
GUÍAS ESPAÑOLAS PARA EL

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS SMD Y LA LMMC

FICHAS

- 1 DIAGNÓSTICO DE LOS SMD
- 2 EVALUACIÓN BASAL
- 3 ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA
- 4 SOPORTE
- 5 BAJO RIESGO
- 6 ALTO RIESGO
- 7 LMMC



Grupo Español de Síndromes
Mielodisplásicos



AGRADECIMIENTOS

El GESMD agradece la colaboración de **Celgene Spain** y **Novartis Oncology** en la elaboración de las Fichas de las Guías Españolas para el Diagnóstico y Tratamiento de los SMD y la LMM, así como al **Dr. Santiago Bonanad** por su labor editorial y de coordinación.

DECLARACION DE LIMITACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Estas fichas son un extracto condensado de las Guías Españolas para el Diagnóstico y Tratamiento de los SMD y la LMMC y aunque creemos que la información y recomendaciones reflejan de forma veraz la evidencia científica actual, el GESMD no asume ninguna responsabilidad legal por el contenido de estas directrices.

© 2014 GESMD | gesmd.es

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo la fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del propietario del Copyright.

El contenido de la Guía es el resultado de la libre opinión científica de los miembros del Grupo de Trabajo que la suscriben.

EDITADO POR



MÁRKETING FARMACÉUTICO & INVESTIGACIÓN CLÍNICA, S.L.

HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Antecedentes personales (exposición a tóxicos, fármacos, quimioterapia, radioterapia, inmunosupresores, factores de crecimiento) e historia familiar (enfermedades hematológicas congénitas y neoplasias hematológicas). Exploración física completa

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deficiencias de hierro, cobre, vitamina B12 y ácido fólico, citopenias tóxicas, hepatopatías o enf. renal, anemia de procesos crónicos, citopenias autoinmunes, HPN, infecciones víricas (VIH, VHC, VHB, CMV, parvovirus B19), LLLG y enfermedades hematológicas congénitas

DIAGNÓSTICO DE SMD

Criterios OMS 2008 (Vardiman, WHO Classification 2008)
Si no concluyente, usar criterios mínimos (Valent, Leuk Res 2007)

SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN

FAB (Bennett, BJH 1982) y **OMS** (Vardiman, Blood 2002; Vardiman, Blood 2009; Swerdlow SH, 2008)

ESTUDIOS EN SANGRE PERIFÉRICA (imprescindibles)

Hemograma completo	Recuento absoluto de leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y plaquetas, Hb, Hto, VCM, HCM, CHCM, ADE y reticulocitos
Frotis de sangre periférica (MGG), sin anticoagulante o <2 horas con EDTA	Recuento porcentual diferencial (200 células nucleadas). Valorar diseritropoyesis, disgranulopoyesis y distrombopoyesis
Diagnóstico diferencial de otras causas de anemia habituales	Prueba de antiglobulina directa, LDH, niveles B12 y ácido fólico, sideremia, ferritina, transferrina, IST, R-TFRs, CTFH, EPO, parámetros hepáticos, renales y tiroideos, serologías víricas (VHB, VHC y VIH), y autoinmunidad (FR, AAN)

ESTUDIOS EN SANGRE PERIFÉRICA (recomendables)

FAG. Estudio de HPN. Poblaciones linfocitarias T (LLGG). Niveles de cobre y ceruloplasmina. Parvovirus B19 y CMV). Nivel de testosterona. Tipaje HLA. Niveles de beta-2-microglobulina

ESTUDIOS MEDULARES (imprescindibles)

Aspirado medular: Estudio morfológico (500 céls.) con recuento de blastos y porcentaje de displasia en cada serie. Tinción de Perls. **Estudio citogenético** en al menos 20 metafases

Biopsia medular: En aspirado medular hipoplásico, sospecha de mielofibrosis y en ICUS.

ESTUDIOS MEDULARES (recomendables en situaciones especiales)

FISH (sondas 5q, 7q, CEP8, 17p13, 20q y cromosoma Y) y/o SNP/CGH arrays. Citometría de flujo. Tinción de PAS. Estudios moleculares (clonalidad con *HUMARA*, *JAK2*, *PDGFRA*, *PDGFRB* y *FGFR1*, *KIT*). Cultivo de progenitores mieloides

ALTERACIONES MORFOLÓGICAS CONSTITUTIVAS DE DISPLASIA

Diseritropoyesis anómala: Puentes internucleares, irregularidades del contorno nuclear, multinuclearidad, cambios megaloblásticos, cariorrexis, mitosis anómalas, cuerpos de Howell-Jolly, punteado basófilo, distribución anómala de la hemoglobina, distribución anóma de la hemoglobina + punteado basófilo, sideroblastos en anillo (tinción de Perls), PAS positividad

Disgranulopoyesis: Gigantismo nuclear, hipersegmentación nuclear, hiposegmentación nuclear (pseudo Pelger), núcleo en anillo, núcleo en espejo, alteración de la condensación cromatínica (clumping), apéndices nucleares, bolsillos nucleares, granulación gigante (pseudo-Chediak-Higashi), hipo/agranularidad, bastones de Auer, cuerpos de Döhle, hiposegmentación + hipogranulación

Dismegacariopoyesis: Núcleos dispersos, bilobulados, monolobulados de distintos tamaños, micromegacariocitos

ADE: ancho de distribución eritrocitaria (RDW), **MGG:** May-Grünwald-Giemsa, **IST:** índice de saturación de transferrina, **R-TFRs:** receptor soluble de transferrina, **CTFH:** capacidad total de fijación de hierro de la transferrina, **EPO:** eritropoyetina sérica, **FR:** factor reumatoide, **AAN:** anticuerpos antinucleares, **FAG:** fosfatasa alcalina granulocitaria, **HPN:** hemoglobinuria paroxística nocturna, **LLG:** leucemia de linfocitos grandes granulares, **FISH:** hibridación in situ fluorescente, **ICUS:** citopenia idiopática de significado incierto, **SNP/CGH:** single nucleotide polymorphism/comparative genomic hybridization.

FICHA 1 | DIAGNÓSTICO DE LOS SMD

CRITERIOS MÍNIMOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SMD

PRERREQUISITOS

Citopenia constante en una o más de las líneas siguientes: eritroide (Hb < 11 g/dL); neutrofilica (< 1500/uL) o megacariocítica (plaquetas < 100.000/uL) con la exclusión de enfermedades hematológicas y no hematológicas como causa de citopenia/dispasia

CRITERIOS DECISIVOS

(relacionados con el SMD)

- 1) Displasia en al menos el 10% de las células de 1 o más de las líneas mieloides en médula ósea
- 2) 5-19% de blastos en médula ósea
- 3) Anomalías cromosómicas típicas, por citogenética o FISH (+8, -7, 5q-, 20q-, otras)

CO-CRITERIOS

(Se cumplen prerequisites pero no los criterios decisivos, y presenta clínica)

- 1) Fenotipo atípico en médula ósea por citometría de flujo que indica población monoclonal
- 2) Datos moleculares de clonalidad: HUMARA, perfil génico, mutaciones puntuales (RAS)
- 3) Disminución de formación colonias en médula ósea y sangre periférica

CITOPENIA IDIOPÁTICA DE SIGNIFICADO INCIERTO

(*Idiopathic cytopenia of undetermined significance, ICUS*). Citopenia persistente (más de 6 meses) en 1 o más de las líneas mieloides, con exclusión de SMD y de otras causas de citopenia

El diagnóstico puede ser establecido ante la presencia de prerequisites junto con al menos uno de los criterios decisivos. En ausencia de criterio decisivo, el cumplimiento de los co-criterios puede ayudar a establecer la condición de "sospecha alta de SMD". Si el único criterio decisivo es el cariotipo anormal, el cuadro debe considerarse también como de "sospecha alta de SMD". Modificado de Valent et al., Leuk Res 2007.

CLASIFICACIÓN FAB

Subtipo	Blastos SP (%)	Blastos MO (%)	Monocitos SP (x10 ⁹ /L)	Siderobl. anillados MO (%)
AR	<1	<5	<1	≤15
ARSA	<1	<5 (sin b. Auer)	<1	>15
AREB	<5	≥5-20 (sin b. Auer)	<1	Indiferente
AREB-T	≥5	21-30 (b. Auer)	Indiferente	Indiferente
LMMC MD: <13x10 ⁹ leucocitos/L MP: >13x10 ⁹ leucocitos/L	<5	0-20	>1	Indiferente

SP: sangre periférica, MO: médula ósea, AR: anemia refractoria, ARSA: anemia refractoria con sideroblastos anillados, AREB: anemia refractoria con exceso de blastos, AREB-T: anemia refractoria con exceso de blastos en transformación, LMMC: leucemia mielomonocítica crónica, MD: forma displásica, MP: forma proliferativa, b.Auer: bastones de Auer. Modificado de Bennett et al., Br J Haematol 1982.

CLASIFICACIÓN OMS (2008)

Subtipo	Citopenias	Blastos SP (%)	Blastos MO (%)	Siderobl. anillados MO (%)	Displasia
CRDU	1 ó 2	<1	<5	<15	1 línea
ARS	Anemia	0	<5	>15	Sólo eritroide
CRDM	Citopenia/s	<1, No b. Auer, monocitos < 1 x 10 ⁹ /L	<5, No b. Auer	<15 ó >15	≥2 líneas
AREB-1	Citopenia/s	<5, No b. Auer, monocitos < 1 x 10 ⁹ /L	5-9, No b. Auer	Indiferente	Indiferente
AREB-2	Citopenia/s	5-19, (+/- b. Auer), monocitos < 1 x 10 ⁹ /L	10-19, (+/- b. Auer)	Indiferente	Indiferente
SMD con del (5q) aislada	Anemia	<1	<5, No b. Auer	Indiferente	Megacariocitos con núcleo hipobulbado
SMD inclasificable	Citopenias	<1	<5		<10% en >1 líneas mieloides + alteración citogenética

SP: sangre periférica, MO: médula ósea, CRDU: citopenia refractoria con displasia unilínea, ARS: anemia refractoria sideroblástica, CRDM: citopenia refractoria con displasia multilineal, AREB: anemia refractoria con exceso de blastos. Modificado de Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008.

FICHA 2 | EVALUACIÓN BASAL

ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE SORROR (HCT-CI)

Comorbilidad	Definición	Puntuación
Arritmia	Fibrilación auricular* o flutter* o enfermedad del seno* o arritmia ventricular*	1
Cardiovascular	Enfermedad coronaria* o infarto de miocardio* o insuficiencia cardiaca congestiva* o fracción de eyección $\leq 50\%$	1
Valvulopatía	Excepto prolapso de válvula mitral asintomático	3
Cerebrovascular	Accidente isquémico transitorio y/o accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico	1
Pulmonar leve o moderada	DLCO y/o FEV1 66%-80% o disnea con actividad ligera o moderada	2
Pulmonar severa	DLCO y/o FEV1 $\leq 65\%$ o disnea de reposo o necesidad de oxígeno	3
Hepática leve	Hepatitis crónica o bilirrubina persistente hasta 1,5 x VSN o AST/ALT hasta 2,5 x VSN	1
Hepática moderada a grave	Cirrosis, fibrosis, bilirrubina $> 1,5$ x VSN o AST/ALT $> 2,5$ x VSN	3
Renal	Creatinina persistente > 2 mg/dL o diálisis o trasplante renal	2
Tumor sólido	Tumores malignos en cualquier momento de la historia del paciente, excluyendo neoplasias cutáneas diferentes del melanoma	3
Reumatológica	Enfermedad reumatológica que requiera tratamiento	2
Enfermedad inflamatoria intestinal	Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa	1
Úlcera péptica	Úlcera péptica que requiera tratamiento	2
Diabetes	Diabetes que requiera tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales	1
Depresión / Ansiedad	Depresión o ansiedad que requiera tratamiento o consulta profesional	1
Obesidad	Índice de masa corporal >35 kg/m ² en adultos	1
Infección	Infección que requiera tratamiento (específico de trasplante)	1

*Detectada en cualquier momento de la historia del paciente. **DLCO:** capacidad de difusión de CO pulmonar. **FEV1:** volumen espiratorio forzado en un segundo. **VSN:** valor superior de la normalidad. **AST:** aspartato aminotransferasa. **ALT:** alanina aminotransferasa. Modificado de Sorror et al., Blood 2005.

La puntuación de este índice se construye con la suma total de los puntos obtenidos.

FICHA 2 | EVALUACIÓN BASAL

ÍNDICE DE COMORBILIDAD Y FUNCIONALIDAD DE LEE ET AL.

VARIABLES	Puntuación
Datos demográficos	
Edad (60-64 años=1; 65-69 años=2; 70-74 años=3; 75-79 años=4; 80-84 años=5; ≥85 años=7)	1-7
Sexo masculino	2
Comorbilidad y estilos de vida	
IMC < 25 kg/m ²	1
Diabetes mellitus	1
Melanoma o cáncer no cutáneo	2
Enfermedad pulmonar crónica (limitante o con O ₂)	2
Insuficiencia cardíaca	2
Ha fumado cigarrillos en la última semana	2
Funcionalidad	
Dificultades para bañarse o ducharse	2
Dificultad para manejar dinero o contabilidad diaria	2
Dificultad para caminar varias manzanas	2
Dificultad para mover objetos (ej: un sillón)	1

Modificado de Lee et al., JAMA 2006.

La puntuación del índice se construye con la suma total de los puntos obtenidos.

ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE PACIENTES CON SMD (MDS-CI)

Tipo comorbilidad	Definición	Puntuación
Cardíaca	Arritmia ¹ , Valvulopatía ² , Enfermedad coronaria o IAM ³ , ICC (FE<50%)	2
Hepática	Cirrosis, Fibrosis, Bilirrubina > 1.5 VMN, AST/ALT > 2.5 VMN	1
Pulmonar	DLCO y/o FEV1 ≤65%, Disnea de reposo, Oxigenoterapia	1
Renal	Dialisis, Trasplante renal, Creatinina>2 VMN	1
Otro cáncer	Excluyendo cáncer cutáneo no melanoma	1

RIESGO: Bajo: 0 puntos, Intermedio: 1-2 puntos, Alto: > 2 puntos.

¹Fibrilación o flutter auricular, enfermedad del seno, arritmia ventricular. ²Excepto prolapso mitral. ³Estenosis de uno o más vasos que requiere tratamiento médico, stent o by-pass. **IAM:** infarto agudo de miocardio. **ICC:** insuficiencia cardíaca congestiva. **FE:** fracción de eyección. **Bb:** bilirrubina. **VMN:** valor máximo de la normalidad. **DLCO:** capacidad de difusión de monóxido de carbono. **FEV1:** volumen espirado forzado en 1 segundo. Modificado de Della Porta, et al., Haematologica 2011.

FICHA 3 | ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA

GRUPOS DE RIESGO EN PACIENTES CON SMD

Pacientes de alto riesgo (SG inferior a 30 meses)

- IPSS de riesgo intermedio-2 y alto y/o WPSS y/o IPSS-R de riesgo alto y muy alto
- IPSS intermedio-1 y/o WPSS y/o IPSS-R de riesgo intermedio con 1 o más de:
 - Citogenética de riesgo alto o muy alto del IPSS-R
 - Plaquetas $< 30 \times 10^9/L$
 - PMN $< 0,5 \times 10^9/L$
 - Mielofibrosis (grados 2-3 del consenso europeo)

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPSS)

Variables pronósticas	0 puntos	0,5 puntos	1 punto	1,5 puntos	2 puntos
Blastos MO (%)	< 5%	5-10%		11-20	21-30
Cariotipo*	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenias	0-1	2-3			

***Cariotipo:** Bueno: Normal, -Y, del(5q), del(20q) como anomalías únicas; **Malo:** Complejo (≥ 3 anomalías) o anomalías del cromosoma 7; **Intermedio:** otras anomalías únicas o dobles.

Grupo de riesgo	Bajo	Intermedio-1	Intermedio-2	Alto
Puntuación	0	0,5 – 1	1,5 – 2	2,5 – 3,5
Mediana SG	5,7 años	3,5 años	1,1 años	0,4 años

Modificado de Greenberg et al. Blood 1997.

ÍNDICE PRONÓSTICO BASADO EN LA CLASIFICACIÓN OMS (WPSS)

Variable	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Categoría OMS	AR, ARSA, 5q-	CRDM, CRMD-SA	AREB-1	AREB-2
Cariotipo*	Bueno	Intermedio	Malo	
Requerimientos transfusionales**	No	Regular		

***CARIOTIPO:** Bueno: Normal, -Y, del(5q), del(20q); **Malo:** complejo, anomalías del cromosoma 7; **Intermedio:** otras anomalías.

****DEPENDENCIA TRANSFUSIONAL:** al menos una transfusión cada 8 semanas en un periodo de 4 meses.

Grupo de riesgo	Muy Bajo	Bajo	Intermedio	Alto	Muy Alto
Puntuación	0	1	2	3-4	5-6

AR: anemia refractaria; **ARSA:** anemia refractaria con sideroblastos en anillo; **CRDM:** citopenia refractaria con displasia multilineal; **CRDM-SA:** citopenia refractaria con displasia multilineal y sideroblastos en anillo; **AREB:** anemia refractaria con exceso de blastos. Modificado de Malcovati et al., J Clin Oncol 2007.

FICHA 3 | ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL REVISADO (IPSS-R)*

Característica	0 pts.	0,5 pts.	1 pto.	1,5 pts.	2 pts.	3 pts.	4 pts.
Grupo riesgo citogenético	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy pobre
Blastos M0, %	0 - 2		>2 - <5		5 - 10	>10	
Hemoglobina, g/dL	≥10		8 - <10	<8			
Plaquetas, x10 ⁹ /L	≥100	50 - 99	<50				
PMN, x10 ⁹ /L	≥0,8	<0,8					
Grupo de riesgo	Muy bajo	Bajo	Intermedio	Alto	Muy alto		
Puntuación	0 - 1,5	>1,5 - 3	>3 - 4,5	>4,5 - 6	>6		

*Greenberg et al. Blood 2012.

CATEGORÍAS DE RIESGO CITOGÉNICO*

Riesgo	Anomalías citogenéticas
Muy bueno	-Y, del(11q) aisladas
Bueno	Normal, del(5q), del(12p) y del(20q) aisladas y anomalías dobles que incluyen del(5q)
Intermedio	del(7q), +8, +19, i(17q) aislada y cualquier otra anomalía única o doble independiente
Pobre	-7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas, anomalías dobles que incluyen -7/del(7q) y anomalías complejas con 3 anomalías
Muy pobre	Anomalías complejas con >3 anomalías

*Categorías definidas por Schanz et al., J Clin Oncol 2012.

ELEMENTOS DEL TRATAMIENTO DE SOPORTE

1. Anemia (transfusiones y AEE).
2. Neutropenia (profilaxis antibiótica y G-CSF).
3. Trombopenia (transfusiones y análogos de la TPO).
4. Sobrecarga de hierro transfusional (quelación).
5. Apoyo psicológico y rehabilitación funcional y social.

SOPORTE TRANSFUSIONAL CON CH

1. Debe ser individualizado.
2. Evitar Hb <7 g/dL.
3. Transfundir siempre que Hb <8 g/dL. Subir a 10 g/dL si comorbilidad.
4. Dosis: 2 CH, con fenotipo ajustado al receptor.
5. Atención a la sobrecarga férrica, sobre todo en bajo riesgo.

AEE EN SMD

1. Emplear modelo predictivo de respuesta.
2. No usar AEE con los 2 factores adversos.
3. Iniciar tratamiento con dosis altas. EPO: 60.000-80.000 UI/semana (en 1, 2 o 3 dosis). DPO: 300 mcg/semana (dosis única).
4. Descartar insuficiencia renal (en ese caso, reducir dosis al 50%).
5. Suplementos de hierro si ferritina <100 ng/mL y/o IST < 20%.
6. Evaluar respuesta a las 8-12 semanas (criterios del IWG).
7. Si respuesta, mantenimiento con ajuste de dosis o frecuencia para Hb estable <12 g/dL. Si la supera, suspender temporalmente.
8. Si no respuesta, añadir G-CSF (300 mcg/semana en 1 a 3 dosis), durante 8 semanas. En ARSA, usar EPO/DPO+G-CSF desde el inicio.
9. Si no respuesta hematológica a las 16-20 semanas, suspender.
10. Si pérdida de la respuesta, descartar ferropenia, cambio de estado del SMD y otras causas de anemia concomitantes.

NEUTROPENIA EN SMD

1. No antibióticos ni G-CSF profilácticamente.
2. Sí, en cuadros infecciosos graves recidivantes, o ante limitación a la administración de tratamientos activos.

TROMBOPENIA EN SMD

1. Restringir transfusiones para evitar refractariedad plaquetar.
2. Si sólo tratamiento de soporte, transfundir sólo si sangrado o factores de riesgo para el mismo.
3. Si tratamiento activo, mismo manejo que en leucemias agudas.
4. No usar agentes trombopoyéticos fuera de ensayo clínico.

TRATAMIENTO QUELANTE DEL HIERRO

1. Valorar la sobrecarga con ferritina sérica + IST.
2. Monitorizar cada 3 meses.
3. La RM hepática y cardíaca tienen indicación en seguimiento.
4. Realizar una RM hepática anual si es posible.
5. Quelación si transfusiones periódicas y expectativa de vida razonable (>1 año) y en candidatos a TPH.
6. Iniciar precozmente (dependencia transfusional y/o ferritina >1.000 ng/ml con IST > 60%).
7. Objetivo: ferritina <1.500 ng/ml y hierro hepático < 7 mg/gr (\pm 100 μ mol/gr).
8. Deferasirox de elección. Dosis: 20-30 mg/kg/d si ferritina >1.000 ng/mL, y ajustes de dosis. Con ferritina <500 ng/mL, es preferible mantener a dosis bajas si persiste la dependencia transfusional.

MODELO PREDICTIVO PARA EL TRATAMIENTO CON AEE EN SMD

	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

Hellström-Lindberg et al., Br J Haematol 2003; Jädersten et al., Blood 2005.

TRANSFUSIÓN PROFILÁCTICA DE PLAQUETAS EN SMD CON TRATAMIENTO ACTIVO

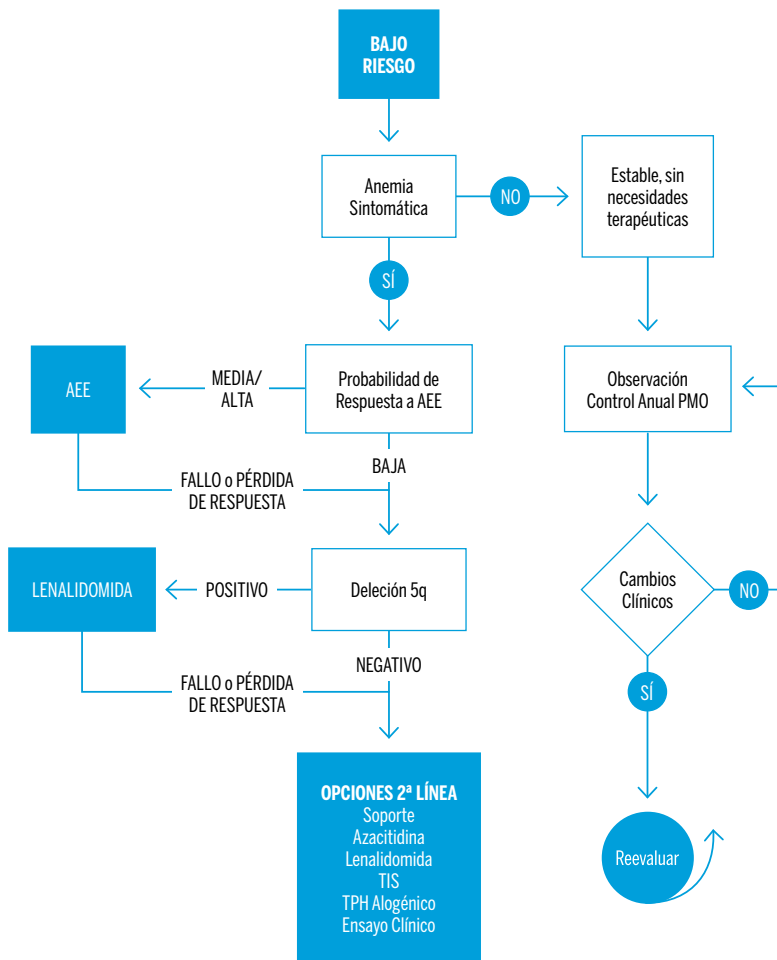
Situación del paciente	Cifra de plaquetas en que se recomienda transfusión
Estable	<10x10 ⁹ /L
Inestable (infección, coagulopatía...)	<20 x10 ⁹ /L
Hemorragia activa	<50 x10 ⁹ /L
Procedimientos agresivos	<50 x10 ⁹ /L

Rebulla et al., NEJM 1997.

FICHA 5 | BAJO RIESGO

ALGORITMO DE TRATAMIENTO PARA SMD DE BAJO RIESGO

ABREVIATURAS **PMO** (Punción de Médula Ósea), **AEE** (Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis), **TIS** (Tratamiento Inmunosupresor), **del(5q)** (delección 5q), **TPH** (Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos).



REEVALUACIÓN SI PÉRDIDA DE RESPUESTA / ANUALMENTE

OBJETIVO: CONTROL DE SÍNTOMAS, TRATAMIENTO DE LAS CITOPENIAS

OPCIONES TERAPÉUTICAS

1. Soporte transfusional y tratamiento quelante.
2. Agentes estimulantes de la eritropoyesis.
3. Lenalidomida.
4. Tratamiento inmunosupresor.
5. Azacitidina.
6. Quimioterapia tipo LMA.
7. Trasplante alogénico.

LENALIDOMIDA

1. De elección en SMD con deleción 5q y dependencia transfusional con baja probabilidad de respuesta a AEE o en los que haya fracasado este tratamiento.
2. En casos seleccionados sin deleción 5q.
3. Dosis: 10 mg/día durante 21 cada 28 días.
4. Valorar respuesta tras 3 ciclos.
5. Si no respuesta, no dar más de 4 ciclos.
6. Duración del tratamiento en respondedores es indefinida.
7. Toxicidad hematológica. Ajustar dosis en función de ella.
8. Si pérdida de respuesta, descartar progresión de la enfermedad.

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

1. Indicaciones muy limitadas.
2. Pacientes con fracaso a líneas previas y con probabilidad de respuesta.
3. Emplear ATG, asociada o no a CsA.
4. El tratamiento es complejo y con toxicidad.

AZACITIDINA

1. Considerar en SMD de bajo riesgo sin respuesta o tras fracaso a AEE, y SMD con deleción 5q no respondedores a lenalidomida.
2. Dosis no definida. 75 mg/m²/d x 7 días (AZA5 es una opción razonable).

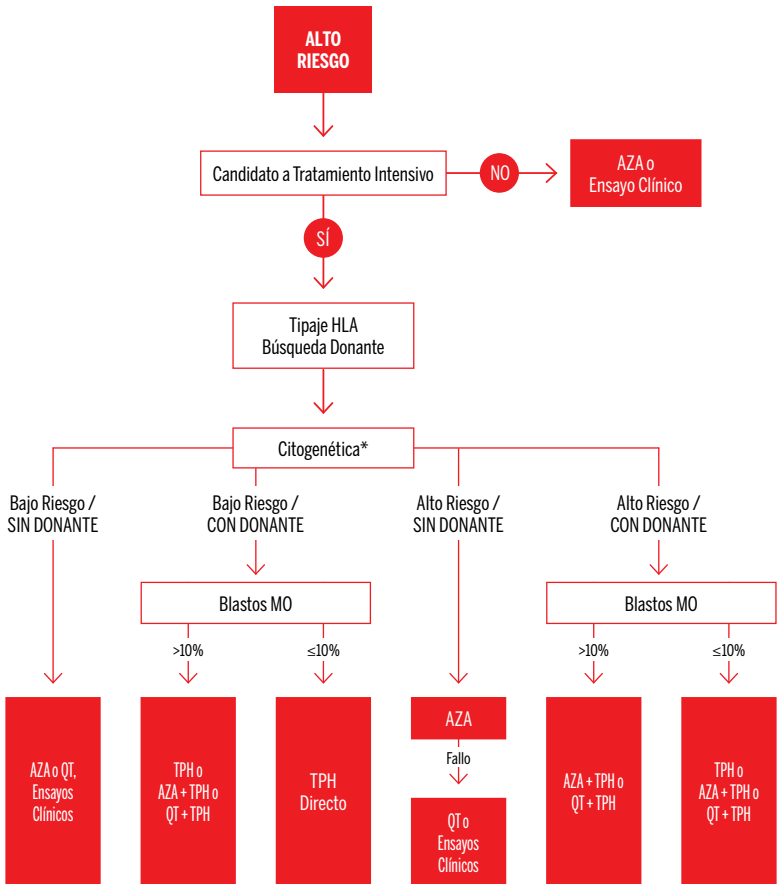
TPH ALOGÉNICO

1. En pacientes jóvenes, realizar estudio HLA familiar al diagnóstico.
2. El TPH no indicado en primera línea. Considerar individualmente en jóvenes refractarios a otros tratamientos.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO PARA SMD DE ALTO RIESGO

*Anomalías citogenéticas de alto riesgo: -7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas, dos anomalías incluyendo -7/del(7q) y anomalías complejas (≥ 3 anomalías); de bajo riesgo: el resto.

ABREVIATURAS Abreviaturas: **TPH** (Trasplante Hematopoyético), **AZA** (Azacitidina), **QT** (Quimioterapia Tipo LMA), **MO** (Médula Ósea).



OBJETIVO: ALTERAR HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

OPCIONES TERAPÉUTICAS

1. Tratamiento de soporte.
2. Agentes hipometilantes (azacitidina y decitabina).
3. Quimioterapia intensiva tipo LMA.
4. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
5. Lenalidomida.
6. Nuevos agentes y combinaciones.

AGENTES HIPOMETILANTES

1. Azacitidina (AZA) es preferible a decitabina (DEC) por: 1) beneficio en SG, 2) menor toxicidad hematológica, y 3) indicación autorizada.
2. Usar AZA en primera línea en no candidatos a tratamiento intensivo o si no disponen de donante apropiado para TPH alogénico.
3. En >65 años, con comorbilidad y citogenética de alto riesgo es preferible AZA como primera opción. En el resto, es incierto.
4. Dosis: 75 mg/m²/día x 7 días consecutivos cada 28 días por vía subcutánea. Esquemas alternativos: AZA 5-2-2 ó AZA 5.
5. La vía intravenosa sin cambios de dosis es factible en caso de reacciones locales o trombopenia grave.
6. Valorar después de 6 ciclos al menos y mantener indefinidamente si respuesta. No está establecida la duración del tratamiento en pacientes con enfermedad estable.
7. Los ciclos pueden retrasarse 1 a 2 si neutropenia o trombopenia grave y prolongada atribuible a AZA.
8. Hemograma de control semanal durante los primeros 3 ciclos de AZA. Es posible alargar los plazos después a 2-4 semanas.
9. Antibióticos, antifúngicos profilácticos y G-CSF en situaciones especiales (riesgo de infecciones graves, infecciones en ciclos previos y neutropenia grave y prolongada).

QT INTENSIVA TIPO LMA

1. Puede ser adecuada en primera línea en candidatos a tratamiento intensivo pero sin donante apropiado para TPH, edad <65 años, sin comorbilidades graves y con citogenética de riesgo favorable.
2. Es deseable emplear esquemas con experiencia contrastada en SMD como FLAG-IDA, idarrubicina y citarabina o ICE .
3. El TPH autólogo en pacientes en RC tras QT tipo LMA no está indicado.
4. Citarabina u otros citostáticos a dosis bajas, no están justificados.

TPH ALOGÉNICO

1. Evaluación individual de candidatos a TPH. No hay criterios objetivos de elegibilidad para TPH según edad y comorbilidad.
2. El TPH alogénico es el tratamiento de elección para pacientes de alto riesgo y considerados candidatos al mismo.
3. Tipaje HLA al diagnóstico. Si no hay donante familiar HLA-idéntico iniciar la búsqueda de DNE adulto y unidades de SCU.
4. El TPH se deberá realizar tan pronto se localice un donante apropiado.
5. En pacientes de bajo riesgo con IPSS de riesgo intermedio-1 o WPSS intermedio o IPSS-R de riesgo intermedio y candidatos a tratamiento intensivo, con <55 años, intensa dependencia transfusional, refractariedad a otros tratamientos o exceso de blastos, contemplar el TPH alogénico de entrada tras una evaluación individualizada.
6. En el resto de candidatos a tratamiento intensivo, TPH sólo en progresión.
7. Considerar AZA ó QT tipo LMA para reducir enfermedad antes del TPH alogénico: pacientes con o a la espera de un donante alogénico que presenten una proporción medular de blastos muy elevada (>10%) y/o citogenética de alto riesgo.
8. En <55 años: acondicionamiento mieloablativo estándar, en ausencia de comorbilidades.
9. En >55 años o con comorbilidades: acondicionamiento de intensidad reducida.
10. **Donante apropiado:** hermano HLA-idéntico (o con incompatibilidad a un solo antígeno HLA), un DNE adulto HLA-idéntico (A, B, C y DRB1, 8 de 8) y una unidad de SCU con compatibilidad HLA 4 de 6 (A y B por ADN de baja resolución y DRB1 por ADN alta resolución).
11. Limitar la búsqueda de DNE y unidades de SCU a pacientes <65 años, por la escasa experiencia por encima de esa edad. En 55-65 años es preferible un DNE adulto a una unidad de SCU.
12. Los candidatos a trasplante con dependencia transfusional y sobrecarga de hierro deberán recibir tratamiento quelante del hierro.

LENALIDOMIDA

SMD de alto riesgo con deleción 5q aislada, y sólo para: a) para reducir enfermedad antes del TPH alogénico (blastos >10% y plaquetas >100 x 10⁹/L) b) tras fracaso de AZA ó QT tipo LMA.

ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA

Índice CPSS

Bajo riesgo: CPSS bajo e intermedio-1
Alto riesgo: CPSS intermedio-2 y alto

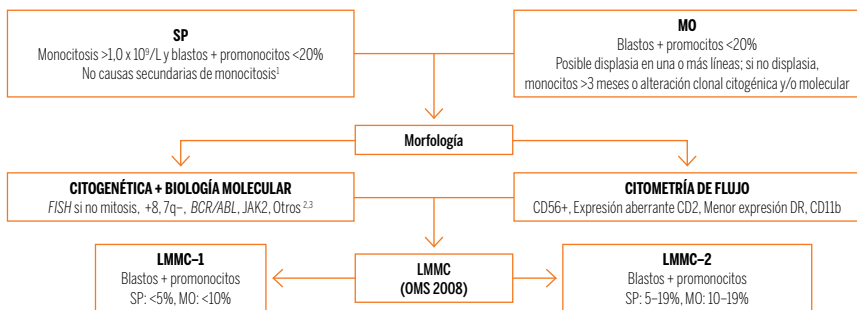
TRATAMIENTO

AEE	LMMC mielodisplásica y anemia sintomática, con los mismos criterios que en SMD
Hidroxiurea	Afectación extramedular y/o carga tumoral elevada
Hipometilantes	Opción en pacientes de alto riesgo no candidatos a TPH alogénico o sin donante
TPH alogénico	Pacientes de alto riesgo candidatos a tratamiento intensivo y con donante disponible. Hipometilantes o QT tipo LMA antes del TPH alogénico en pacientes con elevada carga tumoral (blastos >10%) y alteraciones citogenéticas desfavorables

Proceso diagnóstico de la LMMC. Abreviaturas: **SP**, sangre periférica; **MO**, médula ósea. ¹Diagnóstico diferencial: ver apartado diagnóstico diferencial y tabla 18. ²Si eosinofilia, descartar reordenamientos PDGFRA, PDGFRB. ³Investigacional: RUNX1, RAS, TET2, CBL, ASXL1.

OMS 2008: presencia de monocitosis persistente > 1 x 10⁹/L, ausencia de cromosoma Filadelfia y BCR-ABL y de reordenamientos de los genes PDGFRA y PDGFRB (descartar en casos de eosinofilia), cifra de blastos < 20% en SP y MO, y presencia de displasia en una o más líneas mieloides. En ausencia de displasia, presencia de una alteración clonal adquirida citogenética y/o molecular o persistencia de la monocitosis más de tres meses, excluidas otras causas de monocitosis.

FAB: variante mielodisplásica (MD), leucocitos ≤ 13 x 10⁹/L; variante mieloproliferativa (MP) leucocitos > 13 x 10⁹/L.



CPSS (CMML PROGNOSTIC SCORING SYSTEM)*

Puntuación	0 puntos	1 punto	2 puntos
Categorías OMS	LMMC-1	LMMC-2	
Categorías FAB	LMMC-MD	LMMC-MP	
Dependencia transfusional	NO	SI	
Categoría citogenética[†]	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo

*Categoría citogenética (GESMD): **Bajo:** normal, **-Y:** **Intermedio:** otras alteraciones; **Alto:** +8, anomalías del cromosoma 7 y cariotipo complejo.

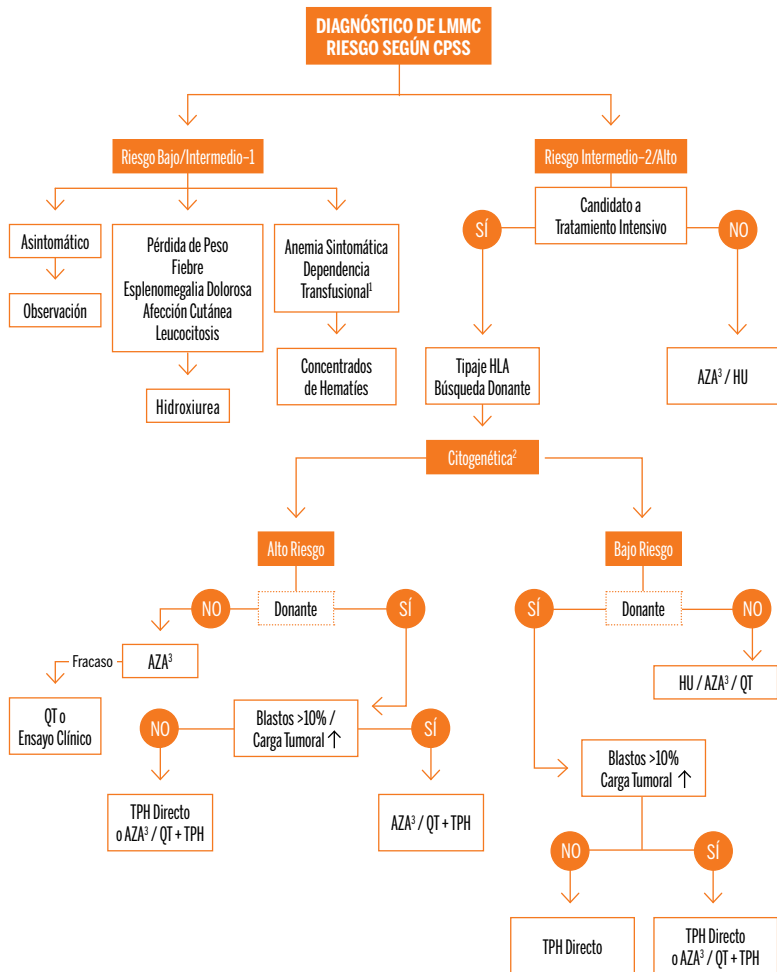
Grupos de riesgo: Bajo: 0 puntos; Intermedio-1: 1 punto; Intermedio-2: 2-3 puntos; Alto: 4-5 puntos

Grupo de riesgo	Bajo	Intermedio-1	Intermedio-2	Alto
Puntuación	0	1	2 - 3	4 - 5

OMS: Organización Mundial de la Salud; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; FAB: French-American-British Co-operative Leukaemia Group; MD: variante mielodisplásica; MP: variante mieloproliferativa; GESMD: Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos. *Such et al., Blood 2013, †Such et al., Haematologica 2011.

PROPUESTA DE ALGORITMO TERAPÉUTICO DE LA LMMC

ABREVIATURAS CPSS (CMML prognostic scoring system), **AZA** (Azacitidina), **HU** (Hidroxiurea), **TPH** (Transplante de Precusores Hemopoyéticos), **QT** (Quimioterapia Convencional).



¹Se podría considerar la utilización de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), aunque no hay datos sobre su eficacia.

²Clasificación citogenética de la LMMC (Such et al., Haematologica 2011).

³Indicación de AZA: LMMC con 10-29% de blastos no proliferativa. Utilizar la vía compasiva para casos fuera de indicación (valorar en LMMC-1 de alto riesgo y LMMC-MP de alto riesgo, previo tratamiento con HU para reducir leucocitosis).