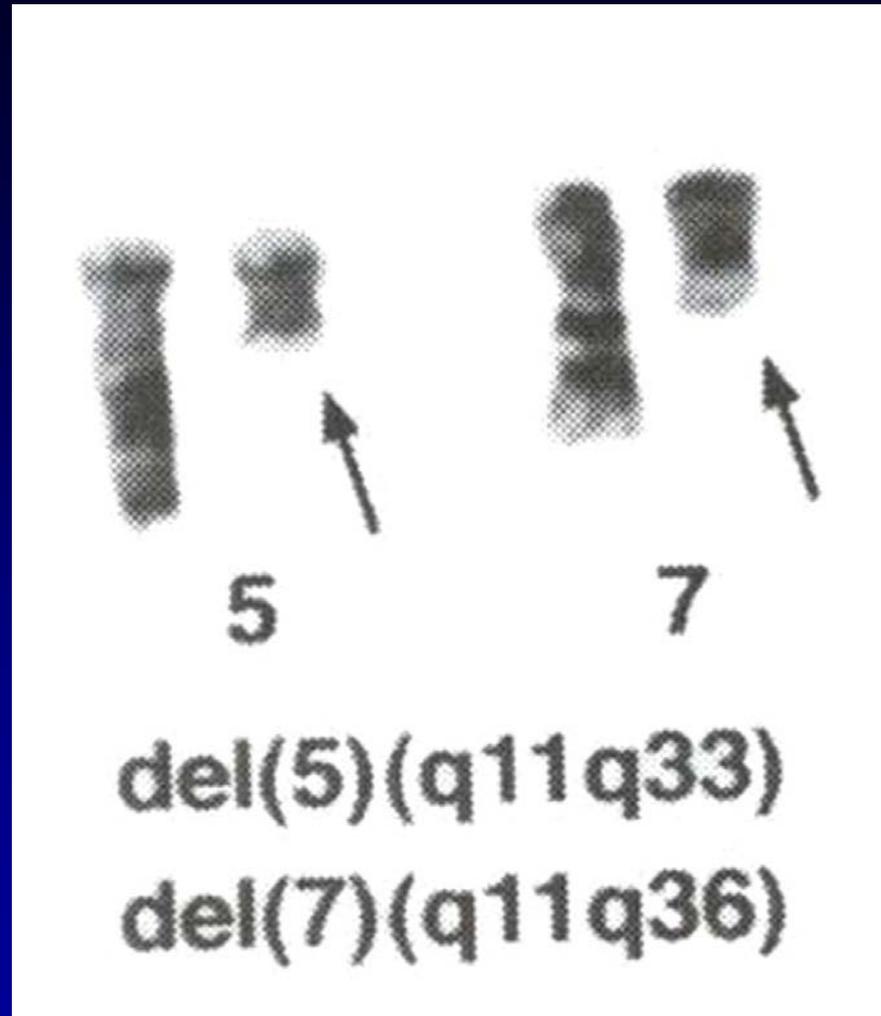


Biología Molecular de los SMD

Fisiopatogenia

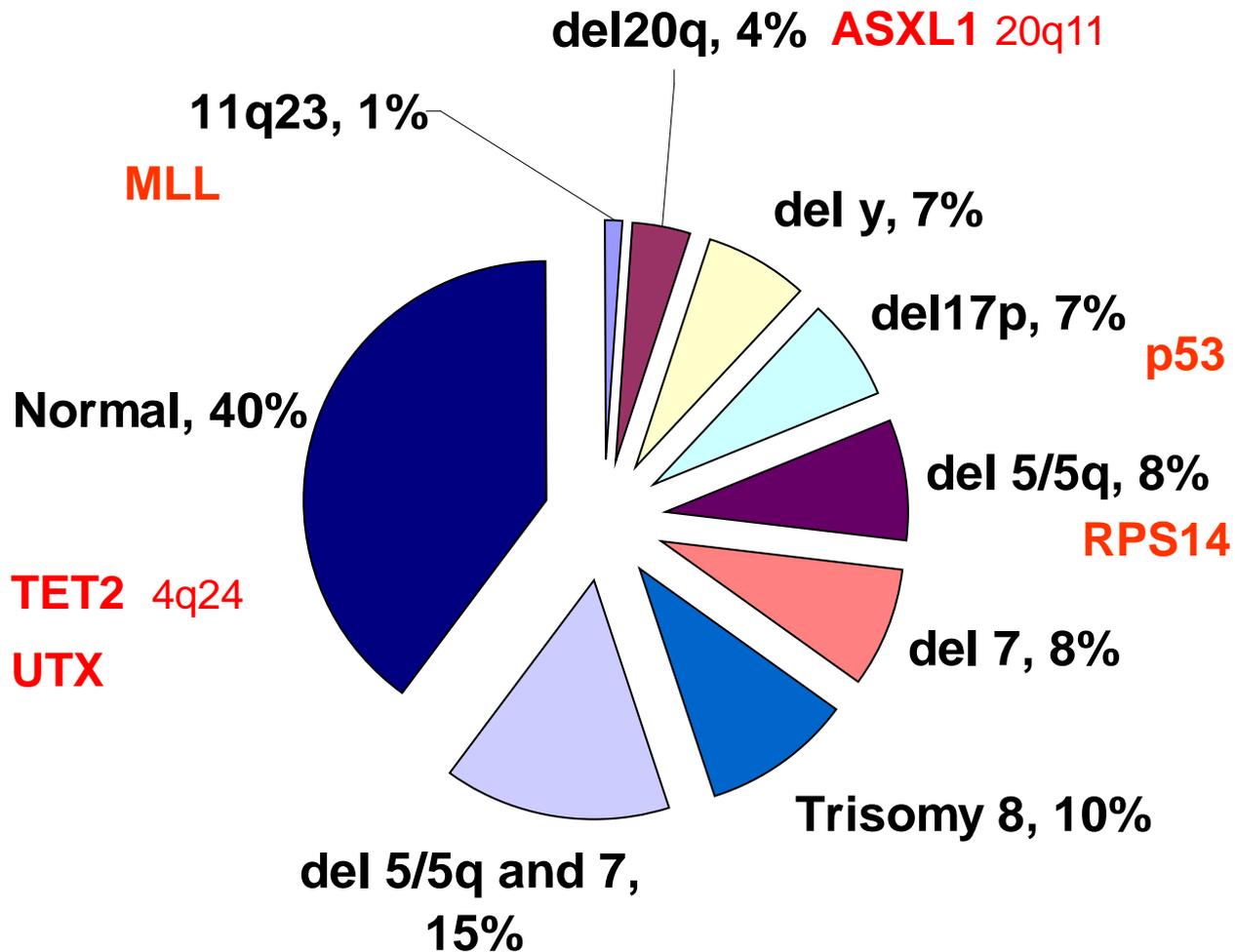
- Origen clonal
- Apoptosis Incrementada
- Mutaciones Puntuales Recurrentes
- Pérdida de la función telomerasa
- Cambios epigenéticos y Haploinsuficiencia
- Inestabilidad Genómica
- Polimorfismos genéticos (UPD, LOH)

Refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD)



Vardiman, J. W ASH Image Bank 2001;2001:100188

Cambios Citogenéticos



Citogenética y Patogénesis Molecular

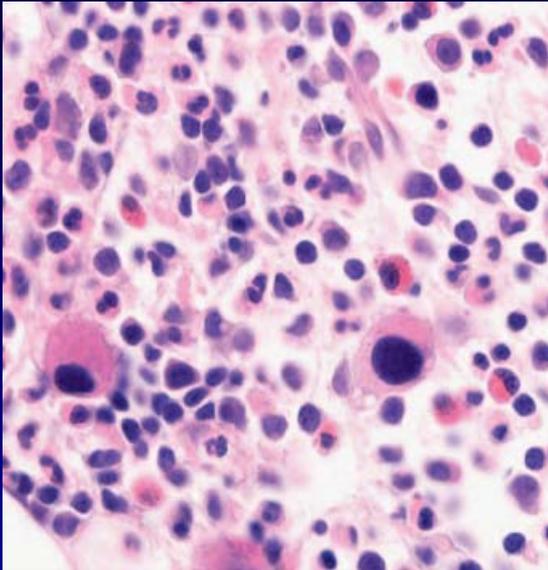
- Incidencia de cariotipos alterados:
 - SMD de novo: $\pm 50\%$
 - SMD secundarios: $\pm 90\%$
- Los cambios cromosómicos son principalmente:
“NO BALANCEADOS”
- Inestabilidad Genómica:
“Susceptibilidad a nuevas lesiones genéticas”
- Afecta principalmente:
 - Genes Supresores Tumoraes
 - Reparación del ADN

Cytogenetic features in Myelodysplastic Syndromes

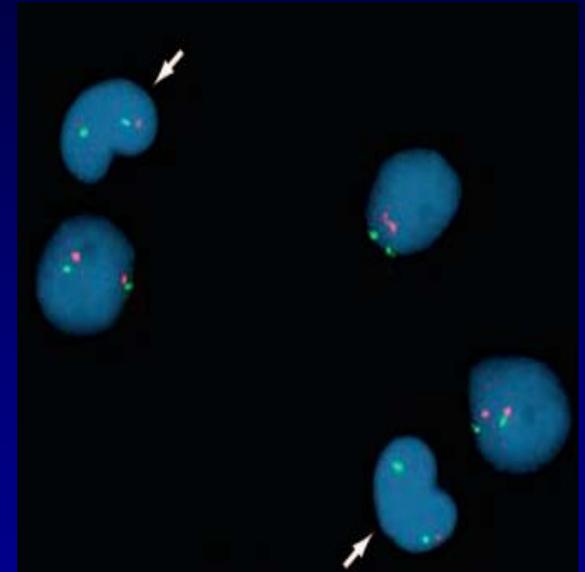
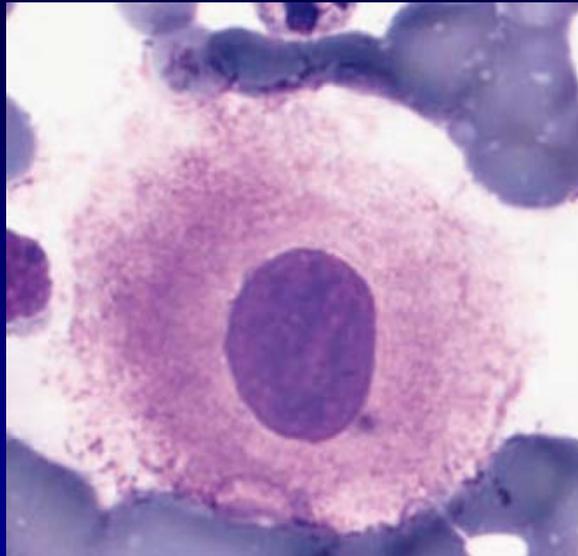
5q deletions

- 5q- was described for 1st time by Van Den Berghe in 1974
- characterized by:
 - Female preponderance
 - Normal or elevated platelets
 - long lasting clinical course
 - low risk for leukemia transformation
 - Less than 5% of blasts
 - “Erythroid hypoplasia” ; “monolobulated megakaryocytes”

Prominent monolobated megakaryocytes



Fluorescence in situ hybridization
Long arm of chromosome 5



Cytogenetic features in Myelodysplastic Syndromes

5q- Deletions

- **Haploinsufficiency of RPS14**
represents an early pathogenetic event and makes MDS cell vulnerable to further hits.
- **SPARC's genes**
reside within the 5q- CDR and inhibit myeloid proliferation. They induce apoptosis by inhibiting phosphatases (CDc25C and PP2A).
- **LENALIDOMIDE**
up-regulates SPARC's gene and restores its expression.

Lesiones Genéticas en SMD

Haploinsuficiencia

- TET2 + ASXL1 15-25% (SMD) y 40-50% (LMMC)
- RUNX1 10% (LMMC)
- NRAS 4-8%
- P53 4-8%
- FLT3 2-3%
- JAK2 1-5%
- KIT <1%
- PDGFR <1%

- Mutaciones detectables (<10%), potenciales blancos terapéuticos

- Tendencia a SMD proliferativos o evolución rápida a LMA

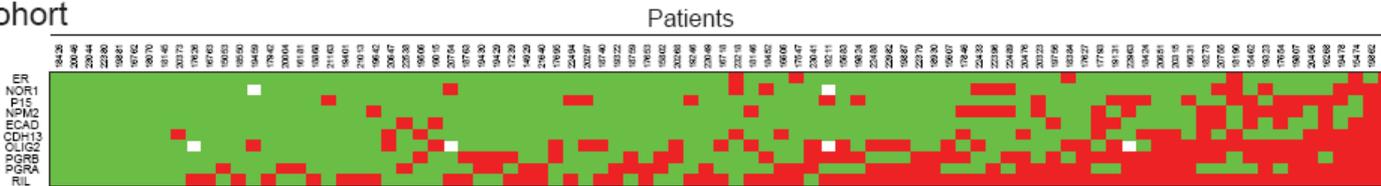
Polimorfismos (SNP Arrays) en SMD

- Aumenta de 59 a 78% la capacidad de detectar anomalías cromosómicas
- Detecta UPD somático en el 20% de pacientes, habitualmente como anomalía solitaria
- Evidencia defectos diploides (homocigotas) que se asocian con peor sobrevida

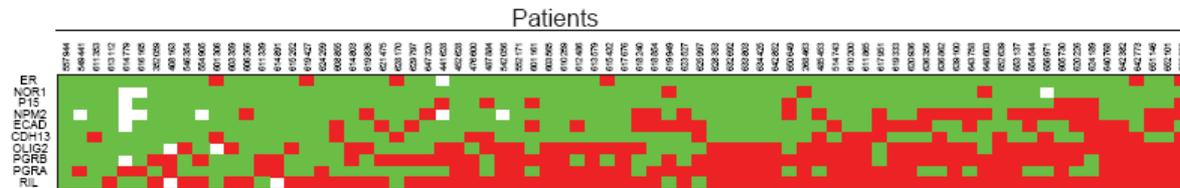
Metilación

Panel de genes en SMD

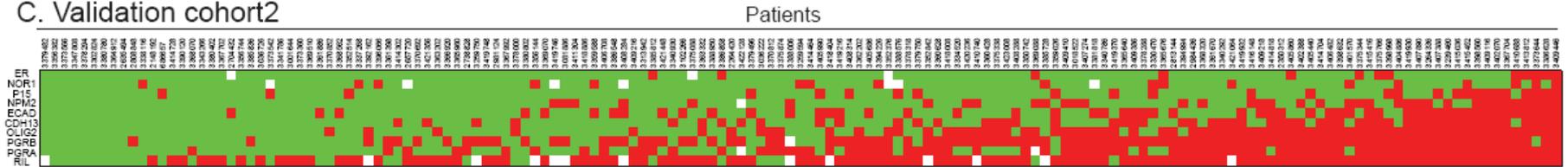
A. Training cohort



B. Validation cohort1



C. Validation cohort2



La Metilación podría ser una variable independiente de sobrevida

Criterio Diagnóstico Mínimo de SMD

P. Valent et al. Leukemia Research 31 (2007) 727-36

(A) Criterios, “Prerrequisitos”

1. Citopenia Constante de 1 o + linajes: (Hb <11; Plaq <100000; N <1500)
2. Exclusión de enfermedades clonales y no clonales

(B) Criterios, “relacionados a SMD (decisivos)”

1. Displasia de al menos 10% en MO o Sideroblastos >15%
2. 5 a 19 % de Blastos
3. Cariotipo anormal típico (con o sin FISH)

(C) Co-criterios, (para pacientes portadores de criterios A pero no B, o con características típicas por ej: An Macr con req transf)

1. Aberraciones por Citometría de Flujo
2. Humara, Gen Chip, Mutaciones (ej. RAS)
3. CFU de MO

- Para diagnóstico Mínimo: “Prerrequisitos ” + 1 “Criterio decisivo o relacionado”
- Para “Altamente Sospechoso” : “Prerrequisitos” + 1 Co-criterio

Citopenia Idiopática de significado indeterminado (ICUS)

ICUS no es un SMD

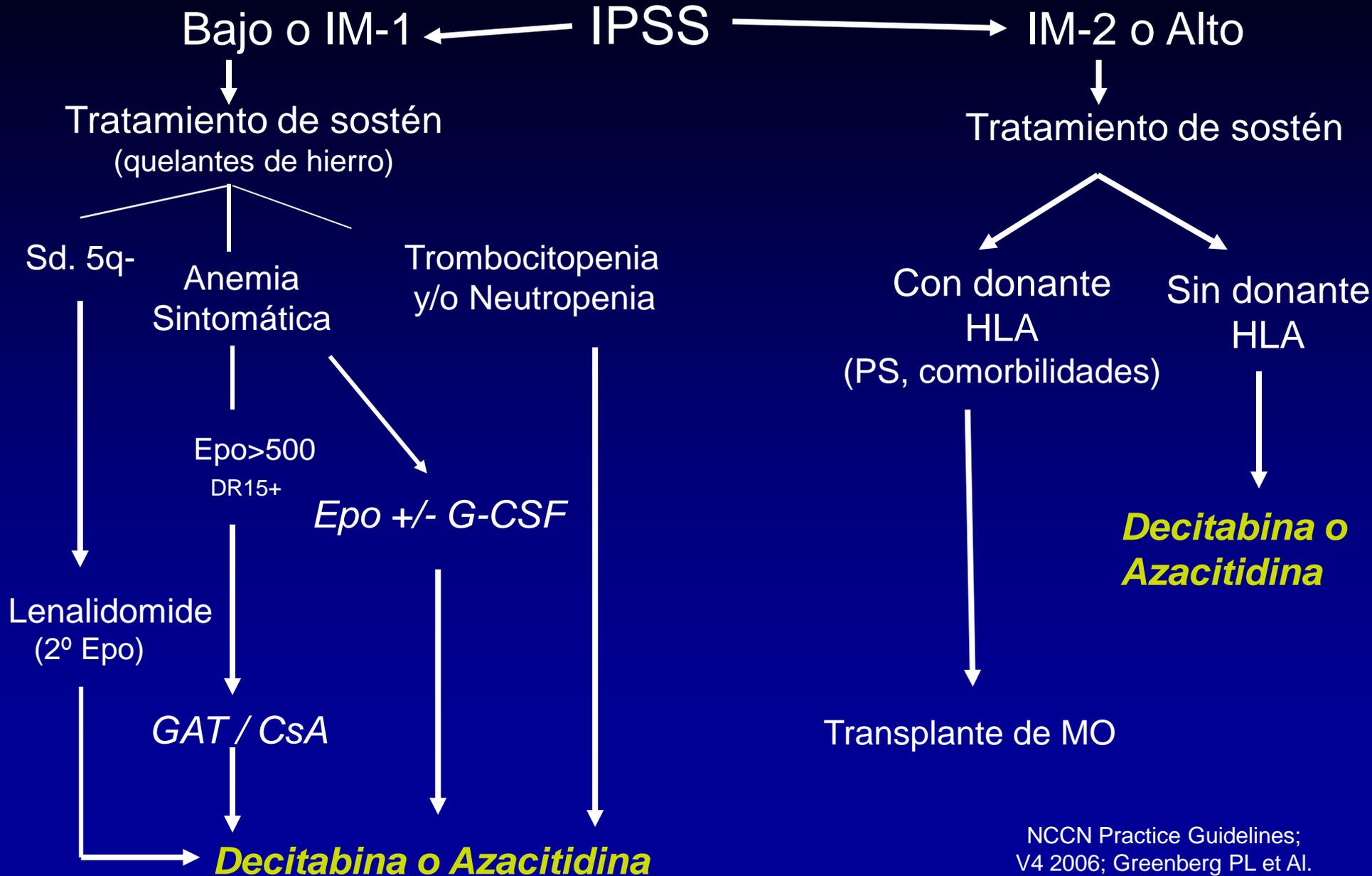
Definición

- Citopenia por 6 meses
 - Hemoglobina <11gr/dl
 - Neutrófilos <1500/mm³
 - Plaquetas <100 x 10⁹/L
- Ausencia de Criterios Mínimos de SMD
- Exclusión de otras causas de citopenias

Resumen

- El diagnóstico es básicamente morfológico
- Gran heterogeneidad clínica
- Adelantos en Biología Molecular:
 - Apoptosis
 - Nuevos genes involucrados
 - Epigenética
- Criterios Mínimos / Sistemática diagnóstica
- Bases para un tratamiento más ajustado

Algoritmo Terapéutico de los SMD



Hipometilantes en los Síndromes Mielodisplásicos

“de la fisiopatogenia y la farmacología a la Práctica Clínica”

Cambios Epigenéticos

```
graph TD; A([Cambios Epigenéticos]) --> B[Expresión genética diferente o ausente<br/>Reversibilidad (potencialmente con drogas)<br/>Transmisibilidad (de los cambios a la progenie)<br/>Indemnidad (de la estructura del ADN)]; B --> C[Ejemplo:<br/>Hipermetilación del Gen Supresor Tumoral p15]; C --> D([Tratamientos Epigenéticos]);
```

Expresión genética diferente o ausente
Reversibilidad (potencialmente con drogas)
Transmisibilidad (de los cambios a la progenie)
Indemnidad (de la estructura del ADN)

Ejemplo:
Hipermetilación del Gen Supresor Tumoral p15

Tratamientos Epigenéticos

Hipometilantes en los Síndromes Mielodisplásicos

“de la fisiopatogenia y la farmacología a la Práctica Clínica”

Metilación del ADN

- Universal
- Metilación {
 - Silenciar Genes
 - Estabilidad del Genoma
 - Carcinogénesis

DNMT-1

Abundante, división y reparación
“de mantenimiento”

DNMT-3a, DNMT-3b

Embriogénesis, “de novo”

DNMT-3L y DNMT-2

No funcionales

Hipometilantes en los Síndromes Mielodisplásicos “de la fisiopatogenia y la farmacología a la Práctica Clínica”

Mecanismo de Silenciamiento o Activación de Genes en Células Normales y/o Tumorales.

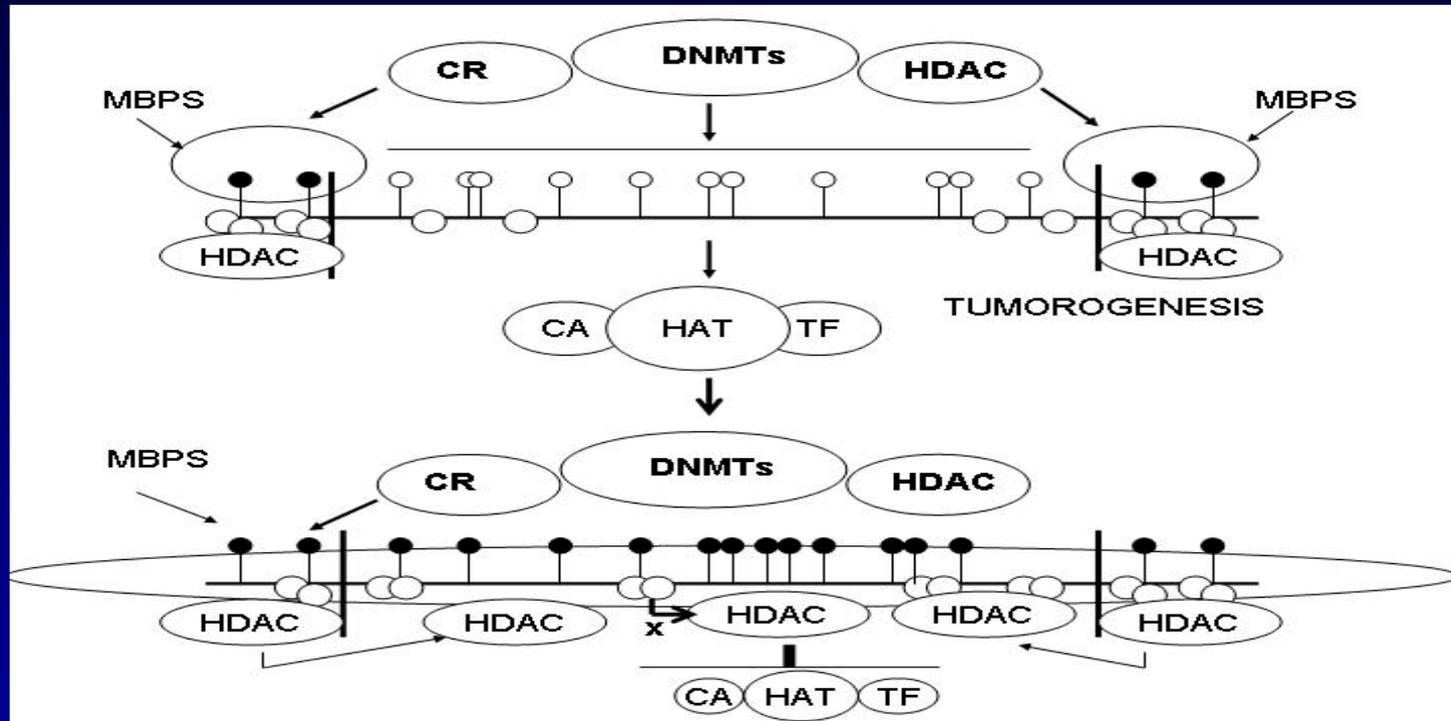
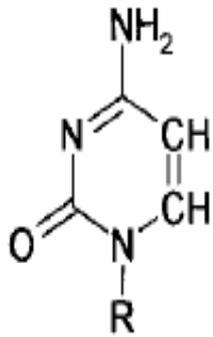


Fig. basada en NEJM 2003;349(21):2042-54

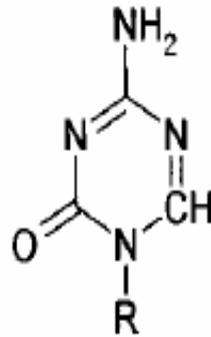
Hipometilantes en los Síndromes Mielodisplásicos

“de la fisiopatogenia y la farmacología a la Práctica Clínica”

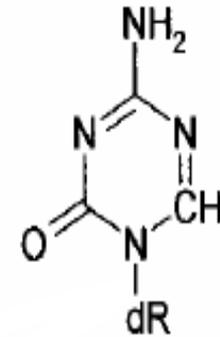
Drogas Inhibidores de la DNMT (Hipometilantes)



Citidina



5-Azacitidina



5-aza-2-deoxicitidina

Basada en Oncogene (2002) 21, 5483-5495

Incorporación de la Decitabina y la Azacitidina al ADN

Decitabina (DAC)

↓ DK

DAC Monofosfato

↓ DMK

DAC Difosfato

↓ DDK

DAC Trifosfato

*Incorporación
al ADN*

Azacitidina (5 Aza)

↓ UCK

5 Aza Monofosfato

↓ PMK

5 Aza Difosfato

↓ PDK

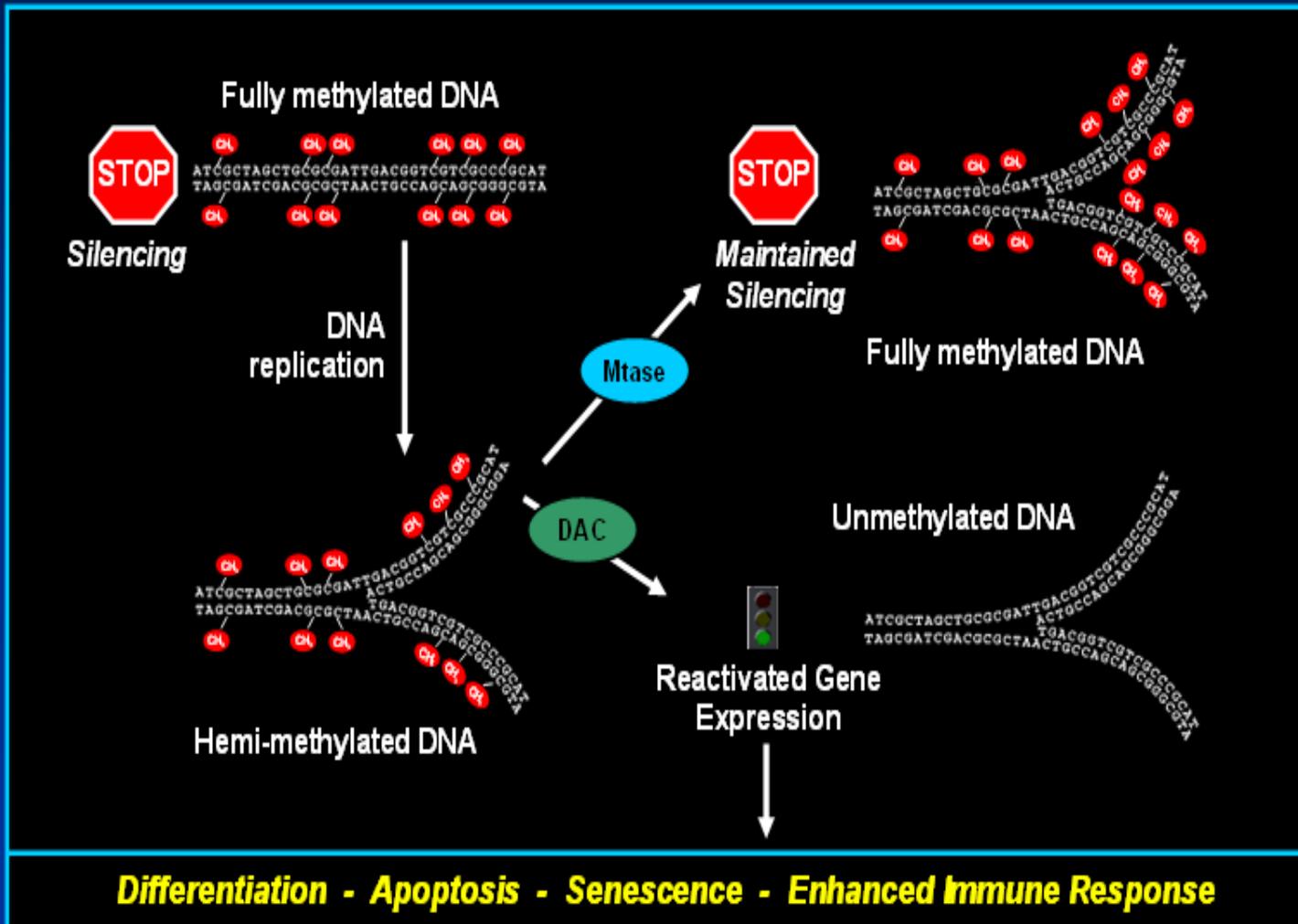
5 Aza Trifosfato

*Incorporación
al ARN*

Ribonucleótido reductasa

←

Mechanism of Epigenetic Therapy



Hipometilantes en los Síndromes Mielodisplásicos

“de la fisiopatogenia y la farmacología a la Práctica Clínica”

Análisis de áreas metiladas

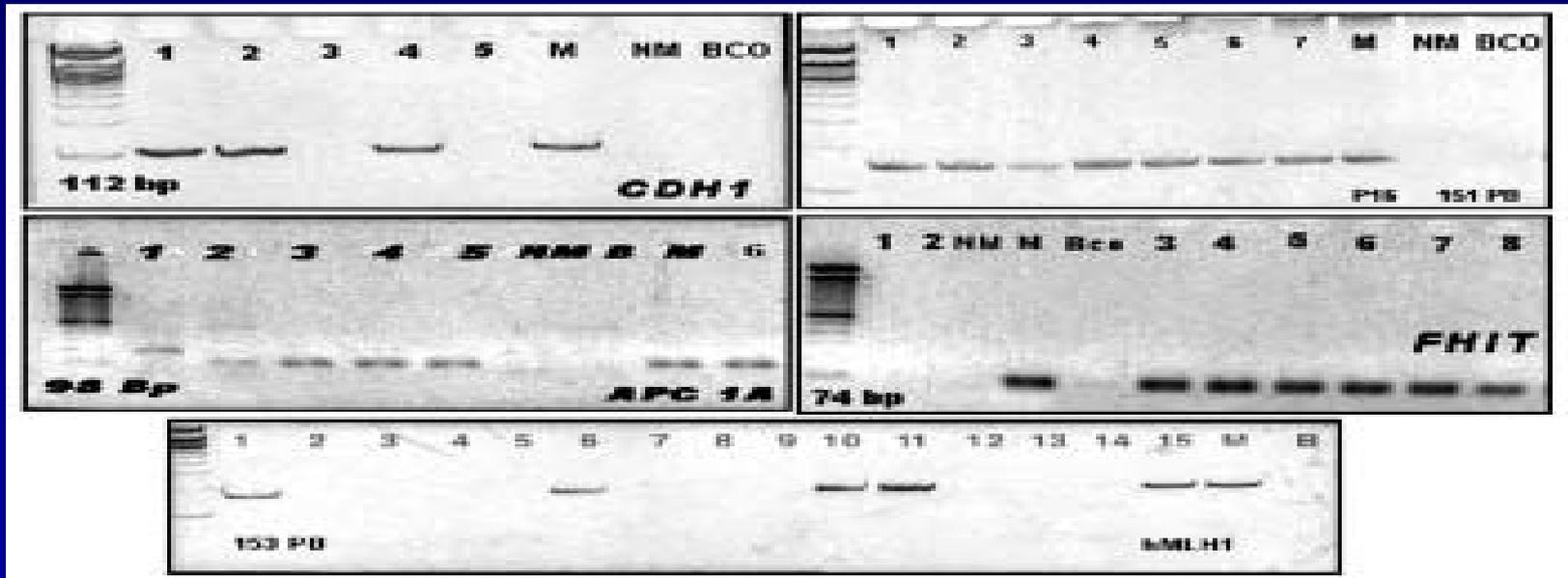


Methylation Specific PCR (MSP)

Técnica de Bisufite Sequencing:

Citosina no metilada → *uracilos (U) (por deaminación),*

Citosina metilada → *Resistencia a la reacción y permanece como tal.*



Preguntas Frecuentes sobre hipometilantes

¿Diferencias entre QT y tratamientos epigenéticos?

¿Resistencia?

¿factores predictivos de buena respuesta?

¿Cómo evitar la Mielotoxicidad?

¿Profilaxis antibiótica + GCSF?

¿Cuántos ciclos y mantenimiento?

¿Cuándo bajar dosis o prolongar los tiempos?

Conceptos generales y controversias

- Yang AL y col. “Mínima dosis de DAC: 5mg y la máxima de 20mg (meseta)” Ca Res 2006;66,5495
- Oki Y y col. “El grado de hipometilación de LINE era similar en pacientes con y sin Respuesta Clínica. La hipometilación sería paso necesario” JCO 2005;23Abs:6546
- Issa JP y col. “Mayor hipometilación en día +12, recuperación: 4^o – 6^o semana
¿Clon Normal, diferenciación y/o apoptosis?
JCO 2005; 23(17):3948
- Daskalakis y col Hipometilar es el camino necesario para lograr respuesta clínica. El p15 no es suficiente como objetivo terapéutico. Blood 2002; 100:2957

Estudios Clínicos

Buenos resultados en Monosomía 7 y Combinaciones con HDACi

Ziyi Lim et al. Abstract 1449, ASH 2007.

Soriano et al. Blood 2007,110:2302-2308.

Mayor efectividad en la estirpe mieloide que linfoide.

Aparicio A, et al. Curr Opin Invest Drugs 2002;3:627

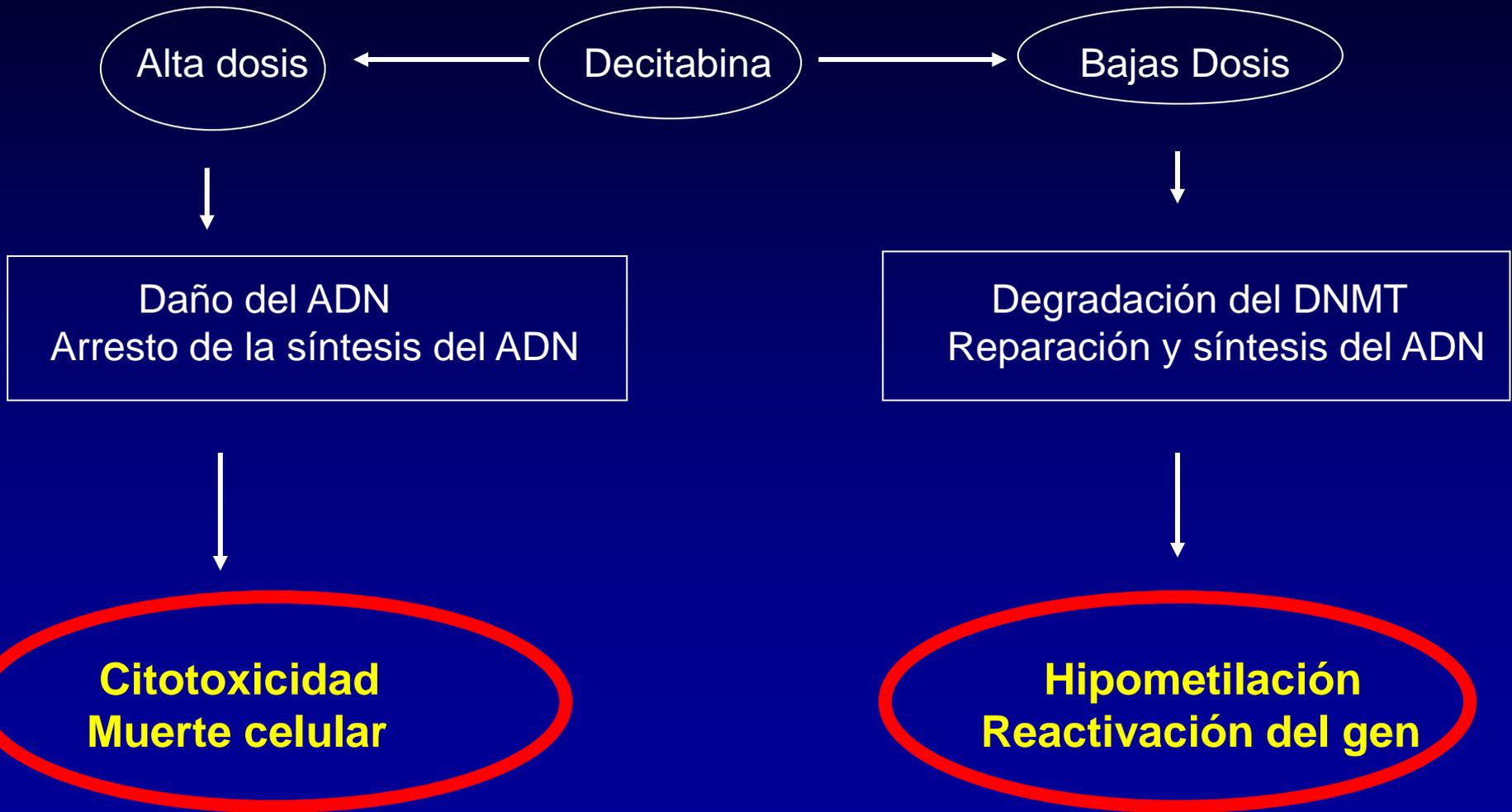
Comparando Hipometilantes vs. QT en los SMD, los mejores resultados favorecen a los 1º

Kantarjian H et al. Cancer 2007; 109: 899-906.

Prolonga la Historia Natural de la Enfermedad.

Fenaux P et al. Abstract 817, ASH 2007.

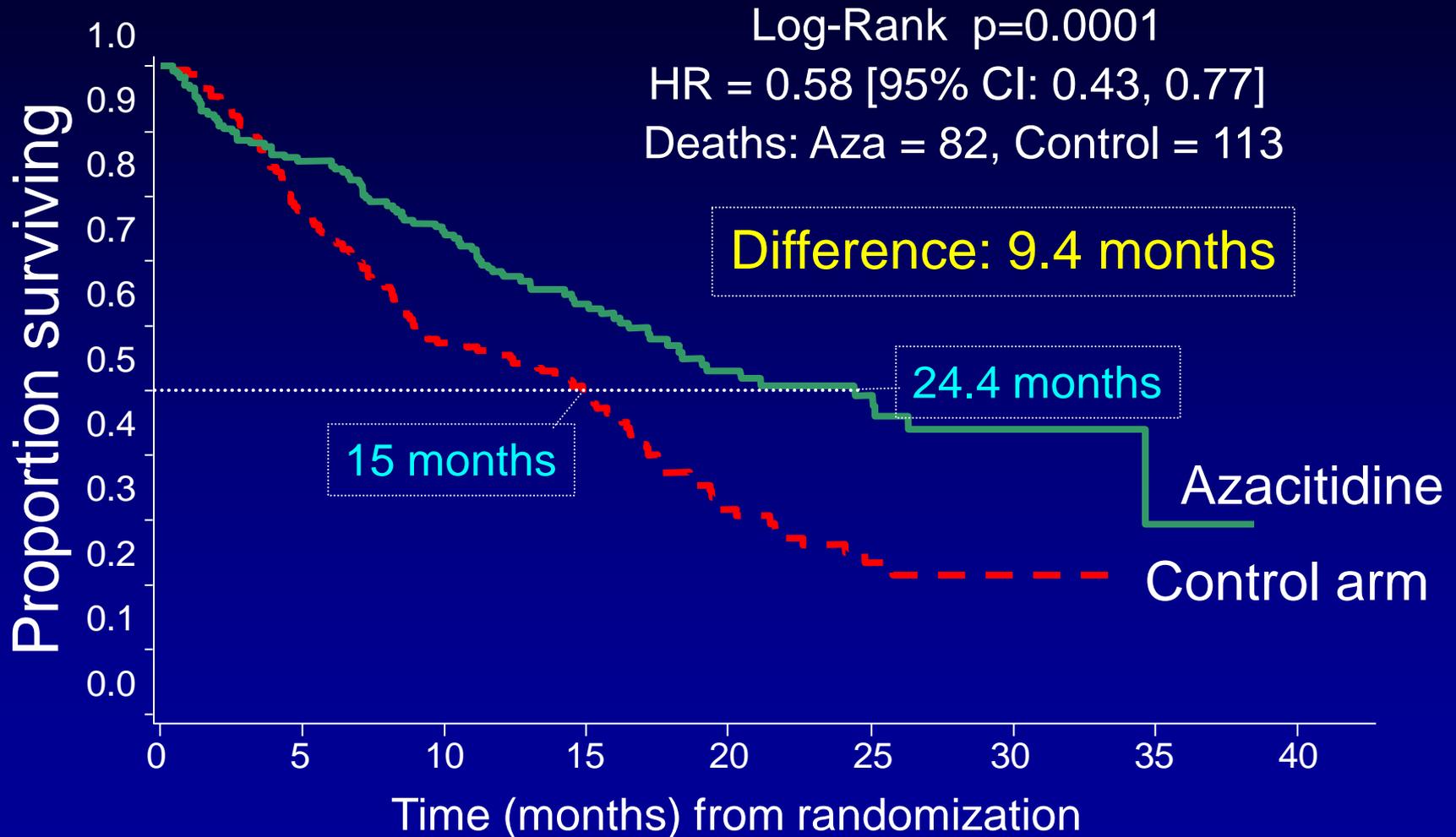
Diferentes mecanismos de acción de la alta dosis y bajas dosis de la Decitabina.



Estudios con AZACITIDINA

Estudios Randomizados Fase III	N	RC+RP	Tiempo de progresión a LMA o Muerte
CALGB 9221	99	16%	21 vs 12 meses (p0.007)
AZA-001	179	29%	S/V 24 vs 15 meses

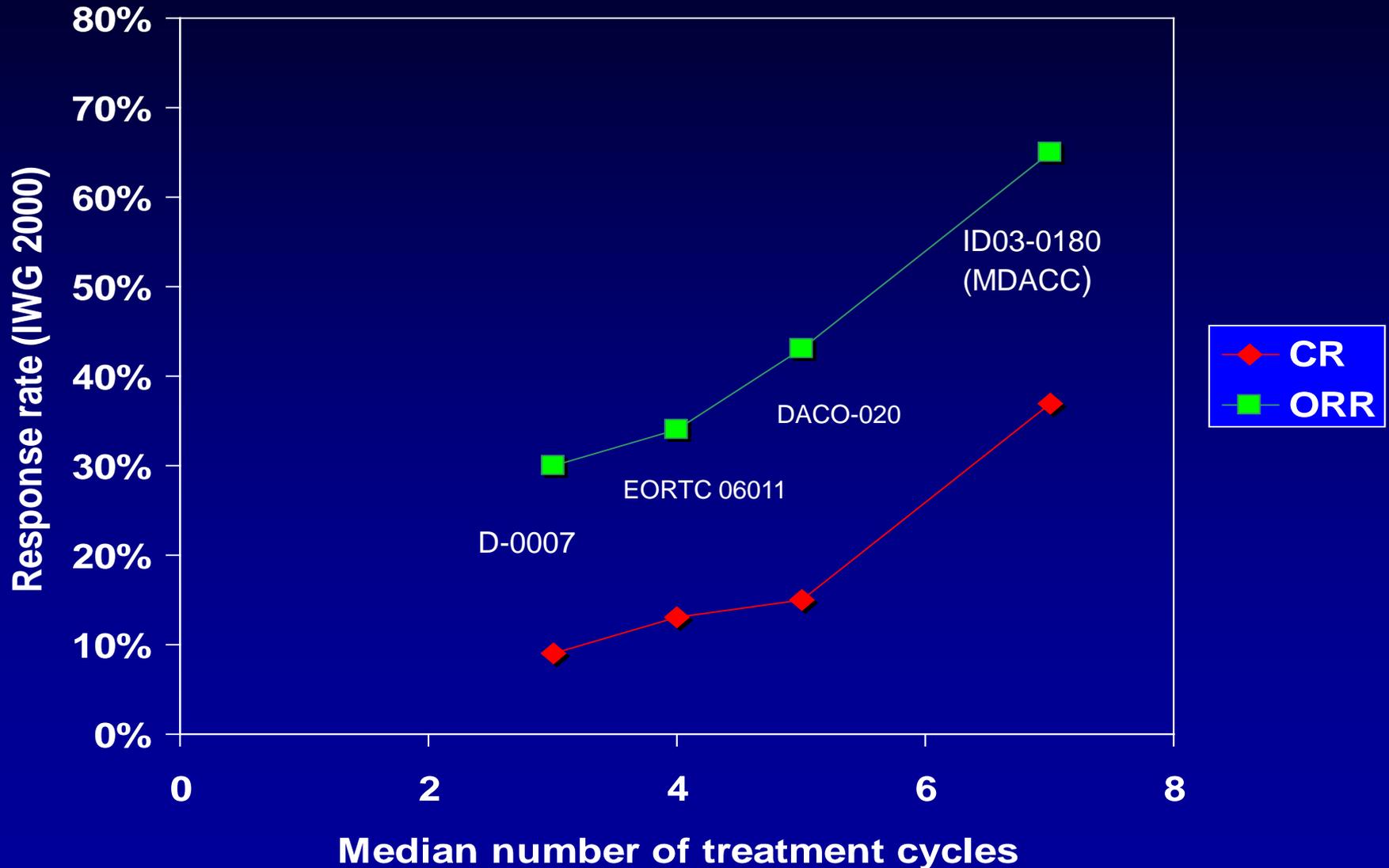
AZA-001 Overall Survival: Azacitidine vs “Conventional Care”



Estudios con Decitabina

Variables	D-0007 Kantarjian et al	ID03-0180 Kantarjian et al.	D-020 ADOPT Steensma et al.	EORTC 06011 Wijerman et al.
Fase	3	2	2	3
Dosis/ciclo	135mg/m2	100mg/m2	100mg/m2	135mg/m2
N	89	95	99	180
INT-2 y Alto (%)	69	66	46	93
SMD 1°	17%	68	89	NR
N°ciclos, media	3	>7	5	4
RC (%)	9	34	17	13
RC+RP+MH (%)	30	73	43	34
Indep. Transf. (%)	23	NR	33	NR
S/V global, meses	14	19	19.4	10.1

Median # of Cycles vs. Response Rate: Relationship or Coincidence?



Principales diferencias entre DAC y AZA

	Decitabina	Azacitidina
Mecanismo de Acción	ADN (100%)	ARN (65%), ADN (35%)
Intensidad de Respuesta	+ 2 a 10 veces	
Ciclo celular	Fase S específica	Todas las fases (G1,G2,S)
Respuesta en LMMC	Alta	
Transformación a LMA		Retrasada
Historia Natural		Prolongada
Nº de ciclos para respuesta	4 a 6	6 a 9
Nº de ciclos pre-Trasplante	2 a 4	≥6

FUTUROS HIPOMETILANTES

- **ZEBURALINA** Menos tóxico,
Inhibe la DNMT
Citidina deaminasa
Inhibe el crecimiento celular
Acción fase S
- **SGI-110** Estudios Preclínicos
- **RG108** Molécula pequeña
No forma ductos covalentes con la DNMT

“Decitabine Activity in Myelodysplastic Syndromes, International Cooperative Multi-Center Study”

AUTHORS

Marcelo Lastreber, MD 1; Jun Ho Jang, MD 2*; Elsa Nucifora, MD 3*; Kihyun Kim, MD 2*; Federico Sackmann, MD 4*; Dong Hwan (Dennis) Kim, MD 2*; Sergio Orlando, MD 5*; Chul Won Jung, MD 2*; Ana Basquiera, MD 6*; Raquel Bengio, MD 7*; Luis Quiroga, MD 8*; Graciela Klein, MD 5*; Juan Garcia, MD 6*; Jorge Arbelbide 3*; Astrid Pavlovsky, MD 4* and Maria Virginia Prates, MD 9*.

INSTITUTIONS

1.San Luis Medical Center, Buenos Aires, Argentina; 2.Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, South Korea; 3.Hematology, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina; 4.Hematology, Fundaleu, Buenos Aires, Argentina; 5.Hospital Rossi CUCAIBA, La Plata, Argentina; 6.Hospital Privado, Córdoba, Argentina; 7.Hematology, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Argentina; 8.Hospital Churuca, Buenos Aires, Argentina; 9.ITMO.HILP, La Plata, Argentina.

INTRODUCTION

Epigenetic therapy with a hypomethylating agent is becoming the standard of care in myelodysplastic syndromes (MDS). The DNA-targeted hypomethylating agent, decitabine (DACOGEN, Janssen Cilag Farmaceutica S.A. and Eisai Inc.), has been approved for patients with intermediate-1, intermediate-2 (INT-2), and high-risk MDS in South Korean and Argentina. An alternative regimen with decitabine 20 mg/m² IV over 1 hour once daily for 5 consecutive days repeating every 4 weeks, permits its use in the outpatient clinic.

AIMS

This multicenter, open label, single-arm study evaluated the efficacy and safety of the 5-day decitabine dosing regimen in patients with MDS and CMML on a “Real World Program”.

INTRODUCTION

Eligible patients were enrolled at different sites from South Korea and Argentina. A report prepared ad-hoc was completed. WHO classification was taken into account, as well as International Prognostic Scoring System (IPSS), performance status by ECOG, co-morbidities, previous treatments and IWG 2006 criteria. Efficacy was evaluated with at least 2 cycles. All patients received decitabine 20 mg/m² IV over 1 hour x 5 days, with cycles repeated every 4 weeks.

Patients with prior therapy, and co-morbidities were not excluded.

Inclusion Criteria:

≥ 18 years of age; de novo or secondary MDS; all FAB Subtypes

Exclusion Criteria:

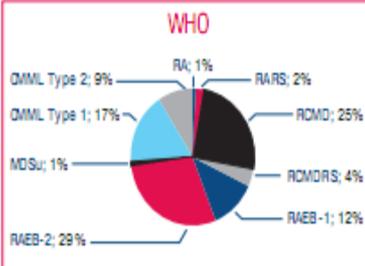
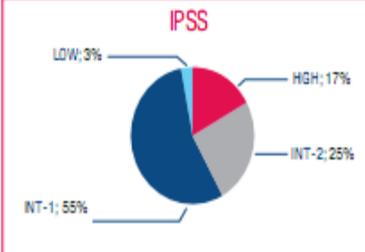
AML, Other progressive malignant disease

Characteristics of study group; itt (n = 116)

Parameter

Evaluable Patients (N=99) Category N°
Age, y (median) 64 (R 24 - 84)
Gender (Male) 73%
MDS de novo 93%
Time from diagnosis to DAC (median) 9 months R (1-56)
Previous chemotherapy 19%
Co-morbidities 51%

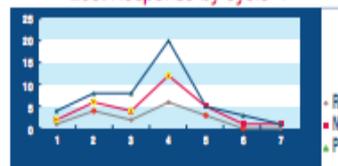
Cytogenetic characteristics Good (53%)
Intermediate (15%)
Poor risk (26%)



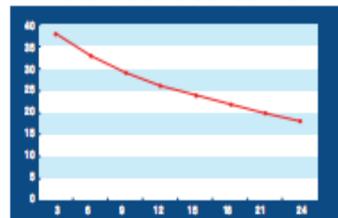
Results (IWG 2006)

Complete Remission
Marrow Complete Remission
Partial Remission
Hematology Improvement
Overall Improvement Rate
Stable Disease or Better

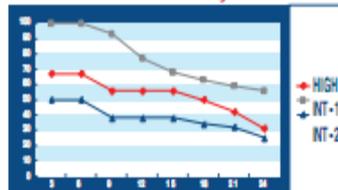
Best Response by cycle 4



Accumulated Overall Survival



Overall Survival by IPSS



Mean Number of
42% with ≥6 cycles

Median time to failure
Median time to best response

AlloSCT after CR
Late Responders
Successful Re-Induction
AML development

Adverse

Adverse Events
Neutropenia and
Thrombocytopenia
Asthenia
Fatigue
Eosinophilia

Causes of Death
Neutropenia and
Thrombocytopenia
Co-morbidities
AML

CONCLUSIONS:

Decitabine showed in a “Real World Program”:

- Prompt clinical activity
- Manageable toxicity profile
- Delayed response (2%), no less than 4 cycles should be given so keeping dosing
- Very active in CMML
- Overall improvement rate of 35%
- Previous chemotherapy as an unfavorable risk factor
- Relapse was a rule after withdrawing treatment, and interval is really important.
- Allowed patients to be transplanted in a better condition

No Authors have relevant

BIBLIOGRAPHY 1 - Smerina OP, et al. J Clin Oncol. 2020;38(27):2501-2509. doi:10.1200/JCO.2019.8741. PMID: 32552322. 2 - Kim KH, et al. Blood. 2017;129(17):2504-2511. doi:10.1182/blood-2016-11-7341. PMID: 27911750. 3 - Kim KH, et al. Blood. 2017;129(17):2504-2511. doi:10.1182/blood-2016-11-7341. PMID: 27911750. 4 - Kim KH, et al. Blood. 2017;129(17):2504-2511. doi:10.1182/blood-2016-11-7341. PMID: 27911750.

Efectividad de la Decitabina en los SMD

Estudio Cooperativo, Multicéntrico e Internacional

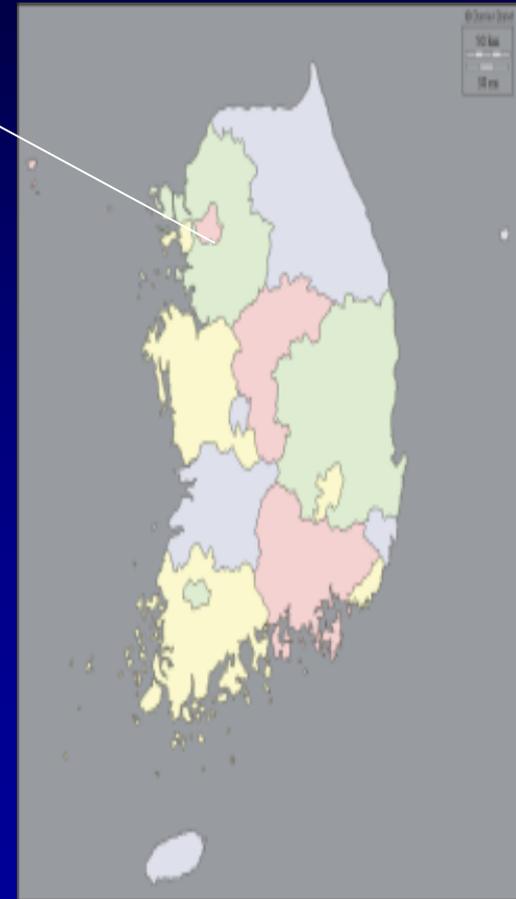
Argentina



South Korea



Seoul



Jujuy
Misiones
Córdoba
Santa Fe
Neuquén
Provincia de Bs. As.
Ciudad de Bs. As.

Efectividad de la Decitabina en los SMD

Estudio Cooperativo, Multicéntrico e Internacional

- **Objetivo:** Evaluar la Efectividad de la Decitabina en SMD y LMMC de la “Vida Real”
- **Método:** Reporte Ad Hoc proveniente de Argentina y Corea WHO, IPSS, PS by ECOG, Co-morbilidades, tratamientos Previos, IWG 2006.
- **Eficacia:** Evaluada con al menos 2 ciclos
- **Criterios de Inclusión:** ≥ 18 años, SMD o LMMC confirmado, de Exclusión: LMA u otra neoplasia activa
- **Esquema:** Decitabina 20mg/m²/d IV 1h por 5 días cada 4 semanas

Efectividad de la Decitabina en los SMD

Estudio Cooperativo, Multicéntrico e Internacional

Resultados:	(n=116) ITT
Evaluables:	99 pacientes
Edad Media:	64 (R 23-84)
SMD de novo:	93%
Tiempo medio de diagnóstico:	9 meses
Previa Quimioterapia:	19%

Efectividad de la Decitabina en los SMD

Estudio Cooperativo, Multicéntrico e Internacional

Clasificación WHO (n=99)

AR	1%
ARSA	2%
CRDM	25%
CRDMSA	4%
AREB-1	12%
AREB-2	28%
SMD-u	1%
LMMC-1	17%
LMMC-2	9%

Efectividad de la Decitabina en los SMD

Estudio Cooperativo, Multicéntrico e Internacional

Clasificación IPSS (n=99)

Alto	17%
Int-2	25%
Int-1	55%
Bajo	3%

Período de Seguimiento:

Jul 07' a Jun 09'

Media de Ciclos

5 (R 1 – 13)

42% de Pacientes

≥6 ciclos

Efectividad de la Decitabina en los SMD

Estudio Cooperativo, Multicéntrico e Internacional

Tasa de Respuesta (n=99) IWG 2006

Remisión Completa (CR)	19%
Remisión Completa medular (mCR)	4%
Remisión Parcial (PR)	4%
Mejoría Hematológica (HI)	8%
Enfermedad Estable (SD)	15%
Tiempo medio para la primera respuesta	2.2 meses
Tiempo medio para la mejor respuesta	3.9 meses
Tasa de Mortalidad Global	30%
Tasa de Mejoría Hematológica (CR+mCR+PR+HI)	35%
Tasa de Enfermedad Estable o Mejor (OIR+SD)	50%

Efectividad de la Decitabina en los SMD

Estudio Cooperativo, Multicéntrico e Internacional

Otros Resultados:

3 pacientes recibieron un SCT después de alcanzar CR

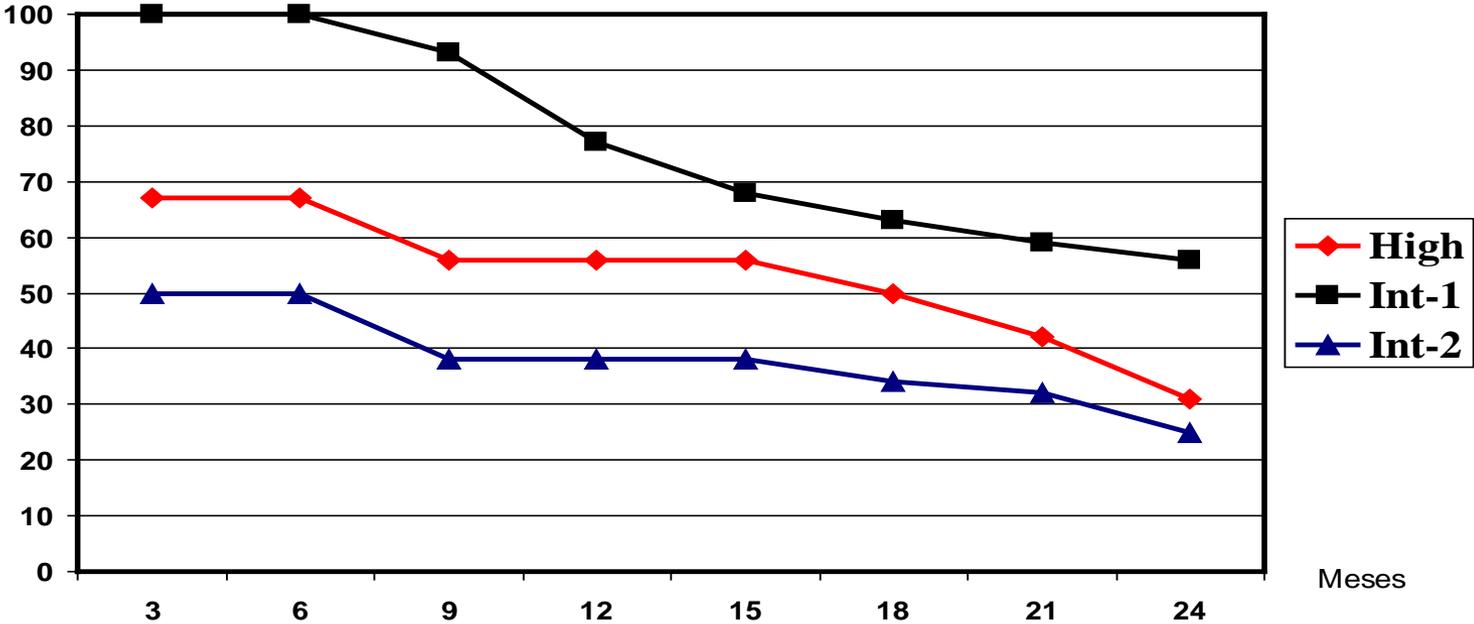
2 % pacientes tuvieron respuesta “Tardía” después del 4^o ciclo

4 pacientes que suspendieron el tratamiento recayeron y el re-tratamiento fue exitoso

21% de los pacientes desarrollaron LMA y 60% de ellos fallecieron

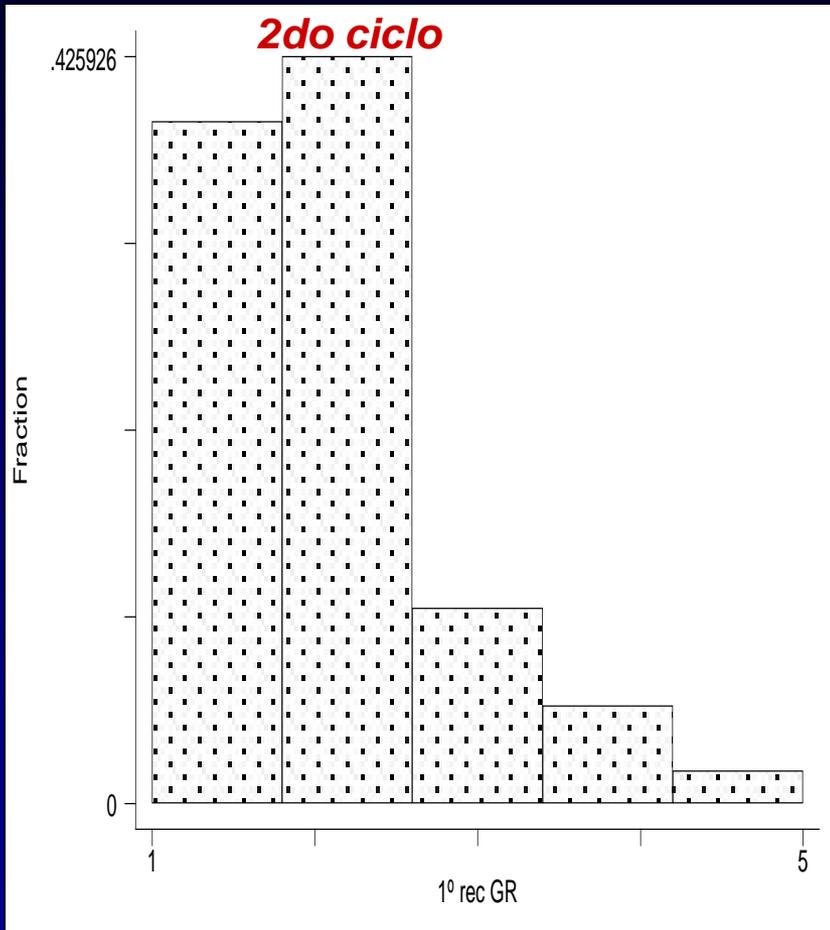
Overall Survival by IPSS

Probability of Overall Survival

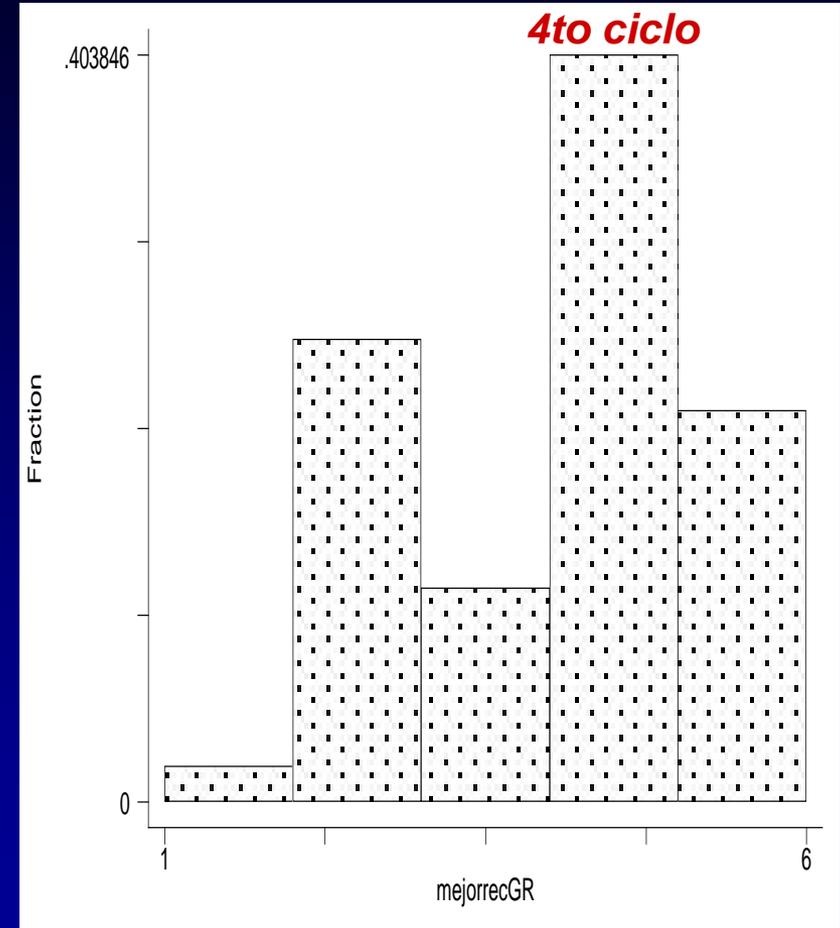


Meses

1º Recuperación de Glóbulos Rojos

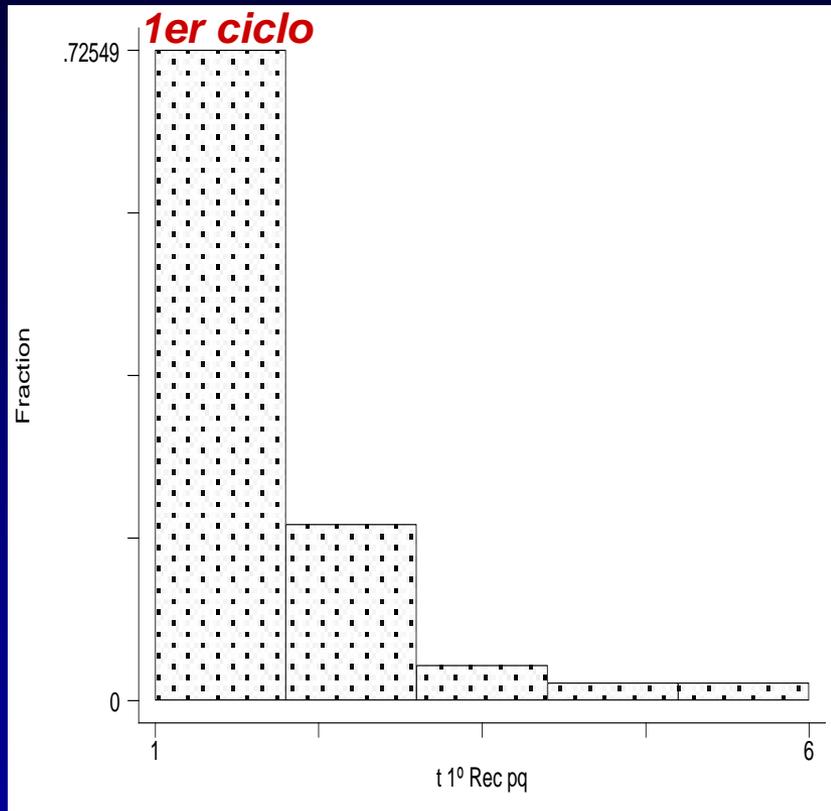


Mejor Recuperación de Glóbulos Rojos

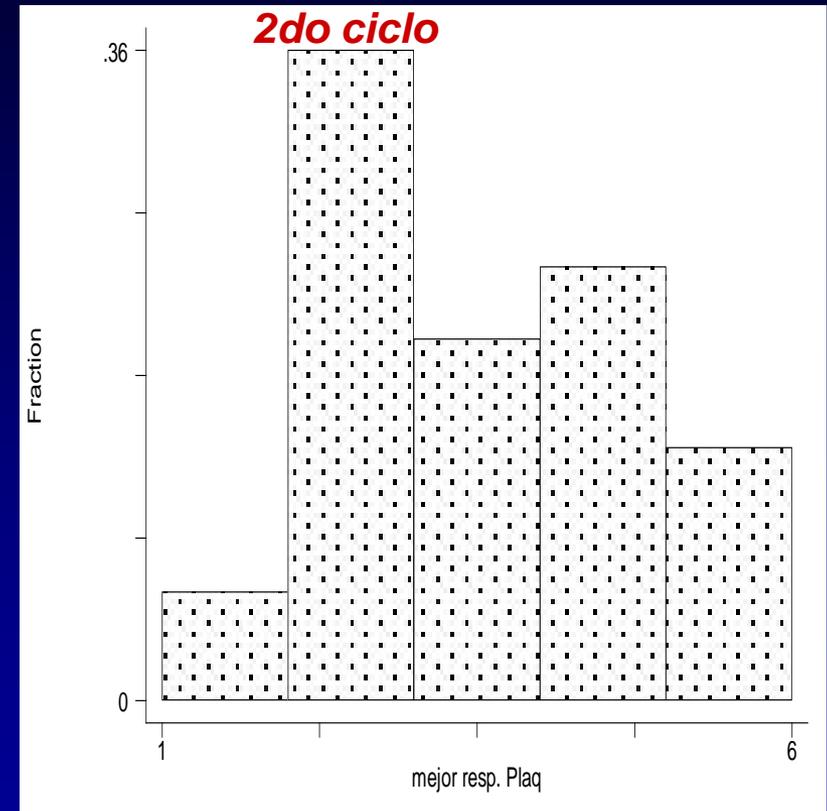


En pacientes respondedores

1º Recuperación de Plaquetas

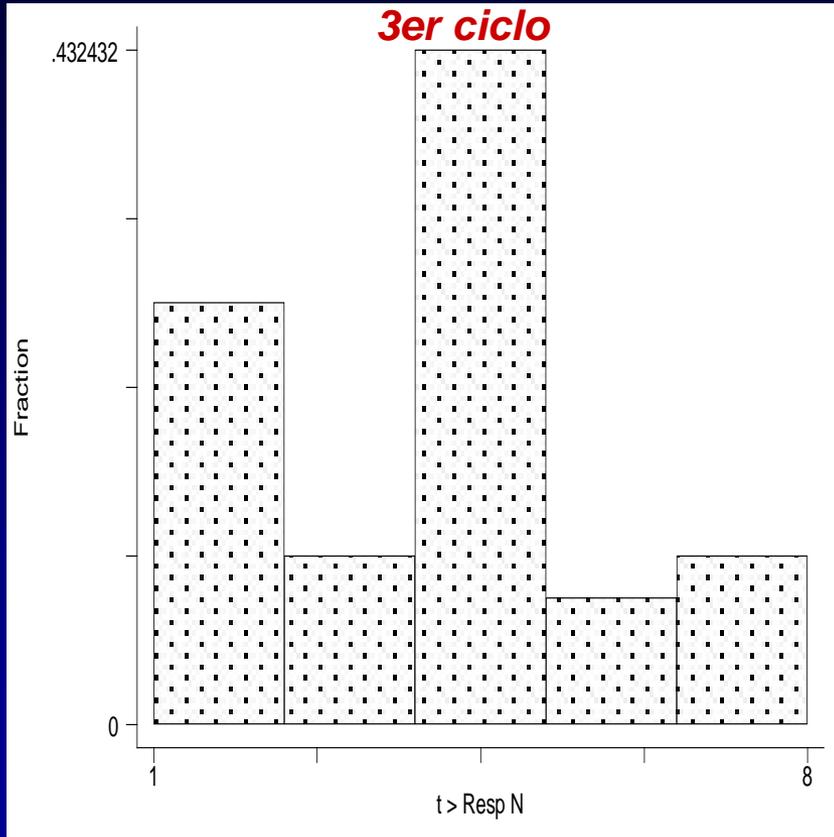


Mejor Recuperación de Plaquetas

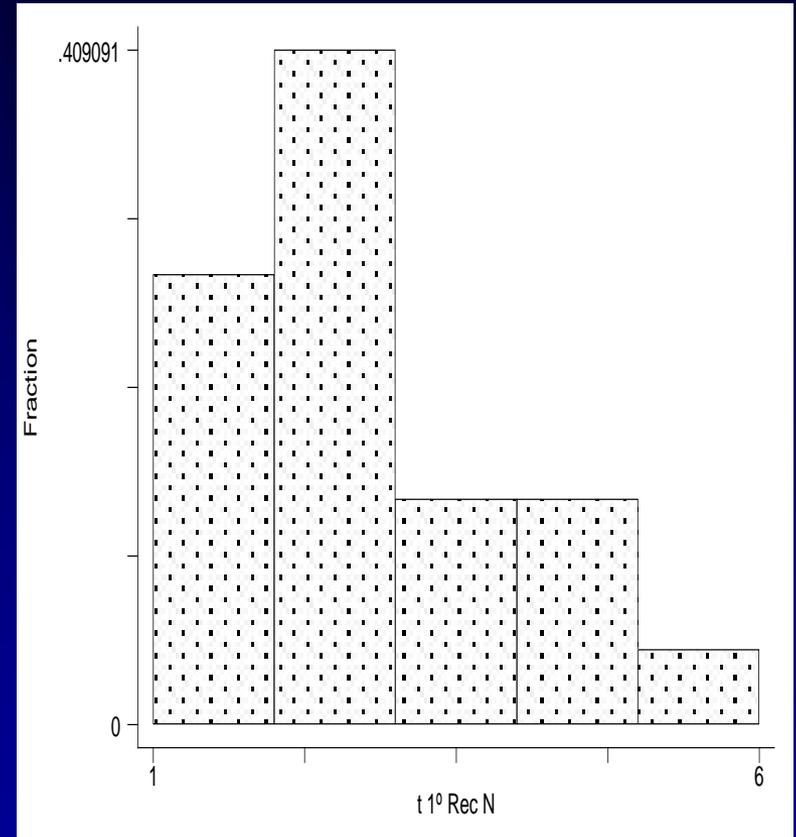


En pacientes respondedores

1º Recuperación de Neutrófilos



Mejor Recuperación de Neutrófilos



En pacientes respondedores

Efectividad de la Decitabina en los Síndromes Mielodisplásicos

Estudio Cooperativo, Multicéntrico e Internacional

Eventos Adversos

Neutropenia y Fiebre	59%
Trombocitopenia y Sangrado	18%
Astenia	30%
Fatiga	12%
Eosinofilia	4%

Causas de Muerte (n=30)

Neutropenia y Fiebre	8 (27%)
Trombocitopenia y Sangrado	3 (10%)
Co-morbilidades	8 (27%)
Progresión a LMA	11 (37%)

Caso N° 8 (NC)

F 77

10 m Dx SMD

sin Co-Morbilidades

Anemia y plaquetopenia

Trat. Previo: Epo + TAL

ECOG II

Transf. GR y Plaquet.

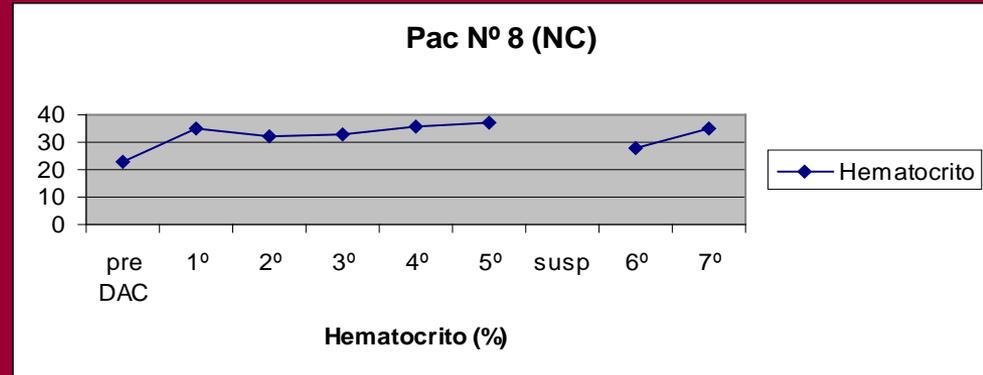
15% Blastos en MO

AREB II

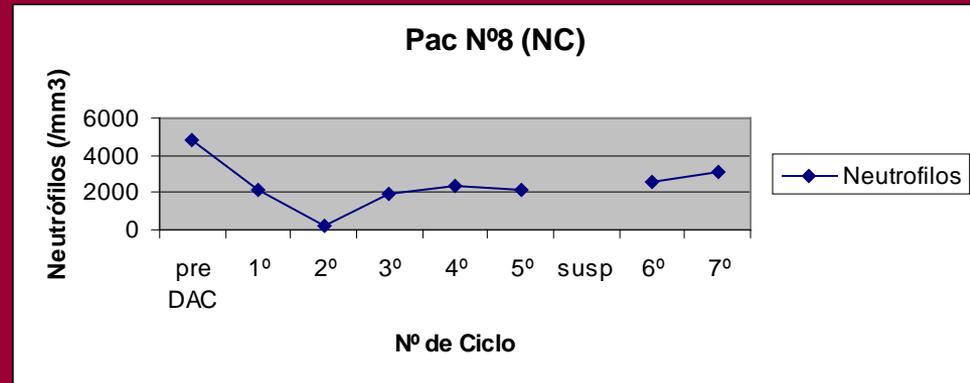
CTG 17q- y 11q-

IPSS: Alto

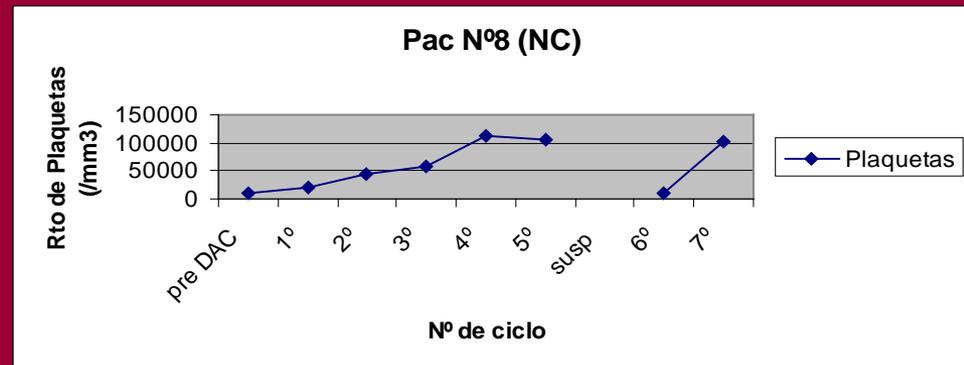
HEMATOCRITO



NEUTROFILOS



PLAQUETAS



Paciente N° 17 (VL)

M 44

SMD 1°

LMMC Tipo1

Esplenomegalia,

5 m Dx SMD

CTG Normal

Blastos en MO: 1%.

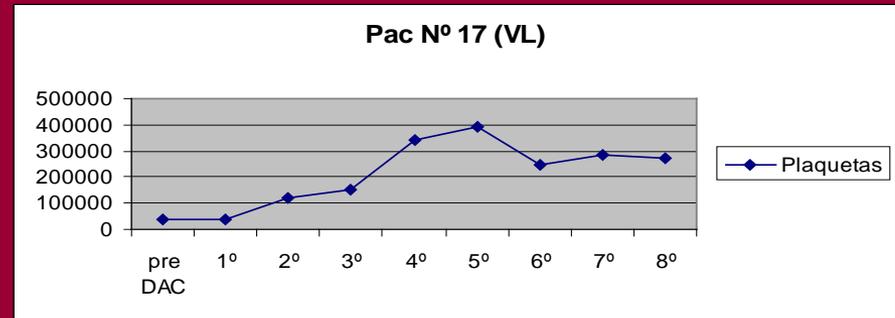
Anemia y plaquetopenia.

Req. tx de GR,

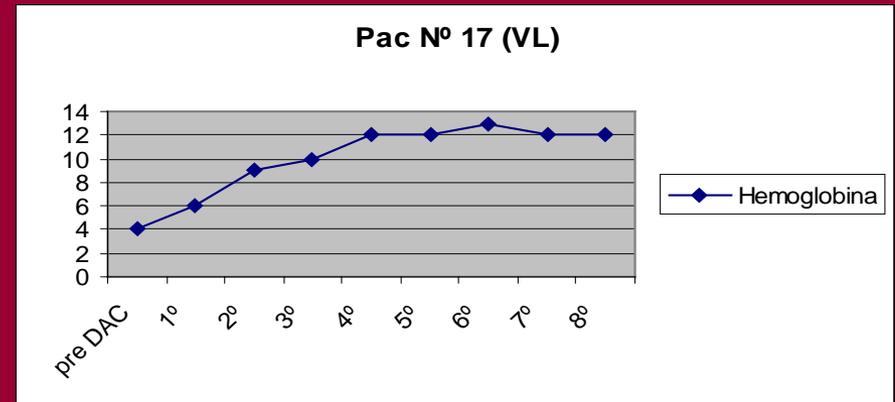
sin co-morbididades

Tx previo: Imatinib.

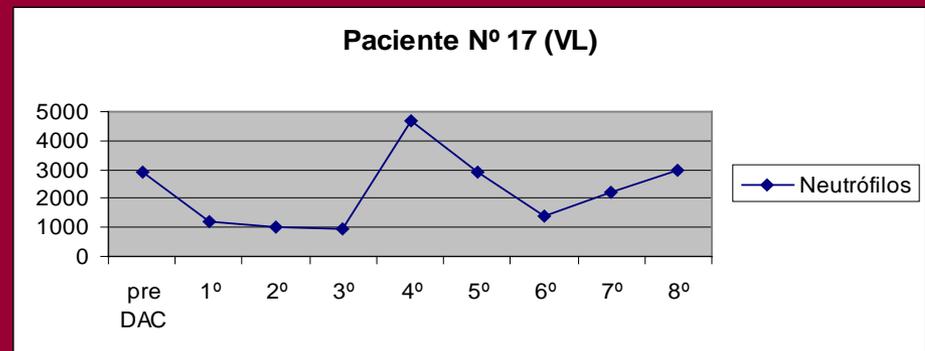
PLAQUETAS



HEMATOCRITO



NEUTROFILOS



Conclusiones

1. Respuesta Clínica fue Rápida (2.2 meses)
2. Tasa de Mejoría hematológica del 35%
3. Toxicidad manejable
4. Quimioterapia Previa: un factor de riesgo desfavorable
5. Respuestas Tardías (2%)
6. Al suspender el tratamiento, la recaída ocurrió siempre
7. Muy activo en LMMC
8. Permitió alcanzar el TMO sin agregado de toxicidad

Muchas Gracias !!!



Especial Agradecimiento al Doctor Jun Ho Jang, M.D.

Associate Professor, Division of Hematology/Oncology,
Samsung Medical Center Sungkyunkwan
University School of Medicine, Seoul, Korea