haematologica

ISSN 1138-0381

Órgano oficial de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
y la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.
Edición en español

www.sehh.org • www.seth.es

Publicada por Grupo Acción Médica. Madrid

Volumen 97, suplemento 5, abril 2012

Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica

Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD)
Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)

GESMD

SEHH
Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

grupoacciónmédica

AGRADECIMIENTOS
El GESMD quiere agradecer el apoyo institucional de la SEHH al desarrollo del proyecto, la colaboración de Celgene Spain y Novartis Oncology, la contribución de la RTICC (Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer, RD06/0020/0031, RD07/0020/2004) a varias de las instituciones participantes en el GESMD, la dedicación al proyecto de la secretaría técnica del GESMD, Marketing Farmacéutico & Investigación Clínica, y al Dr. Santiago Bonanad por su labor editorial y de coordinación de los diferentes documentos que componen las guías.

CONFLICTO DE INTERESES

Para el desarrollo del proyecto, el GESMD contó con ayudas de Celgene Spain y Novartis Oncology, que se destinaron a facilitar las reuniones de los investigadores de los diferentes grupos de trabajo y a la impresión del documento final. El GESMD quiere hacer constar que ningún representante de estas ni de ninguna otra compañía farmacéutica ha tomado parte ni ha tenido ninguna influencia en la discusión, redacción, elaboración y edición de parte alguna de las guías.

DECLARACIÓN DE LIMITACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Aunque creemos que la información y las recomendaciones de esta guía reflejan de forma veraz la evidencia científica actual, ni los autores del documento, ni el GESMD, ni la SEHH, ni la editorial aceptan ninguna responsabilidad legal por el contenido de estas directrices.

GRUPO ACCIÓN MÉDICA, S.A.
c/ Fernández de la Hoz, 61, entreplanta.
28003 MADRID
Telf.: 91 536 08 14 • Fax: 91 536 06 07
c/ Balcells, 21-25, bajos, local 1.
08024 BARCELONA
Telf.: 93 285 75 55 • Fax: 93 285 75 56

© Copyright 2012 GRUPO ACCIÓN MÉDICA, S.A.
Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia o 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 titular de los derechos de explotación de la misma.

HAEMATOLOGICA
Se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Impresa en España por: Impresos Izquierdo
S.V.: 23/10-R-CM • Depósito legal:

haematologica

Abril 2012

Sumario

Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica

Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD)
Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)

1. Introducción 5

2. Diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos 6

3. Estratificación pronóstica de los síndromes mielodisplásicos 11

4. Evaluación de la situación basal y tratamiento de soporte de los síndromes mielodisplásicos 15

5. Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo 27

6. Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos de alto riesgo 33

7. Leucemia mielomonocítica crónica 40

Bibliografía 46

haematologica

April 2012

Abstract

Spanish guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia

Spanish Group for Myelodysplastic Syndromes (GESMD)
Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH)

1. Introduction 5

2. Diagnosis of myelodysplastic syndromes 6

3. Prognostic stratification of myelodysplastic syndromes 11

4. Assessment of baseline status and supportive care of myelodysplastic syndromes 15

5. Treatment of low-risk myelodysplastic syndromes 27

6. Treatment of high-risk myelodysplastic syndromes 33

7. Chronic myelomonocytic leukaemia 40

Bibliography 46

1. Introducción

Guillermo Sanz
Presidente del Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD)

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son por naturaleza heterogéneos y diversos, como resultado de su compleja fisiopatología, en la que se reconocen desde fenómenos de disregulación epigenética a profundas alteraciones mutacionales. Es bien sabido que se trata de un complejo grupo de neoplasias hematológicas de las células progenitoras hematopoyéticas que comparten como características comunes la presencia de citopenias y una tendencia variable a evolucionar a leucemia mieloblástica aguda (LMA)[1], pero también son una de las neoplasias hematológicas más frecuentes en personas de edad avanzada, con una mediana de presentación de 70 años, y un 25% de los pacientes diagnosticados con más de 80 años[2]. En estos pacientes, la presencia de comorbilidades es muy frecuente: hasta el 54% de los pacientes con SMD presenta al menos una comorbilidad en el momento del diagnóstico, y un 24% más la desarrolla durante la evolución de su enfermedad[3]. La presencia de estas comorbilidades (tanto al diagnóstico como durante la evolución) tiene un impacto en la mortalidad no relacionada con el SMD, en la supervivencia global (SG)[4] y en la tolerancia al tratamiento y, junto con todo lo anterior, establecen el marco en el que se observan estas enfermedades. La primera clasificación diagnóstica de los SMD fue establecida en 1982 por el grupo Franco-Americano-Británico (FAB)[5] y se ha mantenido en vigor hasta la revisión realizada bajo el amparo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2002[6]. Del mismo modo, la categorización pronóstica más extendida actualmente, el Índice Pronóstico Internacional (*International Prognostic Scoring System*, IPSS), también se encuentra en fase de revisión con la inclusión de nuevos factores de peso pronóstico, todo lo cual refleja la dificultad del manejo clínico de los SMD.

En los años más recientes, los avances en el diagnóstico y en el tratamiento de los SMD han sido muy importantes y se han presentado de forma aluvial, de manera que ha cambiado drásticamente la aproximación clínica a los pacientes con SMD. Por este motivo, se ha consolidado la necesidad de generar unas guías de consenso para el manejo de los SMD adaptadas al entorno español, que contuvieran un compendio del saber acerca de los SMD en el año 2012, y que reflejaran con unas recomendaciones cuáles son las actitudes frente a los problemas que plantea el manejo de los pacientes con SMD.

Dentro del grupo de trabajo PETHEMA (Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas) en la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) surgió el Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos (RESMD), que posteriormente se ha consolidado como Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) en forma de asociación científica y grupo de trabajo de la SEHH. Como una de sus funciones, el GESMD ha decidido acometer la tarea de elaborar unas guías con la orientación ya nombrada anteriormente, y para ello ha creado un entorno de colaboración abierto a todos sus participantes para la redacción de unas Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica, que se presentan en este texto, recogiendo la evidencia científica disponible, las aportaciones previas de consenso de otros grupos y las consideraciones de expertos que desarrollan su trabajo en esta área.

Se ha organizado la redacción de estas guías alrededor de un esquema aprobado en la reunión del GESMD de abril de 2011. En consecuencia, se han creado 6 grupos de trabajo que han preparado las diferentes partes de esta guía:

1. Diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos.
2. Estratificación pronóstica de los síndromes mielodisplásicos.
3. Evaluación de la situación basal y tratamiento de soporte de los síndromes mielodisplásicos.
4. Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo.
5. Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos de alto riesgo.
6. Leucemia mielomonocítica crónica.

Los grupos de trabajo han elaborado separadamente los borradores de cada sección, que luego han sido debatidos por una comisión editorial formada por componentes de cada uno de los grupos de trabajo, y aprobados por el grupo para su publicación.

El GESMD, previa aprobación de la SEHH, presenta las Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica, adaptadas al entorno español y fruto del esfuerzo colaborativo de todos sus miembros, con la intención de proveer a todos los profesionales relacionados con el campo de los SMD de un documento en el que puedan acceder a la información más relevante para su correcto diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Esperamos que este documento de consenso refleje el estado de la ciencia actual y llegue a ser una herramienta útil para los hematólogos españoles.

2. Diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos

Lourdes Florensa[1], Leonor Arenillas[1], Leonor Senent[2], Teresa Vallespí[3], Sara Álvarez[4], Mónica Ballesteros[5], María José Calasanz[6], José Cervera[2], Juan Cruz Cigudosa[4], María Díez-Campelo[7], Juan García-Talavera[8], Javier Grau[9], Angelina Lemes[10], Laura López[3], Elisa Luño[11], Fuensanta Millá[9], Blanca Navarro[12], Josep Nomdedéu[13], Francisco Ortuño[14], Silvia Saumell[1], Francesc Solé[1], Esperanza Such[2], Ana Isabel Vicente[15], Lurdes Zamora[9], Santiago Bonanad[15], Guillermo Sanz[2], David Valcárcel[3], Blanca Xicoy[9]

[1] Hospital del Mar. Barcelona. [2] Hospital Universitario La Fe. Valencia. [3] Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. [4] Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid. [5] Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. [6] Universidad de Navarra. Pamplona. [7] Hospital Universitario de Salamanca. [8] Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. [9] Hospital Germans Trias i Pujol-Institut Català d'Oncologia. Badalona (Barcelona). [10] Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. [11] Hospital Central de Asturias. Oviedo. [12] Hospital Clínico Universitario. Valencia. [13] Hospital Sant Pau. Barcelona. [14] Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. [15] Hospital Universitario de La Ribera. Alzira (Valencia)

En el presente documento se especifican las recomendaciones que el Comité de Expertos del GESMD considera necesarias para llevar a cabo el diagnóstico de SMD.

2.1. Consideraciones preliminares

Los SMD son un **conjunto** de enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas caracterizados por la presencia de **hematopoyesis ineficaz**, lo que se traduce en una médula ósea (MO) normo o hipercelular, presencia de citopenias y alteraciones morfológicas celulares (dishemopoyesis). El diagnóstico de los SMD requiere siempre poner en marcha un procedimiento amplio que permita excluir la existencia de otras enfermedades que presentan algunas características comunes. Es imprescindible tener presente que mielodisplasia no es sinónimo de SMD. Al no disponer de un dato patognomónico de SMD en todos los casos, se debe excluir toda causa de citopenia y displasia transitoria. Los estudios deben realizarse tanto en sangre periférica (SP) como en MO[1,5-15].

2.2. Historia clínica y exploración física

Se considera **imprescindible** que recoja los síntomas de anemia, hemorragia o infección, su intensidad y duración, y que incluya una anamnesis y una exploración física completa, con descripción y medida de posibles visceromegalias. En el estudio de los **antecedentes personales**, se debe registrar con especial interés la exposición a tóxicos (tabaco, alcohol, benzol, arsénico y otros, como metales pesados, o productos químicos utilizados en la agricultura); la exposición a fármacos, incluyendo quimioterapia (QT) y/o radioterapia, antibióticos (por ejemplo, cotrimoxazol), inmunosupresores (micofenolato mofetil), factores de crecimiento (agentes estimulantes de la eritropoyesis [AEE], factor estimulante de colonias granulocíticas y análogos de trombopoyetina); y la historia familiar de enfermedades hematológicas congénitas (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, síndrome de Shwachman-Diamond, síndrome de Diamond-Blackfan) y neoplasias hematológicas (LMA/SMD). Asimismo, es fundamental recoger todos los datos clínicos que permitan realizar un adecuado diagnóstico diferencial con causas de citopenias y displasia secundaria.

2.3. Estudios en sangre periférica

La recomendación del GESMD en relación con los estudios en SP en los SMD se resume en la Tabla 1.

Se considera **imprescindible** realizar lo siguiente:

1) Hemograma completo que incluya:

a) Recuento absoluto de leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y plaquetas; cifra de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto).

b) Parámetros de la serie eritroide como volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular

Tabla 1. Estudios en sangre periférica en los SMD

Estudios 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	Recuento porcentual diferencial (200 leucocitos), valoración de rasgos de mielodisplasia (diseritropoyesis, disgranulopoyesis y distrombopoyesis)
	Diagnóstico diferencial de otras causas de anemia	Prueba de antiglobulina directa (test de Coombs), LDH, vitamina B_{12}, ácido fólico, sideremia, ferritina, transferrina, IST, R-TFRs, CTFH, EPO, parámetros de función hepática, renal y tiroidea, serologías víricas (VHB, VHC y VIH), autoinmunidad (FR, AAN)
Estudios recomendables	FAG en citopenias sin displasia, estudio de HPN si citogenética normal y SMD hipoplásico, estudio de poblaciones linfocitarias T para descartar LLGG, niveles séricos de cobre y ceruloplasmina (antecedente de cirugía gastrointestinal y/o déficit de B_{12}), serología y/o PCR para parvovirus B19 (si eritroblastopenia) y de CMV (si pancitopenia), nivel de testosterona (si sospecha de hipogonadismo), tipaje HLA en pacientes con SMD de bajo riesgo candidatos a trasplante o tratamiento inmunosupresor, niveles de β_2-microglobulina	

AAN: anticuerpos antinucleares; ADE: ancho de distribución eritrocitaria (RDW); CHCM: concentración de HCM; CMV: citomegalovirus; CTFH: capacidad total de fijación de hierro de la transferrina; EPO: eritropoyetina sérica; FAG: fosfatasa alcalina granulocitaria; FR: factor reumatoide; Hb: hemoglobina; HCM: hemoglobina corpuscular media; Hto: hematocrito; HLA: antígeno leucocitario humano; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; IST: índice de saturación de transferrina; LDH: lactato deshidrogenasa; LLGG: leucemia de linfocitos grandes granulares; MGG: May-Grünwald-Giemsa; PCR: reacción en cadena de polimerasa; R-TFRs: receptor soluble de transferrina; SMD: síndromes mielodisplásicos; VCM: volumen corpuscular medio; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

media (HCM), concentración de HCM (CHCM), ancho de distribución eritrocitaria (ADE) y recuento de reticulocitos.

2) Frotis de SP, a ser posible sin anticoagulante (o < 2 horas con ácido etilendiaminotetraacético [EDTA]), teñido con May-Grünwald-Giemsa:

a) Recuento porcentual diferencial (fórmula leucocitaria manual) sobre 200 leucocitos.

b) Valoración de rasgos de mielodisplasia (diseritropoyesis, disgranulopoyesis y distrombopoyesis).

3) Pruebas indicadas para descartar otras causas de citopenia/s:

a) Prueba de antiglobulina directa (test de Coombs). Su positividad no excluye el diagnóstico de SMD.

b) Nivel de lactato deshidrogenasa (LDH).

c) Niveles séricos de vitamina B_{12} y ácido fólico.

d) Sideremia, ferritina, transferrina, índice de saturación de la transferrina (IST), receptor soluble de la transferrina y capacidad total de fijación del hierro.

e) Niveles séricos de eritropoyetina.

f) Parámetros de función hepática, renal y tiroidea.

g) Serologías de virus de la hepatitis B (VHB), de la hepatitis C (VHC) y de la inmunodeficiencia humana (VIH).

h) Perfil básico de autoinmunidad: factor reumatoide y anticuerpos antinucleares.

Se considera **recomendable** realizar lo siguiente:

1) Fosfatasa alcalina granulocitaria (FAG), en caso de citopenias con ausencia de displasia significativa.

2) Estudio de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), especialmente en pacientes con estudio citogenético normal y SMD hipoplásico.

3) Estudio de poblaciones linfocitarias T mediante citometría de flujo ante la sospecha de leucemia de linfocitos grandes granulares.

4) Niveles séricos de cobre y ceruloplasmina en pacientes con SMD con datos morfológicos sugestivos de déficit de este elemento (presencia de vacuolización en precursores eritroides y granulocíticos), y sobre todo en pacientes con antecedente de cirugía gastrointestinal y/o con déficit de vitamina B_{12}.

5) Serología y/o PCR para parvovirus B19 y citomegalovirus (CMV) en casos de eritroblastopenia y pancitopenia, respectivamente.

6) Nivel de testosterona si hay sospecha de hipogonadismo.

7) Tipaje HLA (antígeno leucocitario humano) en pacientes candidatos a trasplante o a tratamiento inmunosupresor (TIS).

8) Niveles de beta-2-microglobulina, por su posible papel pronóstico.

2.4. Estudios en médula ósea

La recomendación del GESMD en relación con los estudios diagnósticos medulares en los SMD se resume en la Tabla 2.

Se considera **imprescindible** realizar el siguiente estudio medular:

1) Aspirado medular para estudio morfológico y genético:

a) **Estudio morfológico**, con al menos las siguientes tinciones:

i) *Tinción con May-Grünwald-Giemsa.* Para cumplir los estándares de la clasificación de la OMS es preciso contar al menos 500 células nucleadas. Deberá valorarse la proporción de blastos y el porcentaje de displasia en cada unas de las series mieloides (megacariocítica, eritrocítica y granulocítica). Se considera que una línea es

Tabla 2. Estudios medulares en los SMD

Estudios imprescindibles	Aspirado medular	Estudio morfológico (MGG y Perls), estudio citogenético en al menos 20 metafases
	Biopsia medular	En aspirado medular hipoplásico, sospecha de mielofibrosis y en ICUS
Estudios recomendables en situaciones especiales	Tinción de PAS en extensiones de aspirado de médula ósea, citometría de flujo, cultivo de progenitores mieloides, FISH extendido o SNP/CGH arrays (5q, 7q, CEP8, 17p13, 20q y cromosoma Y), estudios moleculares (estudio de clonalidad con HUMARA, *JAK2* en pacientes con trombocitosis, alteraciones de *PDGFRA*, *PDGFRB* y *FGFR1* en casos con eosinofilia, *KIT* en los SMD asociados a mastocitosis sistémica)	

FISH: hibridación in situ *fluorescente; HUMARA:* human androgen receptor X-chromosome inactivation assay*; ICUS: citopenia idiopática de significado incierto; MGG: May-Grünwald-Giemsa; PAS: ácido peryódico de Schiff; SMD: síndromes mielodisplásicos; SNP/CGH:* single nucleotide polymorphism/comparative genomic hybridization

displásica cuando el 10% o más de sus elementos son dismórficos. Se recomienda evaluar las dismorfias en al menos 200 eritroblastos poli ortocromáticos, 200 elementos maduros de la serie granulocítica neutrófila y 30 megacariocitos (Tabla 3).

ii) *Tinción de Perls.* Para valorar los depósitos de hierro medular y realizar el recuento porcentual de sideroblastos. Se considera sideroblasto tipo 1 el que presenta entre 1 y 5 gránulos sideróticos, tipo 2 el que presenta más de 5 gránulos sideróticos dispersos por el citoplasma y sideroblastos anillados o tipo 3 el que tiene más de 5 gránulos en disposición perinuclear (ocupando 1/3 o más del contorno nuclear).

b) **Estudio citogenético**. La realización de un estudio citogenético convencional es imprescindible en el estudio inicial de los SMD y es siempre necesario para establecer el pronóstico individual y planificar adecuadamente el tratamiento. Se deberán evaluar al menos 20 metafases, aunque el análisis de una cifra inferior de metafases se considera informativo si se detecta una anomalía de carácter clonal. Debe considerarse repetir el estudio citogenético con nueva muestra ante la ausencia de metafases o deficiente calidad de los cromosomas.

2) Biopsia de MO en casos de aspirado medular hipoplásico, sospecha de mielofibrosis (punción seca) y en las citopenias idiopáticas de significado incierto (ICUS).

Se considera **recomendable** realizar lo siguiente:

1) Hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y/o *single nucleotide polymorphism/comparative genomic hybridization* (SNP/CGH) *arrays*. Ambas alternativas podrían ser útiles y complementarias en pacientes en los que no se hayan conseguido metafases, que sean de pobre calidad o que tengan cariotipo normal pero con menos de 20 metafases analizables. Las sondas de FISH que se deberían aplicar son 5q y 7q. También podrían emplearse las siguientes sondas: CEP8, 17p13, 20q y cromosoma Y.

2) Citometría de flujo: puede ser útil analizar la presencia de aberraciones fenotípicas que apoyen el diagnóstico de SMD. El porcentaje de células CD34+ obtenido por citometría de flujo no debe sustituir al recuento de blastos por morfología. El inmunofenotipo de células blásticas puede ser útil en el seguimiento de enfermedad mínima residual en pacientes candidatos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH).

3) Tinción de PAS (ácido peryódico de Schiff) en extensiones de aspirado de MO para valoración de la reacción en la serie eritroide.

4) Estudios moleculares:

a) Estudio de clonalidad mediante HUMARA (*human androgen receptor X-chromosome inactivation assay*), sólo en mujeres con ICUS.

b) *JAK2*, en pacientes con trombocitosis.

c) Estudio de alteraciones de los genes *PDGFRA, PDGFRB* y *FGFR1*, en casos con eosinofilia.

Tabla 3. Alteraciones morfológicas constitutivas de displasia

Diseritropoyesis	Puentes internucleares, irregularidades del contorno nuclear, multinuclearidad, cambios megaloblásticos, cariorrexis, mitosis anómalas, cuerpos de Höwell-Jolly, punteado basófilo, distribución anómala de la hemoglobina, distribución anómala 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

PAS: ácido peryódico de Schiff

Tabla 4. Criterios mínimos para el diagnóstico de SMD

A. Prerrequisitos	Citopenia constante en una o más de las líneas siguientes: eritroide (Hb < 11/dL); neutrofílica (< 1.500/uL) o megacariocítica (plaquetas < 100.000/uL) con la exclusión de enfermedades hematológicas y no hematológicas como causa de citopenia/displasia	
B. 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 CG o FISH (+8, −7, 5q−, 20q−, otras)	
C. Cocriterios	Cuando se cumplen prerrequisitos pero no los criterios decisivos, y presenta clínica (p. ej., anemia macrocítica con requerimiento transfusional)	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 de colonias en médula ósea y sangre periférica

CG: citogenética convencional; FISH: hibridación in situ fluorescente; Hb: hemoglobina; HUMARA: human androgen receptor X-chromosome inactivation assay; SMD: síndromes mielodisplásicos
Fuente: modificado de P. Valent et al.[9]

d) *KIT* en SMD asociados a mastocitosis sistémica.

5) Cultivo de progenitores mieloides: puede ser útil en el estudio de citopenias de significado incierto ya que en los SMD se pueden observar patrones de crecimiento atípico de colonias mieloides.

6) Recogida y almacenamiento de muestras en biobancos para investigación de acuerdo con las recomendaciones del GESMD.

2.5. Diagnóstico diferencial

Debe realizarse siempre, y lo más habitual es con las siguientes entidades: deficiencias de hierro, cobre, vitamina B_{12} y ácido fólico, citopenias tóxicas (ambientales o medicamentosas), enfermedad crónica hepática o renal, anemia de procesos crónicos, citopenias autoinmunes, HPN, infecciones víricas (VIH, VHC, VHB, CMV, parvovirus B19), leucemia de linfocitos grandes granulares y enfermedades hematológicas congénitas.

2.6. Criterios mínimos para el diagnóstico de SMD

El diagnóstico de SMD debe hacerse según los criterios de la OMS de 2008[12]. Recientemente, un grupo de expertos[9] ha propuesto unos criterios mínimos para el diagnóstico de un SMD (Tabla 4), según los cuales el diagnóstico puede ser establecido ante la presencia de unos prerrequisitos junto con al menos uno de los criterios decisivos. En ausencia de criterio decisivo, el cumplimiento de los cocriterios 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".

2.7. Citopenia idiopática de significado incierto

Por definición, se trata de una citopenia persistente (más de 6 meses) en 1 o más de las líneas mieloides, con exclusión de SMD y de otras causas de citopenia (Tabla 4, B y C). Los estudios iniciales requeridos para el diagnóstico de ICUS son[9]: historia clínica (toxinas, fármacos…), exploraciones complementarias, recuento diferencial de SP y bioquímica sérica, morfología de MO con estudio de hierro medular (tinción de Perls), histología de MO, citometría de flujo de SP y MO, análisis cromosómico (por citogenética convencional o FISH, con la propuesta de un panel mínimo compuesto por 5q31,CEP7, 7q31, CEP8, 20q, CEPY, *p53*), y exclusión de procesos víricos. La decisión de realizar estudios moleculares depende de la presentación (por ejemplo, receptor de célula T [RCT] si hay neutropenia).

Para el seguimiento de esta entidad, se sugiere la realización de hemograma y morfología de sangre y bioquímica sérica en intervalos de **1 a 6 meses** y, si existe sospecha evidente de cambios, realizar morfología de MO.

2.8. Clasificación de los SMD

Es imprescindible clasificar a los pacientes con SMD de acuerdo con los sistemas de clasificación de la FAB[5] y la OMS[6,12,16] (Tablas 5 y 6).

2.9. Reevaluación y seguimiento

En los pacientes en los que no se ha podido establecer un diagnóstico de certeza de SMD (ICUS) es recomendable realizar un hemograma de seguimiento cada **6 meses** y

Tabla 5. Clasificación de los SMD según FAB

Subtipo	Blastos SP (%)	Blastos MO (%)	Monocitos SP	Sideroblastos anillados MO (%)
AR	< 1	< 5	< 1 × 10^9/L	< 15
ARSA	< 1	< 5 No bastones de Auer	< 1 × 10^9/L	> 15
AREB	< 5	5-19 No bastones de Auer	< 1 × 10^9/L	Indiferente
AREB-T	> 5	20-29 No bastones de Auer	< 1 × 10^9/L	Indiferente
LMMC MD: < 13 × 10^9 leucocitos/L MP: > 13 × 10^9 leucocitos/L	< 5	0-20	> 1 × 10^9/L	Indiferente

AR: anemia refractaria; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; AREB-T: anemia refractaria con exceso de blastos en transformación; ARSA: anemia refractaria con sideroblastos anillados; FAB: grupo Franco-Americano-Británico; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; MD: forma displásica; MO: médula ósea; MP: forma proliferativa; SMD: síndromes mielodisplásicos; SP: sangre periférica

Fuente: modificado de J.M. Bennett et al.[5]

Tabla 6. Clasificación de los SMD según OMS (2008)

Subtipo	Citopenias	Blastos SP (%)	Blastos MO (%)	Sideroblastos anillados MO (%)	Displasia
CRDU	1 o 2	< 1	< 5	< 15	1 línea
ARS	Anemia	0	< 5	> 15	Sólo eritroide
CRDM	Citopenia/s	< 1 No bastones de Auer < 1 × 10^9/L monocitos	< 5 No bastones de Auer	< 15 o > 15	> 2 líneas
AREB-1	Citopenia/s	< 5 No bastones de Auer < 1 × 10^9/L monocitos	5-9 No bastones de Auer	Indiferente	Indiferente
AREB-2	Citopenia/s	5-19 (± bastones de Auer) < 1 × 10^9/L monocitos	10-19 (± bastones de Auer)	Indiferente	Indiferente
SMD con del(5q) aislada	Anemia	< 1 No bastones de Auer	< 5 No bastones de Auer	Indiferente	Megacariocitos con núcleo hipolobulado
SMD inclasificable	Citopenias	≤ 1	< 5		< 10% en > 1 líneas mieloides + alteración citogenética

AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; ARS: anemia refractaria sideroblástica; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilínea; CRDU: citopenia refractaria con displasia unilínea; MO: médula ósea; OMS: Organización Mundial de la Salud; SMD: síndromes mielodisplásicos; SP: sangre periférica

Fuente: modificado de S.H. Swerdlow et al.[16]

realizar una reevaluación completa si existen cambios significativos. El seguimiento de los pacientes con SMD confirmado dependerá de los factores de riesgo que presenten así como del tratamiento que reciben. En pacientes con SMD de bajo riesgo se puede valorar la realización de un nuevo estudio medular a los 12-24 meses, que sería necesario en cualquier momento en que se detecten cambios significativos en el hemograma. En los pacientes de alto riesgo los estudios medulares dependerán de la actitud terapéutica adoptada.

3. Estratificación pronóstica de los síndromes mielodisplásicos

Guillermo Sanz[1], Francesc Solé[2], Teresa Vallespí[3], Celina Benavente[4], José Cervera[1], María Díez-Campelo[5], Lourdes Florensa[2], David Valcárcel[3], Blanca Xicoy[6], Santiago Bonanad[7]

[1] Hospital Universitario La Fe. Valencia. [2] Hospital del Mar. Barcelona. [3] Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. [4] Hospital Clínico San Carlos. Madrid. [5] Hospital Universitario de Salamanca. [6] Hospital Germans Trias i Pujol-Institut Català d'Oncologia. Badalona (Barcelona). [7] Hospital Universitario de La Ribera. Alzira (Valencia)

3.1. Introducción

Como corresponde a un grupo heterogéneo de enfermedades, los SMD presentan gran variabilidad pronóstica, tanto en términos de SG como de riesgo de evolución a LMA[17,18]. Ello, unido a la avanzada edad de la mayoría de los pacientes, a la presencia frecuente de comorbilidades significativas y a la elevada morbimortalidad de las alternativas terapéuticas con potencial curativo, dificulta notablemente la selección del tratamiento en un paciente concreto. Así, establecer de forma precisa e individualizada el pronóstico de un paciente es esencial para adaptar la modalidad de tratamiento a emplear al riesgo estimado. Desde su creación en 1997, el IPSS[19] ha sido empleado universalmente en la práctica clínica diaria, pero desafortunadamente está anticuado y presenta serias debilidades. El índice pronóstico basado en la clasificación de la OMS (*WHO classification-based prognostic scoring system*, WPSS) aporta nuevos conceptos, como la importancia de la dependencia transfusional y el reconocimiento del valor pronóstico de la clasificación de la OMS[20], pero su uso no se ha extendido suficientemente, probablemente porque no ha demostrado mejorar sustancialmente al IPSS. En los últimos años se han reconocido nuevos factores de la enfermedad y del paciente con peso pronóstico independiente y se ha modificado el IPSS, dando lugar al IPSS revisado (IPSS-R).

3.2. Objetivos

Definir los grupos de riesgo (bajo y alto riesgo) de los pacientes con SMD de acuerdo con los conocimientos actuales, basándose en los índices pronósticos IPSS, WPSS e IPSS-R, y en la evidencia no contemplada en los mismos.

3.3. Modelos pronósticos

3.3.1. IPSS

En 1997 se publicó el IPSS[19], que tomó como punto de partida dos índices pronósticos publicados previamente[21,22] y una serie de 816 pacientes con SMD *de novo*, no tratados y diagnosticados en centros con reconocida experiencia en SMD. Los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) proliferativa (recuento de leucocitos superior a 12×10^9/L) fueron excluidos del estudio, por lo que este índice no es válido en estos casos. Como habían mostrado estudios previos, las tres variables que demostraron presentar un peso pronóstico independiente tanto para SG como para evolución a LMA fueron la proporción de blastos en MO, determinadas alteraciones citogenéticas y el número de citopenias. La edad influyó en la SG pero no en el riesgo de progresión a LMA. Como se muestra en la Tabla 7, el IPSS se cal-

Tabla 7. Índice Pronóstico Internacional (IPSS)

Variables pronósticas	0 puntos	0,5 puntos	1 punto	1,5 puntos	2 puntos
Blastos en 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: 0 puntos; intermedio-1: 0,5-1 puntos; intermedio-2: 1,5-2 puntos; alto: ≥ 2,5 puntos*
Fuente: modificado de P. Greenberg et al.[19]

Tabla 8. Índice pronóstico basado en la clasificación de la OMS (WPSS)

Variable	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Categoría de la OMS	AR, ARSA, 5q-	CRDM, CRDM-SA	AREB-1	AREB-2
Cariotipo*	Bueno	Intermedio	Malo	–
Requerimientos transfusionales[a]	No	Regular	–	
*** Cariotipo**				
Bueno: normal, -Y, del(5q), del(20q)				
Malo: complejo, anomalías del cromosoma 7				
Intermedio: otras anomalías				

Grupo de riesgo: *muy bajo: 0 puntos; bajo: 1 punto; intermedio: 2 puntos; alto: 3-4 puntos; muy alto: 5-6 puntos*
AR: anemia refractaria; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; ARSA: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilínea; CRDM-SA: citopenia refractaria con displasia multilínea y sideroblastos en anillo; OMS: Organización Mundial de la Salud
[b] *Dependencia transfusional: al menos 1 transfusión cada 8 semanas en un periodo de 4 meses*
Fuente: modificado de L. Malcovati et al.[20]

cula sumando las puntuaciones asignadas a las diferentes categorías de las variables con valor pronóstico independiente, y es capaz de estratificar los pacientes en 4 grupos con diferencias estadísticamente significativas en SG y tasa de progresión a LMA: bajo riesgo (puntuación: 0; mediana de SG: 5,7 años), intermedio-1 (puntuación: 0,5-1; mediana de SG: 3,5 años), intermedio-2 (puntuación: 1,5-2; mediana de SG: 1,1 años) y alto riesgo (puntuación: 2,5-3,5; mediana de SG: 0,4 años). El IPSS es capaz de predecir el curso evolutivo de los pacientes, tanto no tratados como sometidos a alo-TPH o QT de tipo LMA, y tiene una gran simplicidad. Además, puede ser empleado de forma dinámica, tanto al diagnóstico como durante la evolución de la enfermedad[20]. Por todo ello, desde su publicación ha sido considerado el sistema pronóstico de referencia para establecer el pronóstico individual y planificar el tratamiento.

Sin embargo, el IPSS presenta importantes limitaciones, entre las que se encuentra la falta de citogenética disponible en un número elevado de pacientes (> 30%), la asignación inadecuada del riesgo para muchas alteraciones citogenéticas, especialmente en las de riesgo intermedio, el peso excesivo de los blastos en relación con la citogenética, así como la ausencia de reconocimiento de otras características con peso pronóstico independiente demostrado[17,18,23].

3.3.2. WPSS

Una de las principales razones de ser de la clasificación de la OMS fue el escaso valor pronóstico de la clasificación FAB. Aunque su reproducibilidad sea todavía discutible, diferentes series han demostrado su valor pronóstico[24,25]. La dependencia transfusional de concentrado de hematíes (CH) también presenta gran relevancia pronóstica[26,24]. El grupo de Pavía demostró que la clasificación de la OMS, la dependencia transfusional y las categorías de riesgo citogenético del IPSS tenían valor predictivo independiente en SG y riesgo de LMA, y crearon con ellas el índice pronóstico WPSS, que funciona tanto al diagnóstico como durante la evolución de la enfermedad y cuya forma de calcular se muestra en la Tabla 8[20]. Este sistema ha sido validado en series externas de pacientes no tratados[20,27] y en pacientes sometido a alo-TPH[28]. No obstante, el uso del WPSS no se ha generalizado por la subjetividad de la valoración de la displasia morfológica y en los criterios para iniciar el soporte transfusional, por los defectos comunes a los del IPSS derivados del uso de la misma clasificación de riesgo citogenético y, probablemente, porque no aporta mucho más que el IPSS. Recientemente se ha propuesto que el nivel de Hb (8 g/dL en mujeres y 9 g/dL en hombres) podría reemplazar a la dependencia transfusional en el índice pronóstico[29], pero esto no ha sido aún confirmado y sí discutido, ya que la dependencia transfusional podría traducir el peso de otras variables del paciente, como la edad y la comorbilidad, no tenidas en cuenta por la cifra de Hb[30].

3.3.3. Nuevas propuestas de factores pronósticos

Aparte de la dependencia transfusional y la clasificación morfológica de la OMS, ya comentadas, en los últimos años se ha puesto de manifiesto la importancia de otras características de la enfermedad que se muestran de forma resumida a continuación.

El grupo de Pavía también fue el primero en reconocer la influencia del nivel de **ferritina** en la SG[20]. En esta serie el desarrollo de sobrecarga de hierro, definida como ferritina sérica > 1.000 ng/mL, afectó negativamente a la supervivencia de los pacientes independientemente de la intensidad de las transfusiones tanto en la serie global

Tabla 9. Categorías de riesgo citogenético incluidas en el IPSS-R*

Subgrupo pronóstico	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

IPSS-R: Índice Pronóstico Internacional revisado
** Categorías definidas por J. Schanz* et al.[44]

como en pacientes con anemia refractaria y anemia refractaria sideroblástica. Esos datos fueron confirmados por un estudio del GESMD que mostró que este efecto peyorativo del desarrollo de sobrecarga de hierro era evidente no sólo en la SG sino también en el riesgo de evolución a LMA, en pacientes tanto de bajo como de alto riesgo según la clasificación de la OMS y, además, era independiente del índice WPSS del paciente[27].

Desde hace dos décadas se ha postulado el peor pronóstico que lleva consigo la existencia de **mielofibrosis**[31]. Recientemente se ha demostrado que la presencia de mielofibrosis moderada/grave (densa y difusa, con o sin formación de colágeno; grados 2-3 del consenso europeo) tiene influencia pronóstica en SG y riesgo de trasformación a LMA en pacientes tanto de categorías de bajo riesgo como de alto riesgo de la OMS[32]. La incidencia de fibrosis moderada o severa en pacientes con SMD está en torno al 17%[32] y varía según el subtipo de SMD, siendo más frecuente en casos de citopenia refractaria con displasia multilínea o anemia refractaria con exceso de blastos[33]. La fibrosis, además, se asocia a displasia multilínea, altos requerimientos transfusionales, trombocitopenia, citogenética adversa, presencia de progenitores mieloides inmaduros de localización atípica y más blastos en SP[32].

La proporción de pacientes con cifras de **plaquetas** inferiores a 100×10^9/L es variable, 33-76% según las series[34,35], y la trombocitopenia grave, inferior a $20\text{-}30 \times 10^9$/L, es relativamente infrecuente, en un 8-16%[34,36]. Aunque la trombocitopenia grave es más frecuente en el IPSS de alto riesgo, también está presente en el IPSS de bajo riesgo[34,36,37], y diversos estudios han puesto de manifiesto su impacto negativo en el pronóstico[21,34,38]. Recientemente, el GESMD ha demostrado que la trombocitopenia grave (plaquetas $< 30 \times 10^9$/L) tiene un peso pronóstico independiente en la SG en pacientes de bajo riesgo (bajo e intermedio-1 del IPSS); de hecho, estos pacientes tienen mayor riesgo de sangrado y mortalidad por hemorragia, y peor SG en el análisis multivariante[36].

Del mismo modo, un trabajo muy reciente del GESMD ha evidenciado que la **neutropenia** grave (polimorfonucleares [PMN] $< 0{,}5 \times 10^9$/L) tiene un peso pronóstico independiente tanto en SG como en progresión a LMA en pacientes con SMD de bajo riesgo[39]. La influencia peyorativa de la trombocitopenia y la neutropenia graves también ha sido observada en el IPSS-R (P.L. Greenberg *et al.*, datos no publicados).

El análisis de series muy amplias de pacientes ha permitido delinear mejor el impacto pronóstico de las **anomalías citogenéticas** y precisar el papel de algunas anomalías específicas no reconocidas en el IPSS[23,40-44]. Así, contrariamente a lo que ocurre con el IPSS, una serie cooperativa de 2.351 pacientes demostró que las categorías de riesgo citogenético deberían tener un peso al menos similar al de la proporción medular de blastos[23]. Del mismo modo, un estudio cooperativo de 2.902 pacientes con participación del Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica ha sido capaz de definir 5 grupos pronósticos (Tabla 9) que reconocen 19 categorías citogenéticas específicas[44]. Esta clasificación de riesgo citogenético ha sido adoptada por el IPSS-R (P.L. Greenberg *et al.*, datos no publicados). Los casos con estudio citogenético no valorable (ausencia o mala calidad de las metafases) parecen tener peor pronóstico que los pacientes con cariotipo normal, y en ellos la dependencia transfusional tiene un gran valor pronóstico[45].

Hacen falta más estudios para determinar con precisión el valor pronóstico independiente que podrían presentar **mutaciones genéticas específicas**[46-49] y diferentes parámetros de citometría de flujo[15] así como contextualizar su peso pronóstico en relación con los parámetros universalmente reconocidos.

3.3.4. IPSS-R

La información disponible, aún no publicada, sobre el núcleo fundamental del nuevo IPSS, construido a partir de una serie de 7.012 pacientes, se muestra en la Tabla 10 (P.L. Greenberg *et al.*, datos no publicados). El IPSS-R sigue basándose en las variables presentes en el IPSS, pero con nuevas categorías, y estratifica los pacientes en 5 grupos de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto), con claras diferencias en SG y riesgo de evolución a LMA.

Además, el IPSS-R reconoce el papel de la **edad** en la SG y su ausencia de influencia en la evolución a LMA. El impacto de **otras características** –como dependencia transfusional, LDH, clasificación de la OMS, beta-2-microglobulina, mielofibrosis, desarrollo de sobrecarga de hierro y comorbilidad– no ha podido precisarse por

Tabla 10. **IPSS-R (provisional)**

Característica	0 puntos	0,5 puntos	1 punto	1,5 puntos	2 puntos	3 puntos	4 puntos
Grupo de riesgo citogenético	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy pobre
Blastos de MO (%)	0-2		3-4,9		5-10	> 10	
Hemoglobina (g/dL)	≥ 10		8-9,9	< 8			
Plaquetas (× 10^9/L)	≥ 100	50-99	< 50				
PMN (× 10^9/L)	≥ 0,8	< 0,8					

Grupo de riesgo: *muy bajo: 0-1,5 puntos; bajo: > 1,5-3 puntos; intermedio: > 3-4,5 puntos; alto: > 4,5-6 puntos; muy alto: > 6 puntos*
IPSS-R: Índice Pronóstico Internacional revisado; MO: médula ósea; PMN: polimorfonucleares
Fuente: P.L. Greenberg et al., *datos no publicados*

completo por disponer de esa información en un escaso número de casos.

3.3.5. Limitaciones generales de los índices pronósticos

El tratamiento de los SMD no depende solamente de las características de la enfermedad, lo que limita el empleo de cualquier estratificación pronóstica. Así, en la elección del tratamiento influyen de forma notable características del paciente con gran impacto en la SG, como la edad[19,21,22] y la comorbilidad[4,50-52], factores psicosociales y el entorno social. *Como se muestra en la sección 4, "Evaluación de la situación basal y tratamiento de soporte de los síndromes mielodisplásicos"*, existen diferentes índices para medir de forma objetiva la presencia de comorbilidad, algunos de los cuales han demostrado su valor predictivo en series independientes de pacientes[4]. Además, siempre hay que tener en cuenta los factores de respuesta a un tratamiento específico, los cuales son discutidos en detalle en las *secciones 4 ("Evaluación de la situación basal y tratamiento de soporte de los síndromes mielodisplásicos"), 5 ("Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo") y 6 ("Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos de alto riesgo")* de esta guía.

Recomendaciones del GESMD para la estratificación pronóstica de los SMD

1. El GESMD recomienda emplear en los SMD los índices pronósticos IPSS, WPSS e IPSS-R para establecer el pronóstico y seleccionar el tratamiento en el paciente individual pero adaptándolo a los conocimientos científicos actuales. En el caso de la LMMC, se recomienda el empleo del CPSS (*ver la sección 7, "Leucemia mielomonocítica crónica"*).
2. De acuerdo con las premisas previas, se recomienda diferenciar los siguientes dos grupos de riesgo en pacientes con SMD:
   a) Pacientes de alto riesgo (mediana esperada de 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 las siguientes características:
         – Anomalía citogenética de riesgo alto o muy alto del IPSS-R.
         – Plaquetas < 30 × 10^9/L.
         – PMN < 0,5 × 10^9/L.
         – Mielofibrosis (grados 2-3 del consenso europeo).
   b) Pacientes de bajo riesgo (mediana de SG superior a 30 meses):
      · Pacientes no incluidos en la definición anterior de alto riesgo.

4. Evaluación de la situación basal y tratamiento de soporte de los síndromes mielodisplásicos

Santiago Bonanad[1], Beatriz Arrizabalaga[2], Ángel Remacha[3], Ana Villegas[4], Esther Sancho[5], Joan Bargay[6], Regina García[7], Celina Benavente[4], Asunción Mora[8], José Ángel Hernández Rivas[9], Lourdes Hermosín[10], Fernando Ramos[11], José Sanchis[12], Reyes Sancho-Tello[13], María Jesús Arilla[14], José Cervera[15], María Díez-Campelo[16], Lourdes Florensa[17], David Valcárcel[5], Blanca Xicoy[18], Guillermo Sanz[16]

[1] Hospital Universitario de La Ribera. Alzira (Valencia). [2] Hospital Universitario Cruces. Barakaldo (Bizkaia). [3] Hospital Sant Pau. Barcelona. [4] Hospital Clínico San Carlos. Madrid. [5] Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. [6] Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. [7] Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. [8] Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes (Madrid). [9] Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. [10] Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz). [11] Hospital Virgen Blanca. León. [12] Hospital de la Plana. Villarreal (Castellón). [13] Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. [14] Hospital de Sagunto. Sagunto (Valencia). [15] Hospital Universitario La Fe. Valencia. [16] Hospital Universitario de Salamanca. [17] Hospital del Mar. Barcelona. [18] Hospital Germans Trias i Pujol-Institut Català d'Oncologia. Badalona (Barcelona)

4.1. Evaluación de la situación basal

4.1.1. Introducción

Los SMD afectan fundamentalmente a pacientes de edad avanzada (mediana de edad en el RESMD: 75 años; 80% con más de 60 años), y su incidencia (3-4 casos/10^5 habitantes/año) aumentará probablemente en los próximos años debido a las mejoras de diagnóstico y de atención de la salud, incluyendo la progresiva mejora de la supervivencia en enfermedades oncológicas. El tratamiento de los pacientes con SMD de alto riesgo se enfoca a modificar la historia natural de la enfermedad y prolongar la esperanza de vida. Por el contrario, en los pacientes con SMD de bajo riesgo el objetivo terapéutico se orienta más hacia la mejora de la calidad de vida, con el control de los síntomas y el tratamiento de las citopenias, fundamentalmente de la anemia.

4.1.2. Situación basal

La aplicación de medidas terapéuticas adaptadas al contexto está muy influenciada por las expectativas vitales del paciente, que pertenece a un segmento de edad avanzada. En la práctica diaria, el clínico se enfrenta a la toma de decisiones basadas no sólo en criterios clínicos, sino también en un conjunto complejo de variables interrelacionadas, que influyen tanto en la decisión subjetiva de tratar o no como en la alternativa a emplear. De este proceso no estructurado nace el concepto de tratabilidad, que necesita ser sistematizado en la medida de lo posible.

4.1.3. Fragilidad

El concepto de fragilidad pretende sustituir al concepto de edad cronológica en la valoración del paciente anciano. Se asume de forma subjetiva que no todos los pacientes de la misma edad cronológica son iguales, del mismo modo que no son iguales las condiciones sociales y ambientales que les rodean.

La fragilidad, aun siendo difícil de definir de forma concreta, intenta valorar el grado de resistencia del paciente a las condiciones de estrés causadas por la enfermedad. Define una situación de especial vulnerabilidad asociada a la edad, que se caracteriza por la disminución de la capacidad de respuesta a distintas situaciones de estrés y viene a representar su edad biológica[53].

4.1.4. Evaluación integral del paciente anciano

Como consecuencia de la adopción de sistemáticas de trabajo de otras especialidades, como la geriatría, se establece la evaluación integral (*comprehensive assessment*) de los pacientes ancianos. La evaluación integral, que suele ser realizada por grupos multidisciplinarios, carece de una definición única, pero establece medidas en varias esferas: a) la capacidad funcional de los pacientes, medida por las pruebas de funcionalidad; b) el grado de daño orgánico, medido por la evaluación de la comorbilidad; y c) otras circunstancias de carácter nutricional, social, económico o personal.

Al aplicar esta evaluación integral a pacientes con cáncer se pueden definir tres grupos[53-57]:

1. Pacientes aptos (*fit patients*), aparentemente más jóvenes que pacientes de su misma edad biológica, asimilables de algún modo a los pacientes jóvenes con ausencia de comorbilidades o con comorbilidades muy leves en todo caso, sin limitaciones en las actividades diarias ni dependencia funcional y candidatos a formas estándar de tratamiento.

2. Pacientes en situación intermedia (*vulnerable patients*), comprometidos biológica o médicamente, con presencia

significativa de comorbilidades y limitaciones reversibles para las actividades de la vida diaria o con dependencias funcionales e incapaces de tolerar formas agresivas de tratamiento y, por tanto, candidatos a tratamientos personalizados.

3. Pacientes no aptos (*unfit patients*), más viejos biológicamente, con comorbilidades severas y restricciones irreversibles para las actividades de la vida diaria, en los que únicamente son posibles las medidas de soporte y paliación, ya que cualquier otro tipo de tratamiento conduciría a un mayor deterioro.

4.1.5. Evaluación funcional

Es imprescindible la evaluación funcional al considerar el tratamiento de un paciente, ya que se ha demostrado que la edad cronológica, la comorbilidad y la funcionalidad influyen de forma independiente en la evolución de los pacientes con neoplasias[54,58,59]. En pacientes con SMD, el valor de la comorbilidad está claramente reconocido[4], aunque no hay estudios amplios que hayan valorado de forma integral la funcionalidad en este grupo de pacientes[60].

La evaluación funcional requiere realizar pruebas para calibrar la capacidad de las personas de edad avanzada de llevar a cabo determinados ejercicios que habitualmente son fáciles de realizar por personas con la función conservada. Entre ellas cabe mencionar la *short physical performance battery* (batería breve de desempeño físico, SPPB)[61,62], que incorpora pruebas de equilibrio, marcha y fuerza en las extremidades inferiores. Algunos cuestionarios dirigidos al anciano (*ver más adelante la escala de Lee*) incorporan preguntas sencillas de carácter funcional o pruebas físicas elementales como marcadores subrogados de las pruebas funcionales[63]. Otras escalas valoran aspectos específicamente nutricionales o cognitivo-afectivos[64-66]. La escala de *performance status* del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) es una estimación funcional subjetiva del investigador y, por ello, menos precisa que las anteriores[67].

4.1.6. Evaluación de la comorbilidad

La comorbilidad define las circunstancias patológicas observadas en un sujeto que **no** tienen relación con la causa de enfermedad principal. Los pacientes con SMD suelen tener comorbilidades asociadas en grado variable y su presencia tiene impacto en el pronóstico tanto en forma de mortalidad no relacionada con la enfermedad como en SG. La integración de las comorbilidades en la toma de decisiones puede servir para definir los pacientes que se podrían o no beneficiar de actitudes terapéuticas dirigidas a modificar la historia natural de su SMD.

4.1.7. Escalas de comorbilidad

Hay numerosas escalas con interés para la valoración de la comorbilidad orgánica, pero fundamentalmente hay 4 que pueden tener interés en los pacientes con SMD. Todas ellos se calculan por la suma simple de los puntos asignados a cada parámetro:

- Índice de Charlson, por su generalización en el uso clínico[68]. Este sistema no parece tener valor en SMD porque no añade información pronóstica y las comorbilidades que detecta no son frecuentes en este tipo de pacientes[50].
- Índice de Sorror (*hematopoietic cell transplantation comorbidity index*, HCT-CI) (Tabla 11), por su aplicación en el trasplante hematopoyético[69], por incorporar más variables que el índice de Charlson y por haber sido validado en pacientes con SMD[50,70].
- Índice de Lee (Tabla 12), por su sencillez y carácter integral y por incorporar medidas de funcionalidad además de la valoración global de la comorbilidad[71]. Este índice incorpora medidas de funcionalidad, edad cronológica, sexo y estilos de vida, y es un instrumento bastante más integral. Su capacidad predictiva en SMD ha sido demostrada recientemente[72].
- Índice de comorbilidad en SMD (MDS-CI) de Della Porta y Malcovatti (Tabla 13). Éste es uno de los sistemas específicos de evaluación de las comorbilidades más recientemente propuesto para pacientes con SMD. Se evalúan diferentes comorbilidades y se establecen tres grupos según la SG. El MDS-CI se ha creado a partir de una población de 725 pacientes diagnosticados de SMD y posteriormente ha sido validado en una población diferente de 504 pacientes, lo que añade consistencia y validez a este sistema pronóstico[4,73]. El MDS-CI tiene valor pronóstico independiente, y su valor es especialmente relevante en pacientes con SMD de riesgo bajo, ya que permite identificar pacientes con baja probabilidad de transformación pero escasa esperanza de vida atribuible a la presencia de comorbilidades. En este subgrupo tendría especial relevancia conseguir la independencia transfusional, ya que la anemia incrementa la comorbilidad.

Recomendaciones del GESMD

1. El uso de medidas de valoración objetiva de comorbilidad y funcionalidad validadas en SMD es aconsejable para la toma de decisiones terapéuticas.

4.2. Definición de necesidad terapéutica

La decisión de iniciar tratamiento en pacientes con SMD debe basarse en su pronóstico individual. En la *sección 3, "Estratificación pronóstica de los síndromes mielodisplásicos"* se ha detallado la definición de dos grandes categorías: pacientes de bajo riesgo y pacientes de alto riesgo. El objetivo en los pacientes con SMD de alto riesgo es modificar la historia natural de la enfermedad y prolongar la super-

Tabla 11. Índice de comorbilidad de Sorror (HCT-CI)

Comorbilidad	Definición	Puntos
Arritmia	Fibrilación auricular*, *flutter**, enfermedad del seno* o arritmia ventricular*	1
Cardiovascular	Enfermedad coronaria*, infarto de miocardio*, insuficiencia cardiaca congestiva* o fracción de eyección ≤ 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 ≤ 65% o disnea de reposo o si requiere oxígeno	3
Hepática leve	Hepatitis crónica o bilirrubina persistente entre VSN hasta 1,5 × VSN o AST/ALT entre VSN hasta 2,5 × VSN	1
Hepática de moderada a grave	Cirrosis, fibrosis, bilirrubina > 1,5 × VSN o AST/ALT > 2,5 × VSN	3
Renal	Creatinina persistente > 2 mg/dL, 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 requieran tratamiento o consulta profesional	1
Obesidad	Índice de masa corporal > 35 en adultos	1
Infección	Infección que requiera tratamiento (específico de trasplante)	1

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; DLCO: capacidad de difusión de CO pulmonar; FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; VSN: valor superior de la normalidad

** Detectada en cualquier momento de la historia del paciente*

Fuente: modificado de M.L. Sorror et al.[69]

Tabla 12. Índice de comorbilidad y funcionalidad

Variables	Puntuación
Datos demográficos:	
Edad (60-64 = 1; 65-69 = 2; 70-74 = 3; 75-79 = 4; 80-84 = 5; ≥ 85 = 7)	1-7
Sexo masculino	2
Peso y talla	
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 cardiaca	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 (p. ej.: un sillón)	1

Fuente: modificado de S.J. Lee et al.[71]

Tabla 13. Índice de comorbilidad de pacientes con SMD (MDS-CI)

Tipo de comorbilidad	Definición	Puntuación
Cardiaca	Arritmia[a] Valvulopatía[b] Enfermedad coronaria o IAM[c] ICC (FE < 50%)	2
Hepática	Cirrosis Fibrosis Bb > 1,5 VSN AST/ALT > 2,5 VSN	1
Pulmonar	DLCO y/o FEV1 ≤ 65% Disnea de reposo Oxigenoterapia	1
Renal	Diálisis Trasplante renal Creatinina > 2 VSN	1
Otro cáncer	Excluyendo cáncer cutáneo no melanoma	1

Bb: bilirrubina; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; FE: fracción de eyección; FEV1: volumen espirado forzado en 1 segundo; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; VSN: valor superior de la normalidad

[a] Fibrilación o flutter *auricular, enfermedad del seno, arritmia ventricular. [b] Excepto prolapso mitral. [c] Estenosis de uno o más vasos que requiere tratamiento médico,* stent *o* bypass

Fuente: modificado de M.G. Della Porta et al.[4]

vivencia, por lo que todos estos pacientes son candidatos, de entrada, a recibir un tratamiento activo (*ver la sección 6, "Tratamiento de síndromes mielodisplásicos de alto riesgo"*). En los pacientes con SMD de bajo riesgo, la expectativa de vida es superior y el problema fundamental es la anemia. En ellos el tratamiento tiene como intención mejorar la sintomatología y mejorar la calidad de vida. Hasta la fecha no existen tratamientos que hayan demostrado un incremento de la supervivencia en los pacientes de bajo riesgo, por lo que en ausencia de sintomatología relevante no está justificado su tratamiento. Por lo tanto, el primer paso en el manejo de los pacientes con SMD de bajo riesgo consiste en identificar quiénes son candidatos a recibir tratamiento. Las alteraciones que pueden ser causa para iniciar tratamiento y que definen la necesidad terapéutica en los pacientes con SMD de bajo riesgo son principalmente las citopenias. Las alternativas terapéuticas en los pacientes con SMD de bajo riesgo se discuten pormenorizadamente en la *sección 5, "Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo"*.

Recomendaciones del GESMD para la definición de necesidad terapéutica

1. Todos los pacientes con SMD de alto riesgo son candidatos a tratamiento activo sin demora.
2. Las citopenias son el principal motivo de tratamiento en los pacientes con SMD de bajo riesgo.
3. La anemia es la principal causa de tratamiento en pacientes con SMD. La decisión de iniciar tratamiento debe ser valorada de forma individual en función de su repercusión clínica. Una cifra de Hb inferior a 10 g/dL (en mujeres podría ser de 9,5 g/dL) se considera motivo de inicio de tratamiento.
4. La trombocitopenia grave (< 20-30 × 10^9/L) se asocia a mayor riesgo de sangrado y mortalidad por hemorragia y a peor SG, especialmente dentro del grupo de pacientes de bajo riesgo. Los pacientes con trombocitopenia inferior a 30 × 10^9/L se consideran candidatos a tratamiento, y los pacientes con trombocitopenia moderada (entre 30 y 100 × 10^9/L plaquetas) son candidatos a un seguimiento más cercano, pero en ausencia de sangrado no son subsidiarios de recibir tratamiento.
5. La presencia de neutropenia grave (inferior a 0,5 × 10^9/L) en pacientes de bajo riesgo se asocia a mayor riesgo de infecciones, menor SG y mayor evolución a LMA, por lo que se debe considerar en sí misma motivo de inicio de tratamiento. Los pacientes con neutropenia moderada (0,5-1 × 10^9/L) sin infecciones de repetición no son candidatos a iniciar tratamiento. La decisión de iniciar tratamiento en pacientes con infecciones de repetición debe ser individualizada, independientemente de la cifra de neutrófilos.

4.3. Elementos del tratamiento de soporte

Se considera tratamiento de soporte el encaminado a la mejora global de síntomas o signos provocados por la enfermedad de forma inespecífica. Soporte se define como apoyo o sostén. El tratamiento de soporte debe contemplar el tratamiento de la anemia (AEE y transfusiones), neutropenia, trombocitopenia, sobrecarga de hierro transfusional y otras medidas de apoyo.

4.4. Qué pacientes deben recibir tratamiento de soporte

Todos los pacientes deben recibir tratamiento de soporte salvo abstinencia terapéutica justificada. Los pacientes no aptos para otros tratamientos porque su reserva funcional está muy reducida o tienen mucha comorbilidad son tributarios de un tratamiento exclusivamente de soporte.

4.5. Tratamiento de la anemia

4.5.1. Soporte transfusional

La definición de anemia, de acuerdo con la OMS, corresponde a un valor de Hb inferior a 13 g/dL en varones o inferior a 12 g/dL en mujeres. La cifra de Hb en el momento del diagnóstico de SMD suele estar por debajo del rango normal en el 90% de los pacientes, aproximadamente un 60% presentan una Hb por debajo de 10 g/dL, y un 27%, inferior a 8 g/dL[74]. La anemia crónica se asocia con un deterioro significativo del estado funcional de los pacientes con SMD de edad avanzada y con un peor pronóstico en aquellos que además asocian comorbilidad cardiaca, ya que la anemia incrementa el gasto cardiaco, conduce a una hipertrofia ventricular y exacerba los síndromes coronarios[74]. El remodelamiento cardiaco parece iniciarse cuando la concentración de Hb cae por debajo de 10,7 g/dL[75]. La coexistencia de insuficiencia renal y niveles disminuidos de eritropoyetina (EPO) pueden empeorar la anemia. Varios estudios han evaluado la calidad de vida en SMD y han concluido que los pacientes con anemia significativa presentan también una reducción global en la calidad de vida en comparación con controles sanos de la misma edad y sexo[74]. La principal causa de muerte no leucémica de los pacientes con SMD de bajo riesgo es la insuficiencia cardiaca[24,76]. Todavía no está claro si, en los pacientes con SMD, un mejor control de la anemia revertiría el remodelamiento cardiaco.

4.5.1.1. Consideraciones generales en la terapia transfusional de concentrados de hematíes

El pilar del tratamiento de los SMD es el soporte transfusional con CH. La transfusión de CH debería ser considerada en cualquier paciente con sintomatología derivada de la anemia. Las sociedades científicas[77,78] recomiendan

Tabla 14. Reacciones adversas transfusionales

	Inmunes	No inmunes
Reacciones adversas transfusionales INMEDIATAS (durante o en las siguientes 24 h tras la transfusión)	· Reacción hemolítica aguda · Reacciones relacionadas con las plaquetas: – Refractariedad – Trombocitopenia aloinmune pasiva · Reacciones alérgicas: – Urticaria – Anafilaxia · Edema pulmonar no cardiogénico (TRALI)	· Sobrecarga circulatoria · Hemólisis de causa no inmune · Alteraciones metabólicas y térmicas · Reacciones hipotensivas · Reacciones febriles
Reacciones adversas transfusionales RETARDADAS	· Reacción hemolítica retardada · Púrpura postransfusional · EICH relacionada con la transfusión · Aloinmunización	· Transmisión de enfermedades infecciosas: – Virales (VHB, VHC, VIH, CMV, parvovirus B19, HTLV...) – Bacterianas – Parasitarias · Hemosiderosis · Efectos sobre la hemopoyesis · Inmunomodulación

CMV: citomegalovirus; EICH: enfermedad de injerto contra huésped; HTLV: virus linfotrópico humano de células T; TRALI: lesión pulmonar aguda producida por transfusión; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

sólo de forma orientativa las cifras de Hb que indican la transfusión. En los pacientes con SMD y anemia crónica, probablemente sea inadecuada la transfusión con concentraciones de Hb pretransfusionales superiores a 10 g/dL, y probablemente esté indicada la transfusión con concentraciones menores de 7 g/dL. La "zona gris", situada entre ambos límites, es demasiado amplia y parece recomendable mantener una Hb pretransfusional entre 8 y 10 g/dL. Este umbral se debe modular en función del estilo de vida del paciente y de la existencia o no de comorbilidad cardiaca, respiratoria, vascular periférica o neurológica, que podría hacer necesario mantener una concentración de Hb pretransfusional próxima a 10 g/dL.

Una de las complicaciones de las transfusiones de CH crónicas es la alosensibilización eritrocitaria, que puede dificultar la selección de unidades compatibles[79]. Por ello es interesante realizar una selección de unidades de CH con la mayor compatibilidad posible en los antígenos eritrocitarios más inmunogénicos (D, C, E, c, e, Kell). Otras medidas que pueden ser consideradas desde el inicio del soporte transfusional son la leucodepleción y la prevención de la hemosiderosis.

4.5.1.2. Objetivos de la transfusión con CH

Los objetivos clave del soporte hemoterápico con CH en los pacientes con SMD son, por orden de importancia: a) evitar las manifestaciones agudas de hipoxia tisular; b) aumentar la reserva funcional para mejorar la calidad de vida; c) suprimir en lo posible la eritropoyesis ineficaz para evitar el estímulo inadecuado para la absorción de hierro; y d) reducir la mortalidad de origen cardiaco. La transfusión de CH de forma crónica debe mantener una cifra de Hb suficiente para tolerar adecuadamente la anemia.

4.5.1.3. Dosis de concentrado de hematíes

La indicación de CH se debe hacer de forma individualizada, según datos del paciente (Hb previa, edad, etc.) y utilizando la cantidad mínima para la corrección de los síntomas. Parece aconsejable realizar transfusiones de 2 CH en cada acto transfusional para evitar grandes sobrecargas de volumen. En cuanto al intervalo entre transfusiones, debe encontrarse un periodo regular que permita un efecto clínico constante.

4.5.1.4. Complicaciones de la transfusión

La transfusión de sangre es actualmente una terapia muy segura, debido a las medidas de selección de donantes y procesamiento, pero por ser un producto humano mantiene una posibilidad de transmisión de enfermedades y no está exenta de riesgos y efectos secundarios adicionales. Las reacciones adversas de la transfusión más comunes y con mayor interés en el tratamiento hemoterápico de los pacientes con SMD se reflejan en la Tabla 14.

Recomendaciones del GESMD sobre el soporte transfusional con CH en SMD

1. En los pacientes con SMD, el soporte transfusional debe ser individualizado.
2. Se deben evitar valores de Hb inferiores a 7 g/dL. Para ello es recomendable transfundir siempre que la Hb sea inferior a 8 g/dL. En algunos pacientes con comorbilidad puede ser necesario subir este límite a 10 g/dL.
3. La dosis habitual recomendada es de 2 unidades de CH, con fenotipo eritrocitario lo más ajustado posible al receptor.

4. Los riesgos asociados a las transfusiones crónicas son conocidos. En los SMD es muy importante prestar atención a la sobrecarga férrica, sobre todo en pacientes de bajo riesgo.

4.5.2. Agentes estimulantes de la eritropoyesis

El tratamiento con AEE puede mejorar los niveles de Hb y reducir las necesidades transfusionales en los pacientes con SMD que presentan anemia, mejorando su calidad de vida. El efecto de los AEE puede verse favorecido por la asociación con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). La sinergia entre AEE y G-CSF, dos potentes inhibidores de la apoptosis, mejora la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de los progenitores hematopoyéticos.

Únicamente se han realizado 4 estudios aleatorizados en fase III con epoetina (EPO) en los pacientes con SMD: uno con EPO frente a placebo[80], dos con EPO + G-CSF frente a tratamiento de soporte[81,82] y un cuarto entre EPO *vs*. EPO + G-CSF[83]. Los tres primeros mostraron un efecto beneficioso del tratamiento sobre los niveles de Hb, y el cuarto demostró mayor eficacia de la combinación frente a EPO sola. Además, se han realizado numerosos estudios adicionales[84-95] (la mayoría en fase II con pocos pacientes y algunos describiendo cohortes de enfermos tratados), que se han seguido de varios metaanálisis[96-100] que apoyan el uso de la EPO y EPO + G-CSF en el tratamiento de la anemia en los SMD. Estudios recientes sugieren, además, una mejora en la supervivencia de los pacientes tratados con EPO o EPO+ G-CSF frente a tratamiento de soporte[101-103].

El efecto del tratamiento con darbepoetina (DPO) ha sido analizado en varios estudios en fase II[104-108], demostrando una eficacia similar a la de EPO. Un metaanálisis reciente[97] ha confirmado estos resultados. En este estudio se puso de manifiesto que los pacientes que recibieron dosis altas de EPO o de DPO tienen mayor respuesta eritroide que los que recibieron dosis estándar de ambas.

Más recientemente, un estudio retrospectivo y tres estudio prospectivos no aleatorizados de fase II han obtenido unas repuestas eritroides del 50-71% en pacientes con SMD de bajo riesgo tratados con altas dosis de EPO (60.000-80.000 U por semana[102,109]), o con DPO (300 µg una vez a la semana o 500 ug cada 2-3 semanas[108,110]). Estos datos han sido confirmados por un metaanálisis en el que se demuestra que los pacientes que recibieron dosis altas de EPO tenían mejor repuesta eritroide que los pacientes que habían recibido EPO a dosis estándar sola o asociada a G-CSF/GM-CSF[99]. Ninguno de los metaanálisis ha evidenciado un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares o de transformación a leucemia en los pacientes que han recibido AEE.

Los principales factores predictivos de respuesta eritroide al tratamiento con EPO y EPO + G-CSF son el nivel sérico de EPO (< 500 U/L), el porcentaje de blastos en MO (< 10%), tener un IPSS bajo o intermedio-1, diagnóstico de anemia refractaria, cariotipo normal, independencia transfusional pretratamiento y duración corta de la enfermedad[111]. Los dos más importantes son el nivel sérico de EPO endógena y la dependencia transfusional. La mayoría de los estudios que han analizado el nivel sérico de EPO han objetivado mayor respuesta a EPO cuando la EPO sérica es más baja: los pacientes con niveles séricos de EPO inferiores a 200 y 100 IU/L son los mejor respondedores)[82,102,106,112]. Se ha diseñado un modelo predictivo de respuesta en función de los niveles séricos de EPO y de los requerimientos transfusionales[113], confirmando su valor en estudios prospectivos posteriores (Tabla 15)[112,114]. La actividad sinérgica entre la EPO y el G-CSF es más evidente en pacientes con anemia refractaria con sideroblastos en anillo y niveles de EPO inferiores a 500 UI/L, y las respuestas se obtienen generalmente durante los 2-3 primeros meses de tratamiento. La indicación de tratamiento con AEE en pacientes con SMD es la presencia de anemia sintomática, generalmente con Hb inferior a 10 g/dL y con elevada probabilidad de respuesta[7,11,111,115-118].

Tabla 15. 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

AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis; CH: concentrados de hematíes; EPO: eritropoyetina; SMD: síndromes mielodisplásicos
Fuente: modificado de E. Hellström-Lindberg et al.[114] *y M. Jädersten* et al.[112]

4.5.2.1. Esquema terapéutico

El tratamiento debe iniciarse con dosis altas. En el caso de la EPO, se recomiendan 60.000-80.000 UI/semana (administrada una vez por semana o bien repartida en 2 o 3 dosis) y en caso de DPO, 300 µg/semana (dosis única). En los pacientes con anemia refractaria con sideroblastos en anillo se suele recomendar el uso simultáneo de G-CSF desde el inicio del tratamiento a dosis de 300 ug/semana administrados en 1 a 3 dosis por semana. En los pacientes mayores con anemia estable (que no han recibido transfusión) y en los pacientes con insuficiencia renal, se debe reducir la dosis semanal inicial en un 50%. En los pacientes con ferritina sérica inferior a 100 ng/mL y/o IST < 20% se recomienda administrar trata-

miento con sales de hierro por vía oral y/o hierro intravenoso. En caso de administrar dosis altas, se recomienda un control preliminar a las 4 semanas.

La valoración de la respuesta se hará a las 8-12 semanas de tratamiento, pero se puede realizar un control intermedio a las 4-8 semanas. Se propone el uso de los criterios de "respuesta eritroide" del Grupo Internacional de Trabajo (IWG, *International Working Group*) 2006[119]: a) aumento de la Hb en al menos 1,5 g/dL; y b) disminución del régimen transfusional en al menos 4 CH cada 8 semanas respecto a las efectuadas en las 8 semanas previas. Para este cálculo sólo se tendrán en cuenta las transfusiones administradas con un nivel de Hb inferior a 9 g/dL. En caso de respuesta eritroide, se pasará a un tratamiento de mantenimiento con ajuste de dosis. En ausencia de respuesta eritroide, se puede aumentar la dosis de AEE (si se había empezado con dosis reducidas) o añadir G-CSF (300 µg/semana administrados en 1-3 dosis por semana) durante otras 8 semanas adicionales. Cuando se usa el tratamiento combinado, la dosis de G-CSF se puede ajustar para evitar el desarrollo de leucocitosis. Si no hay respuesta hematológica a las 16-20 semanas, no se suele recomendar administrar más factores de crecimiento.

El objetivo del tratamiento es conseguir una Hb estable que no debe sobrepasar los 12 g/dL. Si se superase este límite, se debe interrumpir la administración de AEE, y reiniciar a dosis menores cuando se sitúe en 11 g/dL. Este ajuste de dosis puede realizarse reduciendo progresivamente la dosis o espaciando su administración, no habiendo evidencia de cuál de las alternativas es mejor.

Durante el tratamiento con AEE un número importante de pacientes pueden perder la respuesta. Existen diferentes causas de pérdida de respuesta, entre las que se cuentan la depleción de los depósitos de hierro (por lo que se recomienda tratamiento con hierro para restaurar los niveles incluso en casos de ferritina normal), progresión, infección grave concomitante (producción de citocinas supresoras de eritropoyesis) y desarrollo de autoanticuerpos.

Actualmente no hay datos sobre la eficacia de biosimilares de EPO en el tratamiento de pacientes con SMD, por lo que no pueden ser recomendados.

Recomendaciones del GESMD sobre el uso de AEE en SMD

1. Una vez sentada la indicación de uso de AEE, y antes de iniciar el tratamiento, se debe emplear el modelo predictivo de respuesta, que incluye la dependencia transfusional (≥ 2 CH al mes) y los niveles de EPO endógena (≥ 500 UI/L) para decidir el empleo de AEE. No se aconseja usar AEE en pacientes con los 2 factores adversos.
2. Se aconseja iniciar el tratamiento con dosis altas de entrada para optimizar el tratamiento. En el caso de EPO, se proponen dosis de 60.000-80.000 UI/semana (una vez por semana o repartida en 2 o 3 dosis) y en el caso de DPO 300 µg/semana (dosis única). Debe descartarse la presencia de insuficiencia renal (en cuyo caso hay que reducir la dosis al 50%), y debe realizarse suplementación de hierro oral o intravenoso si procede (ferritina sérica inferior a 100 ng/mL y/o índice de saturación de transferrina < 20%).
3. La evaluación de la respuesta se debe realizar a las 8-12 semanas, aunque sobre todo con el uso de dosis altas se recomienda un control preliminar a las 4 semanas. Se recomienda el empleo de los criterios de respuesta eritroide del IWG.
4. En caso de respuesta eritroide, se debe ajustar el tratamiento a un mantenimiento con ajuste de dosis o frecuencia si fuera necesario, con el objetivo de conseguir una Hb estable no superior a 12 g/dL. Si se superase este límite, se debe interrumpir el AEE y reiniciar cuando se sitúe en 11 g/dL.
5. En caso de falta de respuesta, añadir G-CSF (300 µg/semana administrados en 1-3 dosis por semana), durante otras 8 semanas adicionales (se puede aumentar la dosis de AEE si se había empezado con dosis inferiores a las recomendadas). En pacientes con anemia refractaria sideroblástica, se recomienda utilizar el tratamiento combinado con EPO/DPO y G-CSF desde el inicio.
6. Si no hay respuesta hematológica a las 16-20 semanas, se recomienda suspender el tratamiento.
7. Si en pacientes respondedores se observa una pérdida de la respuesta, se recomienda comprobar la ausencia de ferropenia y, en caso de presencia de ésta, iniciar ferroterapia y evaluar clínicamente. También debe descartarse un cambio en el estado de la enfermedad, mediante evaluación en SP y/o MO. Debe descartarse también la presencia de procesos clínicos u otras causas de anemia concomitantes.

4.6. Tratamiento de la neutropenia

La neutropenia es frecuente en los pacientes con SMD, con una incidencia de alrededor del 45%. Las formas graves (< $0,5 \times 10^9$/L) aparecen en alrededor del 6%[19], y en pacientes con SMD de bajo riesgo poseen influencia pronóstica independiente en la SG y en la supervivencia libre de progresión (SLP) a leucemia[39].

4.6.1. Profilaxis antibiótica y empleo de G-CSF

No hay estudios que apoyen el uso de factores de crecimiento ni de antibióticos profilácticos en los SMD de bajo riesgo, por lo que su uso no está recomendado de manera generalizada. La profilaxis antibiótica podría tener indicación en pacientes bajo tratamiento mielotóxico e infecciones graves o antecedentes de las mismas. El uso de G-CSF está recomendado de manera ocasional en pacientes con SMD que presentan neutropenia

profunda e infecciones graves. En el caso de pacientes en tratamiento activo, puede plantearse su uso cuando presentan infecciones atribuibles a la neutropenia. Un estudio ha sugerido que el uso de G-CSF podría expandir clones celulares con monosomía 7[120] y, aunque en donantes sanos no induce la aparición de clones con monosomía 7[121], estos datos deben tenerse en cuenta.

Recomendaciones del GESMD sobre el tratamiento de la neutropenia en SMD

1. No se deben emplear antibióticos ni factores de crecimiento profilácticamente en pacientes neutropénicos con SMD, a menos que ello ayude a la prevención de cuadros infecciosos graves recidivantes, o pueda suponer una limitación a la administración de tratamientos activos, cuando estén indicados.

4.7. Tratamiento de la trombocitopenia

La incidencia de trombocitopenia en pacientes con SMD es muy variable. Las formas graves (< 20-30 × 10^9/L) se presentan en torno al 8-16%[34,36] y tienen un efecto adverso sobre la mortalidad de causa hemorrágica y la supervivencia en pacientes con SMD de bajo riesgo[36].

Es preciso descartar causas adicionales de trombocitopenia (inmunológica, por consumo, farmacológica, etc.) que se puedan beneficiar de otro tipo de tratamiento. Igualmente, hay que recordar la posibilidad de que exista una trombocitopatía adquirida a pesar de un recuento normal.

4.7.1. Transfusión de concentrado de plaquetas

En pacientes politransfundidos la aloinmunización puede ocurrir hasta en un 85% de los mismos. Por este motivo, la política transfusional debe ser restrictiva y emplear concentrados de plaquetas leucorreducidos y, en lo posible, ABO compatibles. En caso de estar indicada la transfusión de plaquetas, para pacientes adultos es suficiente un *pool* de 4-6 unidades de plaquetas de donante múltiple o el procedente de una aféresis de donante único. La elección entre ambos tipos de productos se debe basar en la disponibilidad y el coste[122].

El objetivo principal de la transfusión de concentrados de plaquetas es evitar o tratar hemorragias mayores o con riesgo vital.

En los pacientes que sólo reciben tratamiento de soporte, los criterios deben ser muy restrictivos. En ellos, la transfusión de concentrados de plaquetas está indicada si hay sangrado evidente, o de manera profiláctica, si concurren factores de riesgo hemorrágico adicionales. El umbral transfusional para pacientes con tratamiento activo y en los que la trombocitopenia es secundaria al mismo debe seguir el mismo criterio que en las leucemias agudas[123] (Tabla 16).

Tabla 16. Recomendaciones de la transfusión profiláctica de plaquetas en SMD con tratamiento activo

Situación clínica del paciente	Nivel de cifra de plaquetas en que se recomienda transfusión de CP
Estable	< 10 × 10^9/L
Inestable (infección, coagulopatía...)	< 20 × 10^9/L
Hemorragia activa	< 50 × 10^9/L
Procedimientos agresivos (punción lumbar, colocar catéter...)	< 50 × 10^9/L

CP: concentrados de plaquetas; SMD: síndromes mielodisplásicos
Fuente: P. Rebulla et al.[123]

4.7.2. Análogos de la trombopoyetina

De los dos agonistas de la trombopoyetina, en el área de los SMD sólo existe información del romiplostim. Se han llevado a cabo 5 ensayos clínicos en pacientes con SMD, incluyendo un estudio aleatorizado de fase II en pacientes que no estaban recibiendo tratamiento modificador de la enfermedad y 2 estudios aleatorizados de fase II en pacientes que estaban recibiendo tratamiento modificador de la enfermedad (azacitidina [AZA]/decitabina [DEC] o lenalidomida), un estudio de fase I/II, y un estudio abierto de extensión.

El romiplostim aumenta el número de plaquetas en un 46% de los pacientes con SMD en un estudio de fase I/II con una respuesta duradera[124]. Un estudio de extensión abierto[125] evaluó la seguridad y eficacia del romiplostim a largo plazo en pacientes con trombocitopenia y SMD que habían participado en un estudio previo con el fármaco. Los criterios de inclusión fueron un recuento plaquetario ≤ 50 × 10^9/L y ausencia de indicios de LMA o recuento de blastos ≥ 20%. Los estudios previos analizados fueron: 1) romiplostim en monoterapia durante más de 52 semanas[124]; 2) romiplostim o placebo más DEC ≥ 4 ciclos[126]; 3) romiplostim o placebo más lenalidomida ≥ 4 ciclos[127]; o 4) estudio de 58 semanas placebo-control. Tras el análisis de los 4 ensayos se concluyó que el tratamiento a largo plazo de pacientes con SMD con romiplostim fue bien tolerado y conllevó un 83% de respuestas plaquetarias. Entre los pacientes incluidos en el estudio de extensión, la progresión a LMA ocurrió en los rangos esperados.

En un estudio de fase II, doble-ciego y controlado con placebo en pacientes con SMD de IPSS bajo/intermedio-1[128], los pacientes tratados con romiplostim experimentaron una reducción significativa de las transfusiones de plaquetas y una mejoría de la respuesta plaquetaria, aunque la cifra de acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos por paciente fue menor pero sin diferencias significativas. El perfil de seguridad de romiplostim fue comparable con el del soporte, pero se observó un mayor número de casos con presencia de blastos en SP > 10% en el grupo que recibió romiplostim, que

en general se resolvió con la suspensión del fármaco. El ensayo fue suspendido prematuramente por el potencial aumento del riesgo de evolución a LMA, pero posteriormente no se han encontrado diferencias significativas en SG y supervivencia libre de LMA.

Recomendaciones del GESMD sobre el tratamiento de la trombocitopenia en SMD

1. El objetivo del tratamiento de la trombocitopenia es evitar o tratar las hemorragias graves.
2. El soporte transfusional debe ser restrictivo, debido al riesgo de aloinmunización y refractariedad plaquetaria.
3. En pacientes en tratamiento de soporte, no se establece una cifra umbral de transfusión, que será realizada ante la presencia de sangrado o coexistencia de factores de riesgo para el mismo.
4. En pacientes en tratamiento activo, las recomendaciones de transfusión profiláctica son las mismas que en las leucemias agudas.
5. El uso de agentes trombopoyéticos como tratamiento de soporte en los SMD está todavía en desarrollo, y no puede recomendarse su uso fuera de ensayo clínico.

4.8. Tratamiento de la sobrecarga de hierro

Como se ha comentado en secciones anteriores de este documento, la transfusión de CH, dirigida a controlar la sintomatología provocada por el descenso de Hb, es el pilar fundamental del tratamiento de soporte de los pacientes con SMD. En muchos pacientes, las transfusiones repetidas de CH originan una sobrecarga de hierro. En la actualidad no conocemos por completo el impacto que la sobrecarga de hierro puede tener en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con SMD. En teoría, la edad avanzada y la presencia de comorbilidades y enfermedades asociadas en muchos pacientes con SMD podría aumentar la toxicidad de la sobrecarga de hierro y afectar negativamente a la supervivencia en un tiempo sustancialmente inferior al observado en niños con talasemia mayor (TM).

En TM el tratamiento quelante ha demostrado un aumento franco de la supervivencia y una mejora de los órganos dañados por la sobrecarga, siendo en estos enfermos la insuficiencia cardiaca la principal causa de muerte debida al acúmulo de hierro cardiaco. Las pautas de tratamiento quelante que se han utilizado en los últimos años en SMD se han extrapolado de la experiencia clínica en TM en la década de los 90 del pasado siglo, y hemos de ser conscientes de que no es la misma enfermedad, ni tienen la misma edad ni la misma tolerancia a los fármacos quelantes[129-131].

Como dato biológico básico se sabe que el NTBI (*non transferrin bound iron*) y el LPI (*labile plasma iron*) son elementos tóxicos a nivel de estructuras celulares y causan daño orgánico. Está demostrado que NTBI/LPI aparecen en suero cuando el IST es superior al 70% en situaciones de sobrecarga[132-134].

La evidencia disponible del impacto de la sobrecarga de hierro y del tratamiento quelante del hierro en SMD es la siguiente:

- El 75% de los pacientes recibe a lo largo de su vida más de 40 transfusiones de CH, y el 30% más de 160, lo que supone que la mayoría presenta sobrecarga de hierro[135]. La experiencia en España es similar[136].
- En pacientes con SMD se han registrado, por resonancia magnética (RM) cardiaca, resultados de T2* < 20 ms (este tiempo supone un nivel de hierro cardiaco asociado a disfunción) cuando estaban muy politransfundidos (> 100 CH) y además ya presentaban severa sobrecarga hepática[137].
- El número de transfusiones y la ferritina sérica tienen un impacto pronóstico negativo independiente sobre la supervivencia, que es particularmente evidente en los pacientes de menor riesgo[20,138,139].
- Dos estudios retrospectivos recientes han mostrado mayor supervivencia en los pacientes con SMD que reciben quelación[140,141]. En el más amplio de ellos, 76 pacientes recibieron tratamiento quelante del hierro y 89 no lo recibieron. El grupo que recibió tratamiento quelante tenía menor edad, mayor intensidad transfusional y mejor pronóstico según el IPSS. La mediana de supervivencia del grupo que recibió tratamiento quelante fue claramente superior (115 meses frente a 51 meses). Esta ventaja en supervivencia también fue apreciable en el subgrupo de pacientes con IPSS de riesgo bajo/intermedio-1. En análisis multivariante el tratamiento quelante mantuvo su impacto pronóstico favorable de forma independiente. Los pacientes que recibieron una quelación adecuada presentaron una supervivencia claramente más larga que los que recibieron pautas de intensidad inadecuada[141].
- En el alo-TPH, la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) es mayor en los pacientes con dependencia transfusional[28] y niveles de ferritina muy elevados antes del trasplante[142,143]. En pacientes con SMD, esta mayor MRT se traduce en una supervivencia libre de enfermedad (SLE) inferior[143].
- En referencia al efecto sobre la hematopoyesis de la quelación, se han publicado mejorías de las citopenias en pacientes con SMD tratados con deferoxamina o deferasirox[144-146].

A la luz de la información disponible se puede concluir que:

a) La mayoría de pacientes con SMD presentan sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones repetidas. Una proporción de pacientes puede presentar toxicidad cardiaca secundaria a dicha sobrecarga.

b) Hay datos clínicos preliminares que implican a la sobrecarga de hierro como un factor negativo de supervivencia, y datos biológicos que ratifican que NTBI/LPI es un tóxico celular.

c) La sobrecarga de hierro produce un incremento de la mortalidad en pacientes que reciben un alo-TPH. Se desconoce el posible beneficio de la quelación del hierro en pacientes candidatos a alo-TPH.

d) El tratamiento quelante del hierro podría prolongar la supervivencia en pacientes de bajo riesgo, pero no disponemos todavía de datos concluyentes.

En cuanto a la eficacia y seguridad de los fármacos disponibles para un programa de quelación del hierro en SMD, la información disponible es la siguiente:

El **deferasirox** tiene la mayor experiencia publicada tanto en número de pacientes como en tiempo de tratamiento. El deferasirox ha demostrado ser un quelante oral eficaz, aunque efectos adversos digestivos/renales pueden limitar una dosis eficaz en SMD. Se recomienda una dosis de 20-30 mg/kg/día a partir de cifras de ferritina > 1.000 ng/mL, aunque hay estudios con dosis de 30-40 mg/kg/día y estudios en los que el fármaco se utiliza con ferritina < 1.000 ng/mL sin que en ninguno de los dos casos se incrementen los efectos adversos[147-149]. En SMD las principales causas de abandono del deferasirox son los efectos gastrointestinales y el aumento de creatinina. Son pacientes de edad avanzada con mala tolerancia digestiva a dosis altas, lo cual hace que según avance la enfermedad, que suele coincidir con un incremento de la frecuencia transfusional, la dosis de quelación sea insuficiente[150].

La **deferoxamina** es eficaz, pero su utilización ha sido escasa por mala adhesión a la administración subcutánea[136].

La **deferiprona** es un quelante oral, eficaz sobre todo a nivel cardiaco. Tiene indicación aprobada exclusivamente para la TM y tiene pocas referencias de utilización en SMD[151,152].

La experiencia de la combinación de fármacos quelantes está limitada al mundo de la TM. El uso de deferoxamina más deferiprona es una combinación de efecto sinérgico entre ambos quelantes[153] y muy eficaz a nivel cardiaco[154]. Recientemente se ha publicado en TM la utilización conjunta de deferiprona más deferasirox[155].

En consecuencia, consideramos obligado monitorizar la sobrecarga de hierro en los pacientes con SMD. Esta monitorización debe realizarse mediante mediciones seriadas de ferritina, transferrina e IST y, además, la concentración de hierro hepático por RM, que consideramos necesaria para una correcta evaluación de la sobrecarga, con objeto de evitar valoraciones inexactas basadas exclusivamente en la determinación de ferritina, no siempre concordante con el hierro hepático (incrementada en exceso en inflamación subyacente o disminuida en situaciones donde predomina la disminución de hepcidina)[156].

Sería deseable poder efectuar también RM cardiaca para valorar el depósito de hierro en el corazón y poder así delimitar su intervención en la cardiopatía que con frecuencia presentan estos pacientes.

A partir de los datos actuales de conocimiento en el significado y manejo de la sobrecarga de hierro en SMD[157], y siendo conscientes de que persiste la controversia respecto al aumento de supervivencia que el tratamiento quelante puede causar en SMD de bajo riesgo, y también teniendo en cuenta que es un tratamiento costoso e incluso ocasionalmente tóxico, nuestra **recomendación** es aconsejar la quelación en aquellos pacientes que reciben tratamiento transfusional periódico, con el objetivo de evitar el daño tisular asociado a la sobrecarga[158,159].

4.8.1. Candidatos a la quelación

Los pacientes con SMD en fase transfusional periódica, en los que por su enfermedad hematológica de base y/o ausencia de otras comorbilidades se prevea una esperanza de vida adecuada (1 año), y pacientes con SMD con datos de sobrecarga y previsible programa de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

4.8.2. Tratamiento quelante

El objetivo no puede ser eliminar la sobrecarga, sino mantenerla en unos niveles que no causen daño visceral (corazón, hígado, páncreas, hipófisis…). La dosis del fármaco quelante se ha de adaptar al nivel de sobrecarga, que viene determinado fundamentalmente por la frecuencia transfusional.

Deferasirox es el fármaco de primera elección. La dosis recomendada es de 20-30 mg/kg/día, dependiendo del nivel de sobrecarga. Una dosis de 20 mg/kg/día quela o elimina aproximadamente el hierro contenido en 2 CH que se recibe cada 4 semanas. Se puede proponer con intención de paliar las molestias digestivas la toma del fármaco media hora antes de la cena (en lugar de en el desayuno) y también comenzar con dosis menores (10 mg/kg/día) e incrementar según tolerancia. La toma del fármaco con alimentos hace imprevisible su nivel de absorción. Si no se consigue una quelación eficaz y no hay efectos adversos, se considerarán dosis hasta 35 mg/kg/día.

Si el paciente presenta enfermedad cardiaca y/o mal control de la sobrecarga, se recomienda RM cardiaca para medir T2*, con objeto de intensificar la dosis, cambiar de fármaco quelante (deferoxamina en infusión intravenosa/subcutánea o deferiprona vía uso compasivo) o incluso valorar combinaciones (deferoxamina y deferiprona).

4.8.3. Objetivo

Mantener la ferritina en valores < 1.500 ng/mL y el hierro hepático (RM) < 7 mg/g (± 100 umol/g). Si la ferritina

está entre 500 y 1.000 ng/mL, y el hierro hepático, controlado, ajustar la dosis de deferasirox a 10-20 mg/kg/día. Si la ferritina es < 500 ng/mL, y el hierro hepático está controlado, considerar la suspensión temporal como se recomienda en la ficha técnica. En esta situación, si el paciente continúa en régimen transfusional y el IST es > 60% o el hierro hepático es > 7 mg/g, nuestra recomendación es no suspender, sino reducir la dosis.

4.8.4. Inicio del tratamiento quelante

Basados en que no existen estudios en SMD sobre los niveles de sobrecarga en los que se debería iniciar la quelación y que en la práctica clínica asistencial es frecuente observar que la edad avanzada de los pacientes implica mala tolerancia, fundamentalmente digestiva, a dosis altas de deferasirox, somos partidarios de recomendar iniciar la quelación de forma precoz, a dosis menores, con el objetivo de enlentecer el depósito de hierro y probablemente conseguir mejor tolerancia.

Inicio: SMD en fase transfusional periódica en los últimos 6 meses en pacientes que al menos hayan recibido 10 CH por su mielodisplasia y/o presenten ferritina > 1.000 ng/mL, con IST > 60%. **Dosis de inicio:** 10 mg/kg/día de deferasirox en ayunas. Valorar pauta nocturna ante molestias digestivas. **Dosis de mantenimiento:** 10-35 mg/kg/día de deferasirox en relación con el nivel de sobrecarga o la frecuencia transfusional.

4.8.5. Monitorización del nivel de sobrecarga férrica

Al inicio: hierro sérico, IST y ferritina; hierro hepático por RM. **Evaluación posterior:** hierro sérico, IST y ferritina cada 3 meses. Realizar una RM hepática anual[160]. La RM cardiaca (T2*) es aconsejable sobre todo si el paciente ha recibido más de 100 CH y además presenta sobrecarga hepática grave.

4.8.6. Monitorización de efectos adversos de deferasirox

Los efectos adversos de deferasirox son bien conocidos y de carácter reversible, aunque en ocasiones pueden suponer la contraindicación absoluta para el uso del fármaco. Los efectos adversos más habituales son el aumento de la cifra de creatinina, el *rash* cutáneo, los trastornos digestivos y la elevación de transaminasas. Se recomienda la realización de estudio de creatinina y aclaramiento de creatinina cada 15 días el primer mes y después de forma mensual junto a estudio de proteinuria, al tiempo que un perfil hepático mensual[159]. Se recomienda la valoración clínica de trastornos digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea), presencia de *rash* cutáneo y la vigilancia de interacciones farmacológicas con fármacos nefrotóxicos y fármacos que afecten a la glucuronización.

Tabla 17. Deferasirox: recomendaciones ante síntomas digestivos

- Los trastornos digestivos son frecuentes
- Informar al paciente para evitar que deje la medicación, ya que suelen ser leves y se autolimitan
- Frecuencia y duración de los efectos secundarios:
  - Náuseas: 10%
  - Vómitos: 9%
  - Dolores abdominales: 14%
  - Diarrea: 12%
- Prescribir tratamiento sintomático
- Retrasar la toma de deferasirox por la tarde-noche (30 min antes de la comida o, preferiblemente, 2 h después)
- Hacer coincidir con la ingestión de alimentos
- Tomar con agua en vez de con zumo
- En algunos países se utilizan agitadores mecánicos (*shakers*) para obtener una mejor dispersión de la solución acuosa de deferasirox, con lo que se ha descrito mejor tolerancia digestiva

4.8.7. Ajuste de dosis de deferasirox según efectos adversos

El control de estos efectos adversos está basado generalmente en la suspensión temporal del tratamiento, con lo que suelen mejorar, y un reinicio a dosis menores con escalado posterior. En caso de diarrea, se pueden usar medidas de soporte adicionales, como una adecuada hidratación, evitación de laxantes, una dieta astringente y loperamida, y se puede administrar el deferasirox por la noche y disolverlo en agua en vez de en zumo. Con estas medidas suele controlarse la diarrea sin necesidad de ajuste de dosis (Tabla 17). Los comprimidos de deferasirox contienen lactosa, por lo que siempre hay que recordar valorar la posibilidad de intolerancia a la lactosa. Si hay que reescalar deferasirox, se hará con incrementos de 5 mg/kg/día semanales. Además de todo lo anterior, es necesario vigilar las interacciones medicamentosas con fármacos nefrotóxicos y fármacos que afecten a la glucuronización.

Recomendaciones del GESMD sobre el tratamiento quelante del hierro

1. El parámetro más sencillo para la determinación de la sobrecarga férrica es el nivel de ferritina combinado con el IST y se recomienda como base de la monitorización cada 3 meses. La cuantificación por RM hepática y cardiaca tiene indicación en el seguimiento, siendo aconsejable realizar una RM hepática anualmente.
2. La recomendación actual es realizar quelación del hierro a los pacientes con SMD que reciben tratamiento transfusional periódico y tienen una expectativa de vida

razonable (de al menos un año) y en candidatos a trasplante hematopoyético.

3. El tratamiento quelante debe ser iniciado precozmente, una vez establecida la dependencia transfusional, y/o presencia de ferritina > 1.000 ng/mL con IST > 60%, con el objetivo de mantener la ferritina < 1.500 ng/mL y el hierro hepático (medido por RM) < 7 mg/g (± 100 umol/g).

4. Deferasirox es el fármaco de elección, ya que es un quelante oral eficaz, que tiene un perfil tóxico renal, cutáneo y digestivo bien conocido, y existe amplia experiencia clínica. La dosis recomendada es de 20-30 mg/kg/día con ferritina > 1.000 ng/mL, aunque un inicio con dosis menores y escalado posterior de dosis puede conseguir una buena tolerancia digestiva y buena adherencia terapéutica.

5. El ajuste de dosis de deferasirox depende de los valores de ferritina y de hierro hepático (RM) y de la tolerancia. Si la ferritina está entre 500 y 1.000 ng/mL y el hierro hepático controlado, se puede ajustar la dosis de deferasirox a 10-20 mg/kg/día. Si la ferritina es < 500 ng/mL y el hierro hepático está controlado, se puede considerar la suspensión temporal, aunque si el paciente continúa en régimen transfusional y el IST es > 60% o el hierro hepático es > 7 mg/g, puede ser mejor reducir la dosis antes que suspenderlo. Debe seguirse clínicamente al paciente, controlando los valores de creatinina y de perfil hepático, y vigilar la aparición de toxicidad cutánea o digestiva. Existen algoritmos de manejo de los perfiles de toxicidad habituales que se basan en la suspensión temporal y el reinicio de tratamiento con ajuste de dosis, con los que es factible el control de los mismos.

6. La alternativa con deferoxamina tiene el inconveniente de una gran falta de adherencia terapéutica, y con deferiprona existe poca experiencia y su perfil de toxicidad hematológica lo desaconseja en SMD. No hay experiencia en el uso combinado de fármacos quelantes en SMD.

4.9. Apoyo psicológico y rehabilitación funcional y mecánica

Estas medidas son genéricas, y no específicas de la enfermedad. Afectan al individuo en la medida en que su estado general de salud se deteriora por el efecto de la enfermedad, y son necesarias para la recuperación integral del paciente. Por su extensión y complejidad, es conveniente que no sean desarrolladas en este documento, pero se debe insistir en la necesidad de considerarlas y emplearlas también en el manejo de los pacientes con SMD.

5. Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo

David Valcárcel[1], Santiago Bonanad[2], Regina García[3], Ángel Remacha[4], Teresa Bernal[5], Beatriz Arrizabalaga[6], Raquel de Paz[7], Patricia Font[8], Elvira Gómez[9], Bernardo González[10], Joaquín Sánchez-García[11], Asunción Mora[12], Rafael Andreu[13], Maribel Orts[14], Gloria Pérez-Rus[8], Esther Sancho[1], Ana Villegas[15], Elisa Luño[5], Guillermo Sanz[16], José Cervera[16], Lourdes Florensa[17], Blanca Xicoy[18], María Díez-Campelo[19]

[1] Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. [2] Hospital Universitario de La Ribera. Alzira (Valencia). [3] Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. [4] Hospital Sant Pau. Barcelona. [5] Hospital Central de Asturias. Oviedo. [6] Hospital Universitario Cruces. Barakaldo (Bizkaia). [7] Hospital Universitario La Paz. Madrid. [8] Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. [9] Hospital del Sureste. Madrid. [10] Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife. [11] Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. [12] Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes (Madrid). [13] Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. [14] Hospital de Sagunto. Sagunto (Valencia). [15] Hospital Clínico San Carlos. Madrid. [16] Hospital Universitario La Fe. Valencia. [17] Hospital del Mar. Barcelona. [18] Hospital Germans Trias i Pujol-Institut Català d'Oncologia. Badalona (Barcelona). [19] Hospital Universitario de Salamanca

5.1. Introducción

En el momento del diagnóstico, la mayor parte de los SMD se presentan en lo que conocemos como *formas de bajo riesgo* (baja probabilidad de evolución a LMA y una supervivencia esperada superior a 30 meses). El problema más habitual en estos pacientes es la presencia de anemia, presente en un 90% de los casos y subsidiaria de soporte transfusional en un 40% de los pacientes en los 3 años siguientes al diagnóstico[3]. A pesar de que existen diversos fármacos que han demostrado eficacia en el tratamiento de los SMD de bajo riesgo, no existen en el momento actual fármacos con indicación en estos pacientes en nuestro país. Por lo tanto, los criterios para la selección de los tratamientos que aquí se proponen están basados en una revisión crítica de la literatura y no en la indicación de la ficha técnica, por lo que se debe informar al paciente y solicitar los permisos pertinentes. En este contexto es altamente recomendable ofrecer a los pacientes la opción de entrar en ensayos clínicos siempre que sea posible.

Hemos intentando especificar lo que se espera de cada opción y cuándo se debe considerar el fracaso terapéutico o la pérdida de utilidad/beneficio para evitar tratamientos prolongados ineficaces.

5.2. Definición de pacientes de bajo riesgo

Deben emplearse los índices pronósticos IPSS, WPSS e IPSS-R para establecer la categoría de riesgo de acuerdo con las premisas previas (*ver la sección 3, "Estratificación pronóstica de los síndromes mielodisplásicos"*). En caso de discrepancia entre los índices pronósticos, se aconseja adoptar el de peor pronóstico, especialmente en pacientes jóvenes.

Se consideran como **pacientes de bajo riesgo** (mediana esperada de SG superior a 30 meses) los que presentan:

1. IPSS de riesgo bajo, y WPSS y IPSS-R bajo y muy bajo.

2. IPSS intermedio-1, y WPSS y IPSS-R de riesgo intermedio que no tengan ninguna de las siguientes características:

- Anomalía citogenética de riesgo alto o muy alto del IPSS-R
- Plaquetas < 30×10^9/L
- PMN < $0{,}5 \times 10^9$/L
- Mielofibrosis (grados 2-3 del consenso europeo)

5.3. Definición de paciente con indicación de tratamiento

Los criterios de indicación de tratamiento están detallados en la *sección 4, "Evaluación de la situación basal y tratamiento de soporte de los síndromes mielodisplásicos"* (definición de necesidad de tratamiento). En resumen, la principal causa de necesidad terapéutica es la anemia, y se debe considerar indicación de tratamiento cualquier valor de Hb inferior a 10 g/dL. Aunque ya se ha comentado que la presencia de trombocitopenia < 30×10^9/L o

neutropenia < 0,5 × 10^9/L se suelen considerar subsidiarias de manejo según los esquemas de alto riesgo, estas situaciones pueden implicar la necesidad de iniciar tratamiento en cualquier tipo de SMD.

5.4. Objetivo del tratamiento

A diferencia de los pacientes con SMD de alto riesgo, en los que el tratamiento en general está destinado a modificar la historia natural de la enfermedad y a prolongar la SG que de otra forma estaría claramente reducida en relación con la esperanza de vida de los pacientes, en los pacientes con SMD de bajo riesgo el objetivo terapéutico es mejorar las citopenias y la sintomatología de los pacientes, en especial la anemia. Sin embargo, el hecho de mejorar la anemia parece tener una especial relevancia en la calidad de vida de los pacientes, lo que ya en sí mismo sería un objetivo bastante ambicioso. Además, la anemia se ha asociado a mayor mortalidad[24], de modo que su corrección podría suponer una mejoría de la supervivencia, como indican datos recientes[161].

5.5. Opciones terapéuticas disponibles

En el momento actual, el único tratamiento farmacológico aprobado para el tratamiento de los SMD en España es la 5-AZA, pero su indicación se ha limitado a pacientes con IPSS de alto riesgo. Sin embargo, existen datos que sugieren que algunos fármacos (AEE, AZA, DEC, lenalidomida, inmunosupresores) también pueden ser eficaces en pacientes con SMD de bajo riesgo.

5.5.1. Agentes estimulantes de eritropoyesis

Los diferentes AEE han mostrado ser eficaces en corregir la anemia de los pacientes con SMD y están recomendados por la mayor parte de las guías internacionales como primera opción en pacientes con SMD de riesgo bajo, anemia sintomática y buena probabilidad de respuesta a AEE[112,114]. El desarrollo de este punto se recoge de forma detallada en la *sección 4, "Evaluación de la situación basal y tratamiento de soporte de los síndromes mielodisplásicos"*.

Recomendaciones del uso de AEE en SMD de bajo riesgo

1. Los AEE son la primera opción del tratamiento de la anemia sintomática de los SMD de bajo riesgo.
2. Emplear siempre el modelo predictivo de respuesta que incluye la dependencia transfusional (≥ 2 CH al mes) y los niveles de eritropoyetina endógena (≥ 500 UI/L) para decidir el empleo de AEE. No se aconseja usar AEE en pacientes con los 2 factores.
3. Iniciar el tratamiento con dosis altas. En el caso de EPO, se proponen dosis de 60.000-80.000 UI/semana (una vez por semana o repartida en 2 o 3 dosis); en el caso de DPO, 300 μg/semana (dosis única).
4. Evaluar la respuesta a las 8-12 semanas, aunque se recomienda un hemograma a las 4 semanas.
5. En caso de respuesta eritroide se debe ajustar la dosis, con el objetivo de conseguir una Hb estable de entre 11 y 12 g/dL.
6. En caso de falta de respuesta, añadir G-CSF (300 μg/semana administrados en 1-3 dosis/semana), durante otras 8 semanas adicionales (se puede aumentar la dosis de AEE si se había empezado con dosis inferiores a las recomendadas). En pacientes con anemia refractaria sideroblástica, se recomienda utilizar el tratamiento combinado con EPO/DPO y G-CSF desde el inicio.
7. Si no hay respuesta hematológica a las 16-20 semanas, se recomienda suspender el tratamiento.
8. Si en pacientes respondedores se observa una pérdida de la respuesta, se recomienda una reevaluación de la situación que incluya estudio del metabolismo férrico, progresión de la enfermedad o presencia de otras causas de anemia.

5.5.2. Lenalidomida

La lenalidomida es un análogo de la talidomida, con una potente capacidad inmunomoduladora (IMID) y antiangiogénica; además, posee efectos antiadhesión celular, inhibe la liberación de ciertas citocinas y puede producir directamente una parada en el crecimiento celular e inducir apoptosis en algunos tipos de cáncer[101]. El uso de lenalidomida en SMD está justificado por 2 ensayos clínicos de fase II en pacientes con deleción 5q[162,163] y 1 sin ella[164] en los que se comunican altas tasas de respuesta, así como por los resultados de un ensayo clínico de fase III cuyos datos constatan la seguridad y eficacia de su uso en pacientes con deleción 5q[165]. Está aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de los pacientes con SMD de bajo riesgo (IPSS bajo e intermedio-1) con deleción 5q (como única anomalía o con otras asociadas) y anemia dependiente de transfusión. En la actualidad, no está aprobada en Europa para el tratamiento de los SMD.

El uso de lenalidomida produce excelentes resultados en términos de respuesta eritroide y citogenética en pacientes con SMD de bajo riesgo y deleción 5q con requerimiento transfusional, con una tasa de independencia transfusional del 67%, con una duración de 2,2 años, y un 73% de los pacientes con respuesta citogenética[163]. En un estudio posterior de fase III en el que se comparan dosis de 5 *vs.* 10 mg/día durante 21 días cada 28 días *vs.* placebo, se observó un 56% de independencia transfusional en el grupo de 10 mg/día (24,6% en el grupo de 5 mg/día y 5,6% en el grupo placebo) y un 50% de los pacientes mostraron respuesta citogenética[165]. La respuesta se produce en general de

forma rápida: el 48,8% de los pacientes respondedores lo hace en el primer ciclo; el 37,2% lo hace en el segundo ciclo; y un 9,3%, en el tercer ciclo[165]; por lo que parece razonable suspender el tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado respuesta tras los primeros 3 ciclos. En este mismo trabajo se pudo definir que los factores asociados a mayor probabilidad de respuesta eritroide eran el uso de dosis de 10 mg/día de lenalidomida, un recuento plaquetario superior a 150×10^9/L y un tiempo desde el diagnóstico superior a 2 años.

Aunque inicialmente algunos estudios sugirieron un mayor riesgo de transformación leucémica en pacientes tratados con lenalidomida, especialmente en pacientes sin respuesta hematológica o citogenética[166], los resultados del ensayo en fase III no confirman estos datos[165]. De hecho, la probabilidad de evolución a LMA en los pacientes tratados con lenalidomida es inferior en aquellos pacientes que presentan independencia transfusional con el tratamiento. En el análisis multivariado se demostró que la ausencia de independencia transfusional, los niveles elevados de ferritina, una mayor carga transfusional previa y la edad se asociaron a peor SLP a LMA. Estos datos han sido recientemente validados por la experiencia del grupo francés[167], de un grupo cooperativo internacional[168] y del GESMD[169]. Esta última serie, que comparó 86 pacientes con SMD y deleción 5q que recibieron tratamiento con lenalidomida con 129 pacientes que no la recibieron, y que empleó metodología tiempo-dependiente, no evidenció mayor progresión a LMA entre los que recibieron lenalidomida.

Finalmente, aunque el ensayo aleatorizado de fase III no demostró ventaja en supervivencia para la lenalidomida –probablemente debido al diseño del estudio[165]–, ésta sí se ha observado en la serie del grupo cooperativo internacional[168]. Los pacientes que no responden a lenalidomida presentan peor supervivencia y mayor riesgo de evolución a LMA[165]. Por ello, los no respondedores a lenalidomida podrían ser candidatos a tratamientos más intensivos, incluyendo el trasplante en casos seleccionados.

Todavía no hay datos que justifiquen el uso de lenalidomida en pacientes con SMD con deleción 5q sin dependencia transfusional. En España se está llevando a cabo un ensayo clínico que explora esta posibilidad.

En pacientes con SMD con IPSS bajo e intermedio-1 sin deleción 5q y con requerimiento transfusional, la lenalidomida también ha mostrado ser eficaz. En una serie, la respuesta eritroide fue del 43%, con un 26% de independencia transfusional de una duración mediana de 41 semanas[164]. Los factores asociados con una mayor probabilidad de alcanzar independencia transfusional fueron haber recibido menos de 4 CH en las 8 semanas previas al inicio del tratamiento, un recuento plaquetario superior a 150×10^9/L y un menor tiempo de evolución del SMD. Sin embargo, no tuvieron impacto ni el tipo de SMD ni la presencia de alteraciones citogenéticas (aunque fue muy escaso el número de alteraciones de mal pronóstico presentes en el estudio).

La toxicidad asociada al tratamiento es fundamentalmente hematológica y es más frecuente en los pacientes con deleción 5q. Entre los pacientes tratados con la dosis de 10 mg/día se observa neutropenia de grados 3 o 4 en un 34-75% y trombocitopenia en un 22-44%. A diferencia de la talidomida, no se describe toxicidad neurológica importante. Otras complicaciones menos frecuentes e importantes son los trastornos digestivos (estreñimiento y diarrea), y presencia de fatiga y toxicidad cutánea (eritema y prurito). La trombosis venosa profunda ocurre en un 2-5% de los casos, y los episodios de fiebre en neutropenia aparecen en un 4-5%[163,165].

La dosis más utilizada de lenalidomida es de 10 mg diarios durante 21 días seguidos en ciclos de 28 días. En caso de toxicidad hematológica (neutropenia o trombocitopenia de grado IV), se recomienda suspender el tratamiento temporalmente y reiniciarlo al 50% de la dosis. En caso de que a pesar de reducir repetidamente la dosis (hasta 5 mg dos veces por semana) no se resuelva la toxicidad, se debe suspender el tratamiento definitivamente[165].

Recomendaciones del GESMD sobre el tratamiento con lenalidomida en SMD de bajo riesgo

1. La lenalidomida debería considerarse de elección en pacientes con SMD con deleción 5q y dependencia transfusional con baja probabilidad de respuesta a AEE o en los que haya fracasado este tratamiento.
2. El uso de lenalidomida se puede considerar en casos seleccionados sin deleción 5q.
3. La dosis recomendada es de 10 mg/día durante 21 días cada 28 días.
4. El tratamiento debe mantenerse un mínimo de 3 ciclos antes de considerar su suspensión, y en ausencia de respuesta, no debe prolongarse más allá de 4 ciclos.
5. La duración del tratamiento en los pacientes respondedores es indefinida, hasta fallo de respuesta o progresión.
6. Debe prestarse atención a las toxicidades, fundamentalmente las hematológicas, y realizar ajuste de dosis en función de las mismas.
7. En caso de pérdida de respuesta, se debe reevaluar al paciente para descartar progresión de la enfermedad.

5.5.3. Tratamiento inmunosupresor

Diversos estudios han puesto de manifiesto que a la alteración clonal de los SMD se le añade en ciertos casos una alteración inmune de los linfocitos T, que produ-

ce mielosupresión de origen autoinmune y contribuye a la hematopoyesis ineficaz[1]. Esta disfunción inmune es la base fisiopatológica para la consideración de TIS en los SMD, consistente en el uso de gammaglobulina antitimocítica (ATG) combinada o no con ciclosporina A (CsA). Si bien se han usado ambos agentes por separado, la combinación se ha asociado con mejores resultados[170]. Aunque controvertidos, los factores descritos asociados a una mejor probabilidad de respuesta al TIS son la edad inferior a 60 años, HLA DR15, un IPSS intermedio-1 (el número de IPSS bajo en la serie era muy pequeño), menor duración del requerimiento transfusional, no exceso medular de blastos, MO hipoplásica y cariotipo sin alteraciones o presencia de trisomía 8[170-172].

Aunque no se puede recomendar un mínimo numero de criterios para iniciar el tratamiento, es aconsejable que estas pruebas estén disponibles antes del inicio del TIS. La administración de ATG es un tratamiento de alta complejidad y toxicidad, por lo que se recomienda realizarlo en centros con experiencia.

En una serie publicada[170] las respuestas globales con TIS fueron del 30%. Un tercio de ellas fueron respuestas completas, y el resto, respuestas parciales. La mediana de duración de la respuesta fue de 3 años. Comparando pacientes que habían recibido TIS (ATG, CsA o ambos) en tres protocolos consecutivos frente a la base de datos internacional de pacientes con SMD (estos pacientes sólo habían recibido tratamiento de soporte) se evidenció que los pacientes que respondían al TIS presentaban una mejor SG y mejor supervivencia libre de evolución a LMA[170]. Sin embargo, en un estudio clínico en fase III recientemente publicado en el que se comparaba TIS (ATG/CsA) en 45 pacientes frente al mejor tratamiento de soporte en 43 pacientes, se demostró que el tratamiento con ATG/CsA se asociaba a mejor respuesta hematológica, pero sin impacto sobre la SG (49% *vs*. 63% a los 2 años) ni supervivencia libre de transformación leucémica (46% *vs*. 55% a los 2 años[173]).

Recientemente se han publicado unos resultados preliminares muy alentadores con alemtuzumab en un grupo de pacientes con SMD altamente seleccionado[174].

Recomendaciones del GESMD sobre el TIS en SMD de bajo riesgo

1. Las indicaciones del TIS en SMD de bajo riesgo son muy limitadas en la actualidad y debe reservarse a pacientes que han fracasado a otras líneas previas de tratamiento y presenten una elevada probabilidad de respuesta.
2. El TIS en los SMD de bajo grado se debe basar en el uso de ATG asociada o no a CsA.
3. Este tratamiento es complejo y tiene una importante toxicidad, por lo que únicamente debe ser administrado en centros con experiencia.

5.5.4. Azacitidina

La AZA es un fármaco hipometilante que está aprobado en España para el tratamiento de pacientes con SMD de alto riesgo pero no para los pacientes con SMD de bajo riesgo. Sin embargo, su uso en SMD de bajo riesgo se puede justificar por varios motivos. En primer lugar, desde un punto de vista conceptual, el resultado del tratamiento no debería diferir en función del tipo de SMD. En segundo lugar, los factores asociados a peor respuesta en pacientes con SMD de alto riesgo (tratamiento previo con citarabina a dosis bajas, presencia de más del 15% de blastos y cariotipo anormal[161]) son menos frecuentes en SMD de bajo riesgo, lo que permite suponer que pueden responder mejor. En tercer lugar, los datos disponibles sugieren que las respuestas en pacientes con SMD de bajo riesgo son al menos iguales (si no superiores) a las observadas en pacientes de alto riesgo. En el estudio número 9221 del Cancer and Leukemia Group B (CALGB), 11 de los 12 pacientes con SMD de bajo riesgo incluidos alcanzaron independencia transfusional (0% en el grupo de soporte)[175]. En un estudio en el que se valoraban 3 diferentes posologías y que incluía mayoritariamente pacientes de bajo riesgo, el tratamiento logró la independencia transfusional en el 50-61% de los pacientes[176]. En un estudio específico en pacientes con SMD de bajo riesgo que recibieron el tratamiento dentro del programa de uso compasivo italiano, se describió una respuesta global del 51%, y los pacientes respondedores mostraron una mejor SG a los 30 meses (94% *vs*. 54%). De la misma forma que en los estudios previos descritos, el subtipo de SMD no influyó en la probabilidad de respuesta[177]. Los datos del registro español de uso compasivo de AZA en 132 pacientes con IPSS de riesgo bajo e intermedio-1 mostraron un 54% de respuestas y un 18% de enfermedad estable[178].

La posología recomendada de AZA en SMD de alto riesgo es de 75 mg/m^2 al día durante 7 días consecutivos. En un trabajo realizado mayoritariamente en pacientes de bajo riesgo que comparó 3 posologías (75 mg/m^2 × 5 días, 2 de descanso y otros 2 días de tratamiento, denominado AZA 5-2-2; 50 mg/m^2 × 5 días, 2 de descanso y otros 5 días de tratamiento, denominado AZA 5-2-5; y finalmente 75 mg/m^2 × 5 días sin más tratamiento posterior, denominado AZA 5) no se encontraron diferencias relevantes en eficacia, con menores efectos secundarios en el brazo de AZA 5[176].

La toxicidad de AZA es básicamente hematológica (neutropenia o trombocitopenia en 2/3 de los pacientes), gastrointestinal en un 60% de los casos (generalmente leve o moderada), y local en el punto de inyección en forma de eritema o hematoma. La toxicidad hematológica tiende a reducirse con el número de ciclos, a la vez que se observa la respuesta hematológica. Se aconseja el uso de antieméticos orales[179]. La morta-

lidad asociada al tratamiento en los estudios de fase III fue inferior al 5%.

Recomendaciones del GESMD sobre el uso de AZA en SMD de bajo riesgo

1. Podría considerarse AZA en el tratamiento de los pacientes con SMD de bajo riesgo sin respuesta o tras fracaso a AEE, y en pacientes con presencia de deleción 5q no respondedores a lenalidomida.
2. La dosis de AZA en SMD de bajo riesgo no está definida. Además de la dosis recomendada en SMD de alto riesgo de 75 mg/m^2 × 7 días, el esquema de 5 días parece una opción razonable.
3. El manejo global de la AZA es el mismo que en los pacientes de alto riesgo.

5.5.5. Quimioterapia de tipo LMA

Los esquemas de QT intensiva, de tipo LMA, basados en una antraciclina y citarabina (el esquema 3 + 7 clásico con o sin otros fármacos asociados) no están indicados inicialmente en pacientes con SMD de bajo riesgo. El desarrollo de este punto se ha llevado a cabo en la *sección 6, "Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos de alto riesgo"*.

5.5.6. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

El alo-TPH es la única alternativa terapéutica curativa en pacientes con SMD, y en los últimos 10 años la introducción de los esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) ha permitido expandir la indicación a pacientes hasta ahora no candidatos a alo-TPH. A pesar esto, la edad superior a 70 años (que es la mediana al diagnóstico) y la presencia de comorbilidades hacen que sólo una minoría de pacientes sean candidatos a esta estrategia[180].

Entre el grupo de pacientes de bajo riesgo, un estudio de decisión de tratamiento mostró que este subgrupo de pacientes no se beneficia del TPH en primera línea, sino de retrasar el procedimiento hasta la progresión de la enfermedad[181]. Aunque este trabajo se basó en trasplantes de acondicionamiento mieloablativo de hermano HLA idéntico y con la MO como fuente de acondicionamiento –y, por lo tanto, el impacto del AIR, las fuentes alternativas de donante y el uso de la SP como fuente de progenitores no están evaluados en este contexto–, los resultados se han extrapolado a estas situaciones y en el momento actual los pacientes con SMD de bajo riesgo no son candidatos a tratamiento en el momento del diagnóstico, sino que se recomienda esperar a la evolución de la enfermedad, con el fin de maximizar la supervivencia (y probablemente la calidad de vida). Algunas excepciones a esta regla que se podrían tener en consideración serían los pacientes jóvenes con anemia con requerimiento transfusional y no respondedores a otras terapias, y los pacientes de teórico bajo riesgo con características que los hacen ser considerados como de alto riesgo (fibrosis de MO, cariotipo de mal pronóstico y neutropenia o trombocitopenia graves).

El alo-TPH es más eficaz en los pacientes con formas menos agresivas de la enfermedad. Por este motivo, es importante reconocer cuándo el paciente está progresando a formas más agresivas de la enfermedad de cara trasplantar a los pacientes antes de que se presenten en forma de LMA. El empeoramiento o la aparición de nuevas citopenias de forma significativa, la aparición de nuevas anomalías citogenéticas (no necesariamente de mal pronóstico) y el incremento del porcentaje de blastos deben ser considerados como factores de progresión, y en esos casos el paciente debe ser evaluado para trasplante sin demora.

Recomendaciones del GESMD sobre el alo-TPH en SMD de bajo riesgo

1. En pacientes jóvenes se debe realizar un estudio HLA al paciente y sus hermanos en el momento del diagnóstico.
2. El trasplante no es una opción de primera línea. Sin embargo, debe considerarse individualmente en pacientes jóvenes refractarios a otros tratamientos.

5.5.7. Soporte mediante transfusiones

El soporte transfusional debe ser parte integral del tratamiento de los pacientes, independientemente de que se realicen otros tratamientos de forma concomitante. El desarrollo de este punto y las recomendaciones del GESMD se recogen en la *sección 4, "Evaluación de la situación basal y tratamiento de soporte de los síndromes mielodisplásicos"*.

5.5.8. Tratamiento quelante de la sobrecarga de hierro

El empleo de tratamiento quelante de la sobrecarga de hierro en pacientes con SMD está basado en que la sobrecarga de hierro postransfusional se asocia a menor supervivencia y en que existe evidencia del beneficio del tratamiento quelante en pacientes talasémicos con sobrecarga de hierro y en algunos estudios retrospectivos en pacientes con SMD. Por estos motivos, es importante considerar la quelación del hierro en pacientes con SMD como una opción terapéutica importante, y realizarlo precozmente en el desarrollo de la enfermedad. El desarrollo de este punto se ha realizado en la *sección 4, "Evaluación de la situación basal y tratamiento de soporte de los síndromes mielodisplásicos"*.

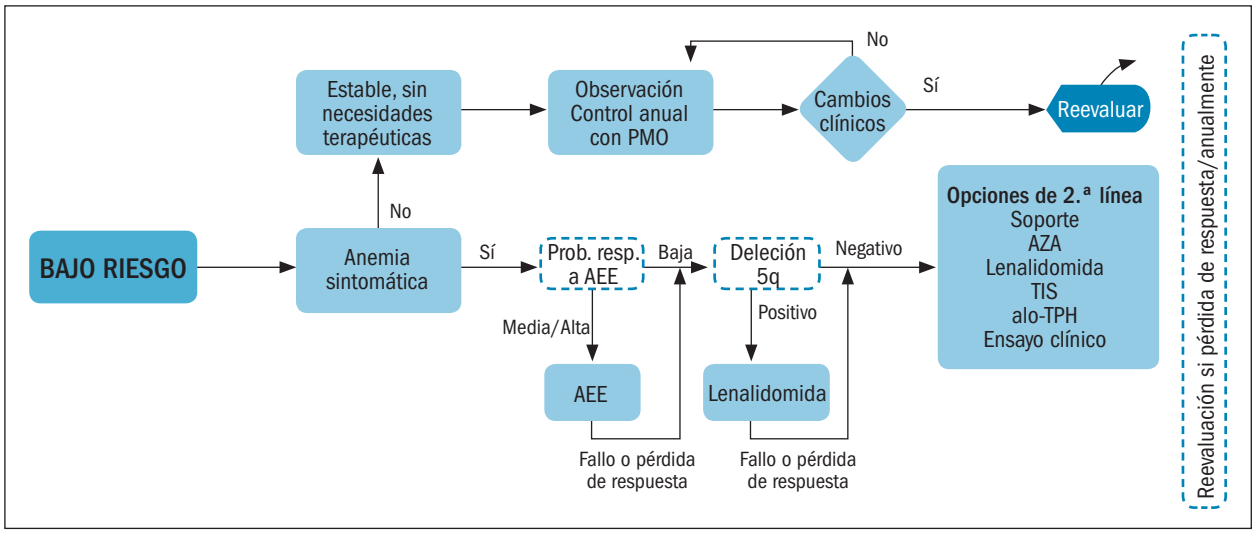

Figura 1. **Algoritmo de tratamiento para SMD de bajo riesgo. AEE: agentes estimulantes de eritropoyesis; alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; AZA: azacitidina; PMO: punción de médula ósea; Prob. resp.: probabilidad de respuesta; TIS: tratamiento inmunosupresor; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.**

5.5.9. Otros tratamientos y medidas

Las recomendaciones del GESMD sobre tratamiento de soporte se discuten de forma pormenorizada en la *sección 4, "Evaluación de la situación basal y tratamiento de soporte de los síndromes mielodisplásicos"*.

5.6. Algoritmo terapéutico

De acuerdo con las recomendaciones anteriores, en la Figura 1 se muestra el algoritmo de tratamiento propuesto por el GESMD para los SMD de bajo riesgo.

6. Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos de alto riesgo

Guillermo Sanz[1], David Valcárcel[2], Consuelo del Cañizo[3], Javier de la Serna[4], María Díez-Campelo[3], Mar Tormo[5], Salut Brunet[6], Joan Bargay[7], María Luz Amigo[8], Valle Gómez[9], Teresa Bernal[10], Patricia Font[11], María Jesús Arilla[12], Mónica Ballesteros[11], María Calbacho[13], Fernando Ramos[14], Nuria Hernanz[15], Santiago Bonanad[16], José Cervera[1], Lourdes Florensa[17], Blanca Xicoy[18]

[1] Hospital Universitario La Fe. Valencia. [2] Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. [3] Hospital Universitario de Salamanca. [4] Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. [5] Hospital Clínico Universitario. Valencia. [6] Hospital Sant Pau. Barcelona. [7] Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. [8] Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. [9] Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. [10] Hospital Central de Asturias. Oviedo. [11] Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. [12] Hospital de Sagunto. Sagunto (Valencia). [13] Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. [14] Hospital Virgen Blanca. León. [15] Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. [16] Hospital Universitario de La Ribera. Alzira (Valencia). [17] Hospital del Mar. Barcelona. [18] Hospital Germans Trias i Pujol-Institut Català d'Oncologia. Badalona (Barcelona)

6.1. Introducción

La modalidad de tratamiento a emplear en el paciente individual no es fácil de elegir por diversos motivos. En primer lugar, el curso evolutivo de los SMD, como corresponde a un grupo de enfermedades tremendamente heterogéneas, es muy variable[21,17]. Además, la única alternativa terapéutica con capacidad curativa demostrada, el alo-TPH, es aplicable únicamente en una minoría de pacientes y presenta una elevada morbimortalidad. Por otro lado, la comparación apropiada de los resultados obtenidos con distintos fármacos no ha sido posible hasta disponer de unos criterios de respuesta de consenso uniformes[119,182]. Finalmente, la probabilidad de éxito de una modalidad terapéutica varía notablemente en función de las características del paciente y de la enfermedad.

Afortunadamente, la reciente disponibilidad de fármacos capaces de modificar la historia natural de los SMD, la aparición de nuevas modalidades de trasplante que aumentan notablemente su aplicabilidad, el desarrollo de mejores índices pronósticos y los evidentes progresos en nuestro conocimiento de la base molecular de los SMD están modificando de forma sustancial el esquema de tratamiento clásico de este grupo de enfermedades hematológicas. En esta sección de la guía se exponen las recomendaciones del GESMD para el manejo de los pacientes con SMD de alto riesgo, establecidas a partir del análisis detallado de los resultados de las diversas opciones terapéuticas disponibles y para las cuales se obtuvo un consenso generalizado del grupo. Además, el GESMD cree que el tratamiento de la mayoría de los pacientes con SMD de alto riesgo ni es satisfactorio ni se puede considerar estandarizado, por lo que se recomienda que participen en ensayos clínicos siempre que sea posible. Finalmente, consideramos que estos pacientes deben recibir el tratamiento que se estime apropiado sin demora.

6.2. Definición de pacientes de alto riesgo

Las razones del GESMD para definir a un paciente como de alto riesgo se pueden encontrar de forma pormenorizada en el apartado de esta guía referente a la estratificación pronóstica. De forma resumida, se consideran **pacientes de alto riesgo** (mediana esperada de SG inferior a 30 meses) los que presentan:

1. IPSS de riesgo intermedio-2 o alto, y/o WPSS de riesgo alto o muy alto, y/o IPSS-R de riesgo alto o muy alto.

2. IPSS de riesgo intermedio-1, y/o WPSS de riesgo intermedio, y/o IPSS-R de riesgo intermedio, que presenten al menos una de las siguientes características:

- Anomalía citogenética del grupo de riesgo citogenético alto o muy alto del IPSS-R
- Cifra de plaquetas < 30×10^9/L
- Cifra de neutrófilos < $0{,}5 \times 10^9$/L
- Presencia de mielofibrosis densa y difusa, con o sin formación de colágeno (grados 2-3 del consenso europeo).

Creemos que, con esta definición, la SG de los pacientes de alto riesgo es inferior a 30 meses. Asimismo, consideramos que esta definición de alto riesgo es aplicable a

aquellos pacientes que la cumplan tanto al diagnóstico de la enfermedad como durante su evolución.

6.3. Objetivo del tratamiento

Siempre que sea posible, el objetivo del tratamiento de los pacientes con SMD de alto riesgo debe ir dirigido a tratar de modificar la historia natural de la enfermedad, prolongando la SG y reduciendo el riesgo de evolución a LMA. En todos los casos debe, además, ofrecerse el mejor tratamiento de soporte disponible, tratando de superar las complicaciones derivadas del fallo medular y de mantener la mayor calidad de vida posible (*ver las recomendaciones de la sección 4, "Evaluación de la situación basal y tratamiento de soporte de los síndromes mielodisplásicos"*).

6.4. Opciones terapéuticas disponibles

6.4.1. Agentes hipometilantes

La inactivación de la transcripción de genes supresores de tumor por metilación de su región promotora parece desempeñar un importante papel en la patogénesis de los SMD. La AZA y la DEC son agentes hipometilantes que inhiben la ADN metiltransferasa a dosis inferiores a la que produce citotoxicidad, siendo capaces de revertir el silencio transcripcional de genes supresores de tumores y restaurar el funcionamiento normal de las células alteradas. Los agentes hipometilantes han demostrado una gran eficacia en SMD, especialmente en pacientes de alto riesgo.

6.4.1.1. Azacitidina

La AZA ha demostrado en 2 ensayos clínicos aleatorizados (nivel de evidencia 1) ser claramente superior al tratamiento convencional[175,183]. En el estudio aleatorizado con entrecruzamiento del CALGB, que comparó AZA y cuidados de soporte convencionales en 191 pacientes con diferentes subtipos de la FAB[175], la AZA fue superior en términos de tasa de respuesta global (60% *vs*. 5%), de remisión completa (RC) (7% *vs*. 0) y de remisión parcial (RP) (16% *vs*. 0). Del mismo modo, el riesgo de trasformación a LMA fue 2,8 veces superior en el grupo de cuidados de soporte, y el tiempo hasta el desarrollo de LMA o hasta la muerte fue claramente más prolongado en el grupo tratado con AZA. La SG fue mayor en los pacientes que recibieron AZA, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa debido al diseño de entrecruzamiento del estudio[175]. Además, los pacientes tratados con AZA mostraron una clara ventaja en diversos parámetros de calidad de vida respecto a los que recibieron cuidados de soporte[184]. La toxicidad más frecuente de la AZA fue la hematológica, con neutropenia en el 58% y trombocitopenia en el 52% de los casos, pero fue manejable con reducción o retraso de la dosis, lo que condicionó que la mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) fuera inferior al 1%[175]. Una reevaluación de diversos ensayos del CALGB con AZA que usan la clasificación morfológica de la OMS y los criterios de respuesta de consenso del IWG ha confirmado el beneficio clínico de AZA en SMD de alto riesgo[185]. Así, la tasa de independencia transfusional con AZA fue del 45%, y el empleo de AZA no aumentó ni el riesgo de infección ni el de hemorragia[185].

El ensayo clínico multinacional confirmatorio de la eficacia de la AZA aleatorizó 358 pacientes con IPSS de riesgo intermedio-2 o alto a recibir AZA o el mejor tratamiento convencional, que era decidido a criterio del investigador antes de la aleatorización y podía consistir en 1 de 3 opciones: cuidados de soporte, citarabina a bajas dosis o QT de tipo LMA[183]. En este estudio, la AZA mostró superioridad estadísticamente significativa en términos de SG, tiempo a progresión a LMA y tasa de respuesta. Además, redujo significativamente la necesidad de transfusiones (45% de independencia transfusional) y la incidencia de infecciones graves que precisaron ingreso hospitalario y empleo de antibióticos endovenosos. La mediana de SG (24,5 meses *vs*. 15 meses) y la SG a los 2 años (51% *vs*. 26%) fueron claramente mejores con la AZA que con el mejor tratamiento convencional[183]. El beneficio en términos SG para los pacientes que recibieron AZA fue estadísticamente significativo en diferentes categorías de edad, subtipo morfológico de la FAB y la OMS, y riesgo citogenético[183,186,187]. Además, la SG con AZA fue claramente superior a la observada en pacientes tratados con cuidados de soporte o con citarabina a bajas dosis, a pesar de que el ensayo no había sido diseñado para detectar esas diferencias[183,188]. Probablemente por el escaso número de pacientes en esa comparación, la ventaja de AZA en SG (mediana: 25 meses) frente a la opción de QT intensiva de tipo LMA (mediana: 16 meses) no fue estadísticamente significativa[183]. Otro subanálisis de este ensayo clínico ha mostrado que la ventaja de AZA en eficacia frente al tratamiento de soporte y con similar toxicidad se puede apreciar también en los pacientes de más de 75 años[187]. La eficacia de AZA en SMD de alto riesgo ha sido confirmada en estudios retrospectivos de diversos grupos cooperativos[161,178,189]. El Groupe Françophone des Myélodysplasies (GFM) ha analizado recientemente los factores que influyen en la respuesta a AZA, en su duración y en la SG. En este estudio, fueron factores desfavorables de SG la presencia de blastos en sangre, el grupo de riesgo citogenético IPSS intermedio o alto, una elevada intensidad transfusional y un mal estado general del ECOG[161]. También se está ensayando la AZA como mantenimiento posremisión alcanzada con QT de tipo LM[190], así

como antes[191] y después del alo-TPH[192]. Los resultados preliminares de estas estrategias son prometedores, pero su utilidad real y su lugar en el tratamiento de los SMD de alto riesgo son aún inciertos.

El esquema de administración de AZA en los estudios aleatorizados publicados, coincidente con el autorizado en la ficha técnica del producto, es de 75 mg/m^2/día por vía subcutánea durante 7 días consecutivos cada 28 días. Las dificultades para aplicar este esquema en la práctica clínica habitual han llevado a estudiar el uso de esquemas alternativos que no precisen la administración de AZA durante el fin de semana. En una serie con presencia mayoritaria de pacientes con SMD de bajo riesgo, los esquemas denominados AZA 5-2-2 (75 mg/m^2/día × 5 días, 2 días de descanso y 75 mg/m^2/día × 2 días), AZA 5-2-5 (50 mg/m^2/día × 5 días, 2 días de descanso y otros 5 días de tratamiento) y AZA 5 (75 mg/m^2/día × 5 días) indujeron una tasas de respuesta global y completa así como de independencia transfusional similares a las observadas con el esquema convencional de 7 días[176]. Aunque la eficacia a largo plazo de los esquemas alternativos es aún incierta, estos datos preliminares –que otros estudios parecen confirmar[178]– son alentadores, dada la gran influencia favorable en la SG que supone obtener mejoría hematológica eritroide[161].

La duración óptima del tratamiento con AZA tampoco está claramente establecida, especialmente en los casos que únicamente muestran estabilidad de la enfermedad. A diferencia de lo que ocurre con la QT de tipo LMA, con la AZA no parece ser preciso obtener RC o RP para tener un beneficio en términos de SG. Así, la obtención de mejoría hematológica, especialmente eritroide, se traduce en una prolongación significativa de la SG[161]. El 91% de los pacientes respondedores muestran algún tipo de respuesta en los primeros 6 ciclos, el tratamiento continuado mejora la calidad de la respuesta en el 48% de los casos, y el 92% de los pacientes presenta la mejor respuesta a los 12 ciclos de AZA[193]. Por ello, parece razonable administrar un mínimo de 6 ciclos de AZA en ausencia de progresión y, en caso de respuesta, aplicar al menos 6 ciclos adicionales. En los pacientes que mantienen la respuesta a los 12 ciclos, especialmente si hay buena tolerancia, es recomendable continuar el tratamiento de forma indefinida hasta progresión.

Como se ha comentado previamente, la principal toxicidad de AZA es hematológica. Recientemente un panel de expertos ha recomendado mantener la periodicidad de los ciclos en 28 días, especialmente en pacientes de muy alto riesgo y en particular en los primeros 3 ciclos, basándose en la potencial pérdida de eficacia en caso de retraso y en la muy baja MRT observada en los ensayos clínicos[194]. Sin embargo, no debemos olvidar que en los ensayos clínicos hubo retraso de dosis en cerca de la mitad de los ciclos[193] y que fuera del contexto de un ensayo clínico los pacientes pueden presentar mayor comorbilidad y fragilidad. Por ello, aparte de la conveniencia de retrasar los ciclos en presencia de complicaciones graves secundarias a toxicidad hematológica, retrasos de 1 a 2 semanas pueden ser razonables en casos con citopenias muy profundas y prolongadas que aparecen o se agravan significativamente tras iniciar el ciclo, especialmente a partir del tercer ciclo de tratamiento. El beneficio de la profilaxis antibiótica o antifúngica y del uso de G-CSF en pacientes con neutropenia durante el tratamiento con AZA no está demostrado, por lo que no puede recomendarse su empleo de forma universal[194]. Las complicaciones no hematológicas más frecuentes son gastrointestinales y las reacciones en los lugares de administración subcutánea, pero son transitorias y manejables[194,195]. Aunque la experiencia con la vía intravenosa es muy limitada, ésta podría contemplarse en casos de reacciones locales graves que no estén relacionadas con el uso de una técnica de administración inadecuada[194] o trombocitopenia grave. Los datos preliminares de eficacia y seguridad de una formulación oral de AZA son muy prometedores, por lo que esta vía podría ser muy útil en el futuro[196].

La AZA está autorizada en España y Europa para el tratamiento de pacientes con SMD de alto riesgo (IPSS intermedio-2 y alto) no candidatos a alo-TPH. En Estados Unidos está aprobada en cualquier subtipo de la FAB de SMD; los pacientes con anemia refractaria o anemia refractaria sideroblástica deben presentar neutropenia, trombocitopenia o requerir transfusiones[197].

6.4.1.2. Decitabina

En comparación con lo observado con AZA, diversos estudios en fases I-II con DEC a la dosis de 15 mg/m^2 en infusión intravenosa de 3 horas cada 8 horas durante 3 días cada 6 semanas han mostrado una tasa de respuesta hematológica global similar, mayor tasa de RC y mayor incidencia de fiebre neutropénica y mortalidad del tratamiento[198,199]. En los dos ensayos clínicos que han aleatorizado los pacientes a recibir ese esquema de dosis de DEC o el mejor tratamiento de soporte disponible, DEC produjo una mayor tasa de respuesta y menor riesgo de progresión a LMA, pero no prolongó la SG de forma significativa y aumentó la frecuencia de ingreso hospitalario por neutropenia febril[200,201]. El efecto adverso más frecuente de DEC fue la mielosupresión, con neutropenia y trombocitopenia en la inmensa mayoría de los casos, y la toxicidad extrahematológica fue muy infrecuente[200,201]. Otros esquemas alternativos de dosis que permiten el uso de DEC sin ingreso hospitalario (20 mg/m^2/día por vía endovenosa durante 5 días, 20 mg/m^2/día por vía subcutánea durante 5 días y 10 mg/m^2/día por vía endovenosa durante 10 días) presentan una eficacia similar a la del esquema clásico[202,203], y en un estudio retrospectivo fueron superiores en SG a la QT de tipo LMA (mediana de SG: 22 *vs.* 12 meses)[204].

Actualmente la DEC no está aprobada en Europa para el tratamiento de SMD por no haber demostrado un beneficio sustancial en SG. En Estados Unidos está autorizada en pacientes con SMD *de novo* y secundarios, tratados previamente o no con cualquier subtipo de la FAB y un IPSS de riesgo intermedio-1, intermedio-2 o alto.

Recomendaciones del GESMD sobre agentes hipometilantes en SMD de alto riesgo

1. La AZA es preferible a la DEC como agente hipometilante en el tratamiento de los SMD de alto riesgo. Esta preferencia se debe a: 1) haber demostrado un beneficio sustancial en SG; 2) presentar menor toxicidad hematológica; y 3) estar autorizada en España en esta indicación.
2. La AZA debe ser considerada como el tratamiento de primera línea en SMD de alto riesgo que no se consideren candidatos a tratamiento intensivo.
3. La AZA debe ser considerada como tratamiento de primera línea en SMD de alto riesgo que, siendo candidatos a tratamiento intensivo, no dispongan de donante apropiado para alo-TPH. En esta situación la selección del tratamiento inicial (AZA o QT de tipo LMA) debe ser individualizada y basarse en factores del paciente (edad y comorbilidad) y de la enfermedad (categoría de riesgo citogenético). En los pacientes de edad superior a 65 años, en aquéllos con comorbilidad y en los que presentan citogenética de alto riesgo es recomendable emplear AZA como primera opción. En los restantes casos, la elección es incierta.
4. El esquema de dosis de AZA recomendado es de 75 mg/m^2/día por vía subcutánea durante 7 días consecutivos cada 28 días. En los casos en que este esquema no sea factible, por alguna circunstancia del paciente o del centro, parece razonable emplear esquemas alternativos que evitan el fin de semana (AZA 5-2-2 o AZA 5).
5. El número mínimo de ciclos de AZA que se debe administrar en ausencia de progresión para valorar la eficacia es de 6 ciclos. En caso de respuesta a los 6 ciclos (mejoría hematológica, RP o RC) se recomienda administrar 6 ciclos adicionales. En los pacientes que mantienen o mejoran la respuesta a los 12 ciclos, es razonable mantener el tratamiento hasta progresión. No fue posible establecer una recomendación de consenso sobre la duración del tratamiento en pacientes con enfermedad estable.
6. En ausencia de complicaciones graves, el intervalo de tiempo recomendado entre ciclos de AZA es de 28 días, especialmente en los 3 primeros ciclos y en pacientes de muy alto riesgo. Retrasos de 1 a 2 semanas en el inicio del ciclo pueden ser razonables en casos de neutropenia o trombocitopenia graves y prolongadas claramente atribuibles a AZA.
7. La vía endovenosa podría emplearse, sin modificación de dosis, en vez de la subcutánea en casos de reacciones locales graves o trombocitopenia grave.
8. Se recomienda realizar hemograma de control semanal, o más frecuentemente si se considera indicado, durante los primeros 3 ciclos de AZA. En los ciclos siguientes este control puede realizarse cada 2-4 semanas, o con más frecuencia si se considera clínicamente indicado.
9. Aunque no hay datos que avalen su beneficio, el uso de antibióticos y antifúngicos profilácticos y de G-CSF podría considerarse en situaciones especiales, como en pacientes con comorbilidades que favorezcan el desarrollo de infecciones graves, que hayan presentado infecciones en ciclos previos y con neutropenia grave y prolongada.

6.4.2. Quimioterapia intensiva de tipo LMA

Con QT intensiva de tipo LMA la tasa de RC es del 50-60%; la incidencia de muerte precoz, del 20-25%; y la frecuencia de enfermedad refractaria, del 20-25%[180,205-208]. Los resultados a largo plazo dejan poco lugar al optimismo, con un riesgo de recaída (RR) muy elevado (RR: 70-80%), corta duración de la remisión (mediana: 8 meses) y de la SG (mediana: 12 meses) y escasa proporción de pacientes que sobreviven sin enfermedad (10-20%)[180,205-208]. El uso de nuevos fármacos y esquemas y el empleo de G-CSF no han mejorado la SG a largo plazo[180,205-210]. La probabilidad de SLE es remota en pacientes de más de 65 años, con comorbilidades o que presentan anormalidades citogenéticas desfavorables. Como se ha comentado previamente, la SG con QT fue significativamente inferior a la de una cohorte de pacientes similares tratados con DEC[204], y en un ensayo aleatorizado la mediana de SG fue 9 meses menor que con la AZA, aunque las diferencias no fueron significativas por el escaso número de pacientes candidatos a QT intensiva[183]. Además, los pacientes que reciben QT permanecen ingresados más del 50% de su tiempo, lo que implica muy probablemente menor calidad de vida que la alcanzada con agentes hipometilantes.

El beneficio del TPH autólogo en los pacientes en RC con QT intensiva es nulo y ha sido prácticamente abandonado. La experiencia del grupo cooperativo español PETHEMA y del grupo cooperativo francés con TPH autólogo muestra una incidencia de recaída muy elevada (75% en ambas) y escasa SLE (16% y 15% a los 4 años, respectivamente[208,211]). En los pacientes con citogenética de riesgo intermedio o desfavorable del IPSS, la recaída fue la norma, y la probabilidad de SLE, inferior al 10% a los 2 años[208]. De hecho, la duración de la RC con AZA como tratamiento de mantenimiento es probablemente mayor que la observada con el TPH autólogo[190].

El papel de la QT de tipo LMA antes del alo-TPH para reducir la enfermedad y mejorar sus resultados se contempla más adelante.

En la actualidad no existe evidencia suficiente que justifique recomendar el uso de bajas dosis de QT. De hecho, la AZA tiene más eficacia y menor toxicidad que citarabina a bajas dosis[183,188], el fármaco de esta categoría que más se ha empleado.

Recomendaciones del GESMD sobre QT intensiva de tipo LMA en SMD de alto riesgo

1. El uso de QT intensiva de tipo LMA puede ser apropiado como tratamiento de primera línea en pacientes con SMD de alto riesgo que, siendo candidatos a tratamiento intensivo, no dispongan de donante apropiado para alo-TPH y tengan una edad inferior a 65 años, no tengan comorbilidades graves y presenten una citogenética de riesgo favorable.
2. El empleo de QT intensiva de tipo LMA en pacientes candidatos a tratamiento intensivo sin donante apropiado para alo-TPH no es recomendable si la edad es superior a 65 años, tienen comorbilidades graves o presentan citogenética de riesgo desfavorable.
3. No hay evidencia para recomendar un esquema específico de QT de tipo LMA. Es deseable emplear esquemas con experiencia contrastada en SMD como FLAG-IDA (grupo GESMD), idarrubicina y citarabina (grupo PETHEMA) o ICE (grupo Cooperativo d'Estudi i Tractament de les Leucèmies Agudes i Mielodisplàsies [CETLAM]).
4. El TPH autólogo en pacientes en RC tras QT de tipo LMA no está indicado.
5. El uso de citarabina o de otros citostáticos a bajas dosis no está justificado.

6.4.3. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

El alo-TPH es la única modalidad con capacidad curativa demostrada en SMD. Con alo-TPH de hermano HLA-idéntico la SLE a los 3 años es del 40%[212]. Los factores que más influyen en sus resultados son la edad, el índice de comorbilidad, el estadio de la enfermedad (subtipo de la FAB o de la OMS o proporción de blastos al trasplante), el grupo de riesgo citogenético según el IPSS, la dependencia transfusional, la sobrecarga de hierro y el tiempo desde el diagnóstico al trasplante[70,212-218]. Así, los índices de comorbilidad de TPH de Sorror[70], IPSS[19] y WPSS[20] predicen adecuadamente la SLE a largo plazo de los pacientes.

Varias preguntas respecto al alo-TPH continúan sin tener una respuesta clara. Una de ellas, quizás la de mayor importancia, es el momento óptimo de proceder al trasplante. El Center for International Bone Marrow Transplant Research (CIBMTR), que emplea un modelo de análisis de decisión de tipo Markov, concluyó que la mayor ganancia de vida se lograba demorando el trasplante hasta la progresión en los pacientes con IPSS de riesgo bajo o intermedio-1, y trasplantando de entrada en los casos con IPSS de riesgo intermedio-2 o alto[181]. Sin embargo, este estudio no tuvo en cuenta la influencia en los resultados del trasplante de la edad, de la existencia de comorbilidad o de retrasar el TPH, ni definió claramente la progresión. Empleando un modelo de decisión más sofisticado el Gruppo Italiano di Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) ha confirmado el beneficio de trasplantar al inicio a los pacientes de mayor riesgo, pero ha sugerido que la demora puede ser perjudicial en pacientes con IPSS de riesgo intermedio-1 o WPSS de riesgo intermedio, especialmente cuanto menor sea su edad[219]. Aunque algunas series retrospectivas muestran mejores resultados con SP movilizada[220,221], probablemente por el efecto antitumoral de la enfermedad injerto contra huésped (EICH)[222], la fuente preferible de progenitores hematopoyéticos no ha sido determinada. El régimen ideal de acondicionamiento mieloablativo tampoco está establecido. Los regímenes más empleados en la actualidad asocian busulfán y ciclofosfamida o, más recientemente, busulfán y fludarabina, con el que se reduce la toxicidad y la MRT[223,224].

Otra cuestión no resuelta y de enorme trascendencia es la conveniencia o no de usar QT de tipo LMA antes del trasplante en pacientes con enfermedad avanzada (por ejemplo, ante un porcentaje medular de blastos > 10%) o citogenética desfavorable. Esta estrategia intervencionista se basa en los mejores resultados del TPH cuando se efectúa con la enfermedad en RC[225], pero simplemente podría ser una forma de seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de curación. Su inconveniente es que muchos pacientes pueden fallecer o deteriorarse de tal modo con la QT que el trasplante sea inviable. En este mismo contexto, en los últimos años se están empleando agentes hipometilantes como la AZA[191,226] y la DEC[227]. En principio, su menor toxicidad les confiere una clara ventaja sobre la QT de tipo LMA, pero en contrapartida ofrecen una menor tasa de RC. El número de pacientes tratados con esta estrategia es aún limitado y no permite extraer conclusiones definitivas. En el único estudio disponible que ha comparado ambas estrategias (AZA y QT) pretrasplante de forma retrospectiva, los resultados fueron similares, lo que favorecería el empleo de AZA por su menor toxicidad[226].

El alo-TPH de hermano HLA-idéntico con acondicionamiento convencional es aplicable en menos del 10% de los pacientes. El empleo de donantes no emparentados (DNE), tanto de MO y SP movilizada como de sangre de cordón umbilical (SCU) y de regímenes de acondicionamiento de menor intensidad y toxicidad, permite ampliar el beneficio del alo-TPH a un mayor número de pacientes.

Aunque la probabilidad de SLE del TPH de DNE adulto es algo inferior a la del TPH de hermano HLA-idéntico, cercana al 30% a 2 años en dos grandes series[228,229], los resultados han mejorado en los últimos años gracias a la mejor tipificación HLA y al mejor soporte[230]. Aparte del grado de compatibilidad HLA, las características con influencia pronóstica en esta modalidad de trasplante son muy similares a las del trasplante de hermano HLA-idéntico[228-230]. Los resultados preliminares con trasplante de SCU (TSCU) son similares, pero la experiencia es aún muy limitada[231,232]. Con familiares haploidénticos

no hay suficiente experiencia para avalar su uso fuera de ensayo clínico. Por lo anterior, se debe proceder a iniciar una búsqueda de DNE en los pacientes que no disponen de donante familiar apropiado.

El alo-TPH con AIR es especialmente atractivo en los SMD. Aunque la tasa de recaída es superior con AIR, esta modalidad tiene menor MRT, por lo que la SLE es similar a la del trasplante con acondicionamiento convencional, y ello a pesar de que, en muchas ocasiones, se ha realizado en pacientes que no se consideraban candidatos a recibir este último tipo de acondicionamiento por presentar edad avanzada o graves comorbilidades[225]. No existe experiencia del uso de TSCU con AIR en SMD para recomendarlo. Los datos de alo-TPH directo en aplasia tras un acondicionamiento secuencial que incluye QT de tipo LMA y un acondicionamiento de toxicidad reducida son muy preliminares para pronunciarse sobre su posible papel en los SMD[233].

Recomendaciones del GESMD sobre alo-TPH en SMD de alto riesgo

1. Todos los pacientes definidos en esta guía como de alto riesgo deben ser evaluados individualmente para definir si son candidatos a un tratamiento intensivo incluyendo alo-TPH. En la actualidad no es posible establecer unos criterios objetivos absolutos de edad y comorbilidad para considerar un paciente como elegible para alo-TPH.
2. El alo-TPH es el tratamiento de elección para pacientes definidos en esta guía como de alto riesgo y considerados candidatos al mismo.
3. En todos los candidatos a alo-TPH deberá realizarse tipaje HLA al diagnóstico. En caso de no disponer de donante familiar HLA-idéntico, se deberá iniciar de forma inmediata una búsqueda de DNE adulto y, simultáneamente, de unidades de SCU.
4. En los pacientes definidos como de alto riesgo en esta guía, el alo-TPH se deberá realizar tan pronto se localice un donante apropiado.
5. En los pacientes definidos en esta guía como de bajo riesgo pero pertenecientes al grupo IPSS de riesgo intermedio-1, WPSS de riesgo intermedio o IPSS-R de riesgo intermedio que sean candidatos a tratamiento intensivo, con edad inferior a 55 años, intensa dependencia transfusional, refractariedad a otros tratamientos o exceso de blastos, se podría contemplar el alo-TPH de entrada tras una evaluación individualizada. En los restantes pacientes candidatos a tratamiento intensivo, el trasplante se debería realizar únicamente a la progresión.
6. El uso de AZA o QT de tipo LMA para reducir enfermedad antes del alo-TPH puede considerarse una alternativa aceptable, aunque de eficacia no probada, en 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. El uso de AZA o QT de tipo LMA en este contexto debería realizarse en el ámbito de estudios cuidadosamente diseñados, no existiendo en la actualidad evidencia suficiente para inclinarse de forma preferente por el uso de AZA o QT de tipo LMA.
7. El uso de acondicionamiento mieloablativo estándar será considerado preferible en pacientes de edad inferior a 55 años y sin comorbilidades, especialmente si presentan una elevada proporción medular de blastos o citogenética adversa.
8. El uso de AIR es recomendable para pacientes de edad superior a 55 años o con comorbilidades.
9. Se considerará como donante apropiado para trasplante un 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 de alta resolución).
10. Se recomienda limitar la búsqueda de DNE y unidades de SCU a pacientes de menos de 65 años, ya que la experiencia por encima de esa edad es muy limitada. Entre 55 y 65 años se considera preferible un DNE adulto a una unidad de SCU.
11. El trasplante con donantes alternativos se deberá realizar en centros con experiencia y programa de investigación activo en ese campo.
12. Los pacientes candidatos a trasplante con dependencia transfusional y sobrecarga de hierro deberán recibir tratamiento quelante del hierro.

6.4.4. Lenalidomida

A diferencia de su empleo en SMD de bajo riesgo con deleción 5q, la experiencia con lenalidomida en SMD de alto riesgo es aún muy limitada. Los datos existentes sugieren que sería eficaz de forma temporal únicamente en algunos pacientes con deleción 5q aislada y cifra de plaquetas superior a 100×10^9/L[234].

Recomendaciones del GESMD sobre lenalidomida en SMD de alto riesgo

1. Se podría considerar el uso de lenalidomida en SMD de alto riesgo que presentasen deleción 5q aislada y únicamente en dos circunstancias: a) para reducir enfermedad antes del alo-TPH en pacientes que presenten una proporción medular de blastos superior al 10% y cifra de plaquetas superior a 100×10^9/L; y b) tras fracaso de AZA o de QT de tipo LMA.

6.4.5. Nuevos agentes y combinaciones

La información disponible sobre el uso de nuevos fármacos –como inhibidores de la desacetilación de histonas (vorinostat, ácido valproico), nuevos nucleósidos (clofarabina, sapacitabina), inhibidores de farnesiltransferasa (tipifarnib, lorafarnib), inhibidores de cinasas (ON-01910, ezatiostat, erlotinib), inhibidores de aminopeptidasas (tosedostat) y otros (siltuximab)– se limita a los resultados preliminares

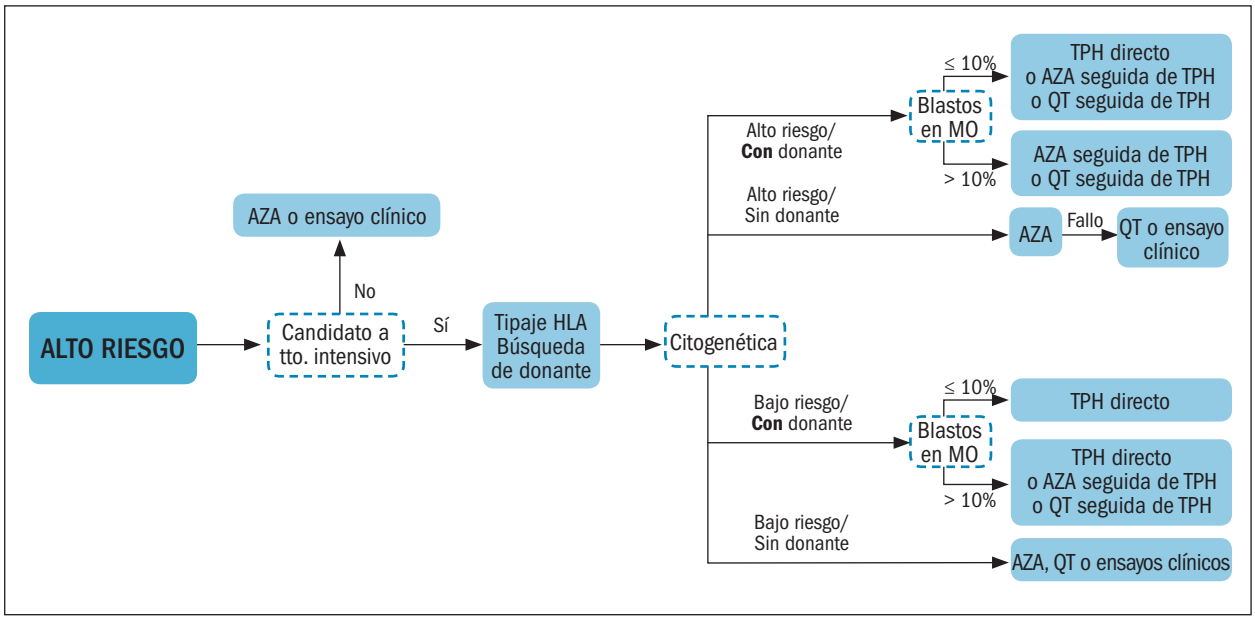

Figura 2. **Algoritmo de tratamiento para SMD de alto riesgo. Anomalías citogenéticas de alto riesgo: -7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas, dos anomalías, incluyendo -7/del(7q) y anomalías complejas (≥ 3 anomalías); de bajo riesgo: el resto. AZA: azacitidina; HLA: antígeno leucocitario humano; MO: médula ósea; QT: quimioterapia de tipo LMA; TIS: tratamiento inmunosupresor; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.**

de ensayos de fases I/II realizados en un número muy reducido de pacientes, por lo que es imposible establecer recomendaciones sobre su potencial eficacia. En muchos casos el empleo de estos agentes se está investigando en pacientes en que fracasa el tratamiento con agentes hipometilantes, situación de pronóstico infausto en la que el alo-TPH y los agentes investigacionales parecen superiores al tratamiento de soporte[235]. Del mismo modo, la información sobre el empleo de combinaciones de fármacos –en general de un agente hipometilante con otro que haya demostrado cierta actividad en SMD– es muy preliminar para poder hacer ninguna recomendación. Las dos combinaciones cuyo desarrollo clínico está más avanzado son AZA y lenalidomida –que parece aumentar de forma notable la tasa de RC[236,237]– y AZA y vorinostat –que acelera la obtención de respuesta hematológica[238,239]–.

6.4.6. Otros tratamientos y medidas

Las recomendaciones del GESMD sobre tratamiento de soporte transfusional y antibiótico, AEE, G-CSF, análogos de trombopoyetina, TIS y tratamiento quelante del hierro se discuten de forma pormenorizada en *la sección 4 ("Evaluación de la situación basal y tratamiento de soporte de los síndromes mielodisplásicos") y la sección 5 ("Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo")*.

6.5. Algoritmo terapéutico

De acuerdo con las recomendaciones anteriores, en la Figura 2 se muestra el algoritmo de tratamiento propuesto por el GESMD para los SMD de alto riesgo.

7. Leucemia mielomonocítica crónica

Blanca Xicoy[1], Esperanza Such[2], Lurdes Zamora[1], Mónica Ballesteros[3], Gloria Pérez-Rus[3], Santiago Bonanad[4], José Cervera[2], María Díez-Campelo[5], Lourdes Florensa[6], David Valcárcel[7], Guillermo Sanz[2]

[1] Hospital Germans Trias i Pujol-Institut Català d'Oncologia. Badalona (Barcelona). [2] Hospital Universitario La Fe. Valencia.
[3] Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. [4] Hospital Universitario de La Ribera. Alzira (Valencia). [5] Hospital Universitario de Salamanca.
[6] Hospital del Mar. Barcelona. [7] Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

7.1. Introducción

La LMMC es una enfermedad hematológica clonal con expresión morfológica y clínica heterogénea y que comparte aspectos característicos de los SMD y de las neoplasias mieloproliferativas (MP). Su clasificación ha sido siempre controvertida; originariamente fue considerada por la clasificación de la FAB como un SMD[5].

En 1994, la FAB distinguió dos subtipos de LMMC en base a la cifra de leucocitos en SP: el subtipo mielodisplásico (MD), con una cifra de leucocitos ≤ 13 × 10^9/L, y el subtipo MP, con una cifra de leucocitos > 13 × 10^9/L. Aproximadamente, cada uno de estos subgrupos representaría en torno al 50% de los casos de LMMC[240]. El significado pronóstico de esta distinción fue muy controvertido en aquel momento[241-244] y todavía hoy existe duda acerca de si ambas variedades representan entidades clínico-biológicas diferentes o si son estadios distintos de expresión de una misma entidad[245].

En el año 2001 la clasificación de la OMS incluyó la LMMC dentro de un nuevo grupo denominado "enfermedades MD/MP"[246]. Además, se diferenciaron dos subtipos, LMMC-1 y LMMC-2, en función de los blastos en SP (< 5% o ≥ 5%, respectivamente) y en MO (< 10% y ≥ 10%, respectivamente).

La revisión de la clasificación de la OMS de 2008 denominó a este grupo de enfermedades "neoplasias MD/MP" y, en la LMMC, incluyó una nueva modificación: los pacientes con LMMC que presentaban reordenamientos de los genes receptores de factores de crecimiento (*PDGFRA, PDGFRB* y *FGFR1*) pasaban a formar parte de un nuevo grupo independiente denominado "neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia asociadas a reordenamientos en los genes *PDGFRA, PDGFRB* y *FGFR1*".

7.2. Patogenia

La LMMC tiene una génesis común a la de otras enfermedades de carácter clonal, con poca frecuencia de alteraciones cromosómicas (en torno al 27% en la serie del RESMD[247]) y un mayor número de mutaciones genéticas (*TET-2, ASXL1, CBL, IDH, NRAS, KRAS, RUNX1, UTX, EZH2, DNMT3, JAK2*…), cuya implicación en la patogenia y el pronóstico es aún controvertida[248-257].

7.3. Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El estudio citomorfológico de la SP y la MO, complementado con el estudio citogenético, constituye la herramienta básica para el diagnóstico de LMMC, ya que no existe ningún marcador biológico que defina esta entidad. Los criterios actuales de la OMS para el diagnóstico de LMMC incluyen la presencia de monocitosis persistente > 1 × 10^9/L, ausencia de cromosoma Filadelfia y del reordenamiento *BCR-ABL*, ausencia de reordenamientos de los genes *PDGFRA* y *PDGFRB* (deben descartarse en casos de eosinofilia), cifra de blastos y promonocitos < 20% en SP y MO, y presencia de displasia en una o más líneas mieloides. En ausencia de displasia se requiere la presencia de una alteración clonal adquirida citogenética y/o molecular, o la persistencia de la monocitosis durante más de 3 meses, excluidas otras causas de monocitosis[258] (Figura 3).

Pueden existir alteraciones citogenéticas no específicas (+8, –7/del(7q)…)[40,41,247,254,259-263] y suele haber alteraciones moleculares. El estudio inmunofenotípico puede ser de ayuda en el proceso diagnóstico, dada la característica expresión de CD56 en los monocitos[264,265].

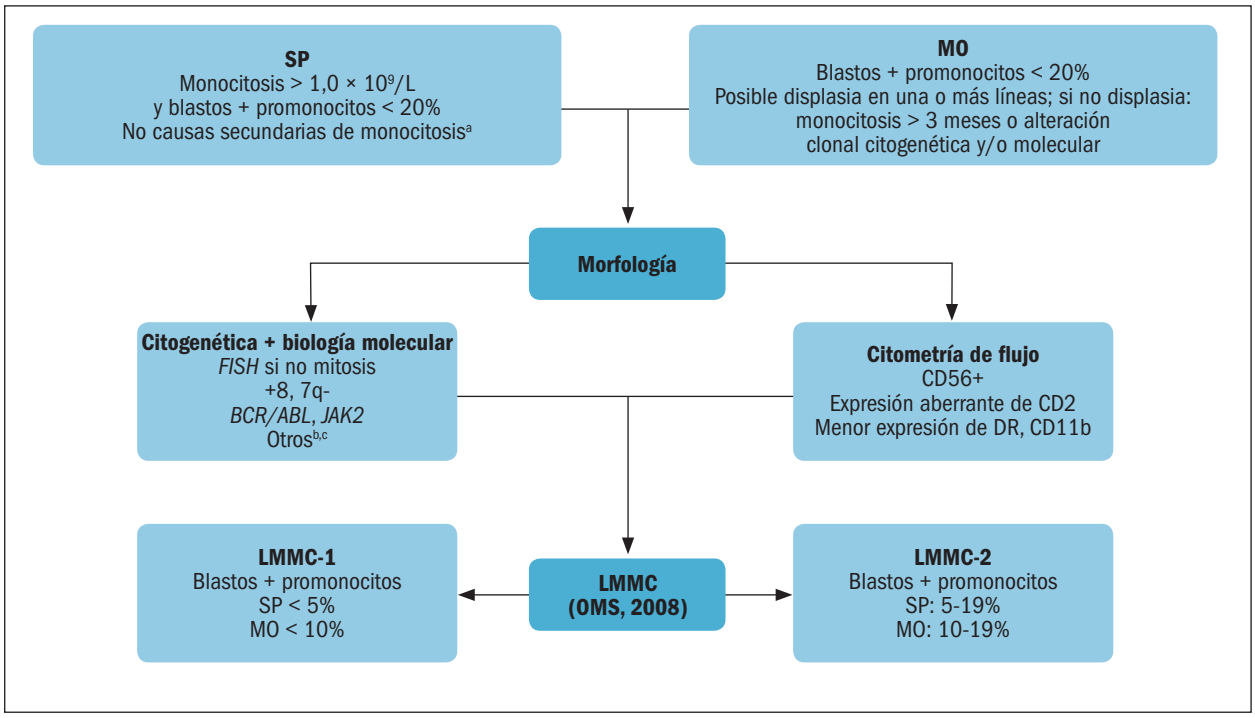

Figura 3. **Proceso diagnóstico de la LMMC.** MO: médula ósea; SP: sangre periférica. [a] Diagnóstico diferencial: ver apartado "Diagnóstico diferencial" y Tabla 18. [b] Si eosinofilia, descartar reordenamientos de *PDGFRA* y *PDGFRB*. [c] Investigacional: *RUNX1*, *RAS*, *TET2*, *CBL*, *ASXL1*. **OMS de 2008:** presencia de monocitosis persistente > 1 × 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 3 meses, excluidas otras causas de monocitosis. **FAB:** variante mielodisplásica: leucocitos ≤ 13 × 10⁹/L; variante mieloproliferativa: leucocitos > 13 × 10⁹/L.

Teniendo en cuenta la gran variedad de síndromes MP morfológicamente limítrofes, el diagnóstico diferencial continúa siendo complejo (Tabla 18). La distinción entre LMMC y leucemia mieloide crónica se basa en la citogenética y la biología molecular, por la ausencia del cromosoma Filadelfia y del reordenamiento *BCR/ABL*. Más difícil es el diagnóstico diferencial con la leucemia mieloide crónica atípica (LMCa), una entidad poco definida y que se diferencia morfológicamente de la variedad MP de la LMMC por la presencia de un mayor porcentaje de precursores mieloides inmaduros y menor de monocitos en SP y rasgos displásicos más acusados[240]. A pesar de ello, un número no despreciable de LMCa cumpliría los criterios diagnósticos de LMMC. Algunos estudios han comparado las anomalías genéticas y biológicas en las variantes MD y MP de la LMMC y la LMCa, pero no se han evidenciado diferencias significativas en las características ni en la incidencia de las anomalías citogenéticas, las mutaciones de oncogenes o los patrones de crecimiento de colonias *in vitro*[241,266].

Para el diagnóstico de LMMC se debe descartar la monocitosis que puede presentarse en la recuperación de la neutropenia, en infecciones crónicas, como la tuberculosis, brucelosis y endocarditis, y en enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. También puede existir monocitosis en parasitosis con abundantes fenómenos de macrofagia, como el paludismo y la leishmaniasis. No es infrecuente su presencia en diversas neoplasias; entre las hematológicas deben destacarse el linfoma de Hodgkin y las leucemias agudas y crónicas con componente monocítico[267].

7.4. Clínica

La LMMC tiene mucha variabilidad clínica, abarcando desde pacientes asintomáticos hasta pacientes con clínica florida con necesidad de tratamiento. La clínica suele ser consecuencia de las citopenias en la variante MD, y de la leucocitosis y afección extramedular en la variante MP. El curso clínico de la LMMC puede permanecer estable durante muchos años, sin necesitar ningún tratamiento al margen del de soporte. Por el contrario, hay pacientes con enfermedad rápidamente progresiva desde el diagnóstico o durante la evolución. La progresión suele manifestarse por el aumento de los leucocitos y del tamaño del bazo en la variante MP y por una intensificación de las citopenias en la variante MD[268]. Se ha asociado con neoplasias linfoides diferenciadas y con enfermedades o

Tabla 18. Causas de monocitosis y **diagnóstico diferencial** de neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas

No neoplásicas	· Procesos hematológicos primarios: neutropenia cíclica, agranulocitosis congénita · Fase de recuperación de la neutropenia · Infecciones crónicas: tuberculosis, endocarditis bacteriana subaguda, infecciones fúngicas, brucellosis, Kala-Azar, tripanosomiasis · Infecciones víricas: citomegalovirus, virus de la varicela-zóster · Enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis, colitis ulcerosa, sarcoidosis · Miscelánea: postesplenectomía; administración de glucocorticoides
Neoplásicas	Estómago, ovario, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin LMA con componente monocítico Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas*

* Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas		
Subtipo de la OMS	**SP**	**MO**
LMMC-1	Monocitos > 1×10^9/L Blastos < 5%	Blastos < 10%, *BCR/ABL* negativo, *PDGFRA* y *PDGFRB* negativo
LMMC-2	Monocitos > 1×10^9/L Blastos: 5-19%	Blastos: 10-19%, *BCR/ABL* negativo, *PDGFRA* y *PDGFRB* negativo
LMCa *BCR/ABL* negativo	Leucocitos ≥ 13×10^9/L Blastos < 20%	*BCR/ABL* negativo, *PDGFRA* y *PDGFRB* negativo, precursores neutrófilos ≥ 10%, basófilos < 2%, monocitos < 10%
LMMC juvenil	Monocitos > 1×10^9/L Blastos < 20%	Blastos < 20%, *BCR/ABL* negativo
Inclasificables	Leucocitos ≥ 13×10^9/L o plaquetas ≥ 450×10^9/L o blastos < 20%	Morfologías de SMD, blastos < 20%, *BCR/ABL* negativo, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, del(5q), t(3;3)(q21;q26), inv(3)(q21q26) negativo

LMA: leucemia mieloblástica aguda; LMCa: leucemia mieloide crónica atípica; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; MO: médula ósea; SP: sangre periférica

manifestaciones autoinmunes, con una mortalidad mayor en presencia de éstas[269].

7.5. Pronóstico de la LMMC

El pronóstico de la LMMC es variable según las series, con una mediana de supervivencia de 18-24 meses[245-247,259,261,262,270] y una frecuencia de transformación a LMA (habitualmente subtipos M4 y M5 de la FAB) de entre el 10-20% a 2 años y el 20-40% a 5 años[246,247,261,262,271]. La cifra medular de blastos, Hb, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, LDH, anomalías citogenéticas y dependencia transfusional son los factores pronósticos con mayor influencia en la evolución[38,247,261,262,270-275].

Dado que los pacientes con cifra de leucocitos > 12×10^9/L fueron excluidos del IPSS desarrollado para los SMD, se cuestiona la validez de este índice en el ámbito de la LMMC, especialmente en la variante MP. En la LMMC el IPSS no parece identificar subgrupos con riesgo diferente[262]. Por ello, se han desarrollado varios sistemas pronósticos específicos para la LMMC, tanto MD como MP[261,262,270,271,273], capaces de predecir la supervivencia pero no el riesgo de transformación leucémica. El GESMD (Such *et al.*, datos no publicados) ha desarrollado un nuevo índice pronóstico denominado CMML Prognostic Scoring System (CPSS) que incluye la clasificación de la FAB, la clasificación de la OMS de 2001, la dependencia transfusional al diagnóstico y las anomalías citogenéticas según el índice citogenético desarrollado por el mismo grupo[247] y es capaz de reconocer 4 grupos de riesgo (bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto) para supervivencia y evolución a LMA (Tabla 19). El CPSS ha sido validado en una serie independiente y ha demostrado mayor poder predictivo que otros índices (Such *et al.*, datos no publicados).

Recomendaciones del GESMD para la estratificación pronóstica de LMMC

1. El GESMD recomienda emplear el índice pronóstico CPSS para establecer el pronóstico y seleccionar el tratamiento en el paciente individual pero adaptándolo a los conocimientos científicos actuales.
2. En los pacientes con LMMC se pueden establecer dos grupos de riesgo según el CPSS:
   a) Pacientes de bajo riesgo (CPSS bajo e intermedio-1)
   b) Pacientes de alto riesgo (CPSS intermedio-2 y alto)

7.6. Tratamiento

La escasa información disponible complica notablemente la evaluación de las diferentes alternativas de tratamien-

to para la LMMC. Por un lado, los pacientes con LMMC casi siempre han sido incluidos en series de pacientes con SMD, en las que no se ha realizado un análisis específico de los resultados en aquella entidad, y su número ha sido muy limitado. Además, al no disponerse de unos criterios de respuesta específicos, la eficacia de los nuevos agentes sigue siendo evaluada mediante los criterios de respuesta para SMD del IWG[119], lo cual podría no ser del todo apropiado.

7.6.1. Definición de pacientes con LMMC de alto riesgo

Por los motivos que se han detallado en el apartado previo, consideramos como de alto riesgo a aquellos pacientes que pertenecen a los grupos de riesgo intermedio-2 y alto según el índice pronóstico CPSS (E. Such *et al.*, datos no publicados), cuya esperanza de vida es inferior a 24 meses. Probablemente, como ocurre en los SMD, habrá pacientes del grupo de riesgo intermedio-1 del CPSS que presenten una supervivencia más corta de la esperada, pero en la actualidad no es posible definirlos con precisión.

7.6.2. Definición de pacientes con LMMC subsidiarios de recibir tratamiento

Los pacientes con LMMC en que parece razonable iniciar tratamiento activo son los que presentan anemia sintomática, neutropenia (PMN < $0{,}5 \times 10^9$/L) o trombocitopenia grave (plaquetas < 30×10^9/L), leucocitosis intensa (leucocitos > 50×10^9/L), esplenomegalia sintomática, otra afectación extrahematológica (por ejemplo, infiltración cutánea) o los considerados de alto riesgo según la definición previa.

7.6.3. Objetivo del tratamiento

Como en los SMD, parece aconsejable que el objetivo del tratamiento se adapte al riesgo individual, con intención paliativa en LMMC de bajo riesgo, y curativa en LMMC de alto riesgo.

7.6.4. Opciones terapéuticas disponibles

7.6.4.1. Quimioterapia

Aunque la QT no parece ser curativa en una proporción sustancial de los pacientes ni ha demostrado alterar la historia natural de la enfermedad, sí podría controlar de forma temporal la esplenomegalia y la hiperleucocitosis. Así, la QT a bajas dosis con fármacos como la hidroxiurea[276], el etopósido oral[276-278] o la citarabina[279] ha sido muy utilizada en el tratamiento de la LMMC. En un estudio aleatorizado, la hidroxiurea fue superior al etopósido oral en términos de respuesta (60% *vs.* 36%), tiempo a respuesta (1,2 *vs.* 3,5 meses) y supervivencia (20 *vs.* 9 meses)[276]. Por otro lado, los resultados con citarabina a dosis bajas en LMMC son inciertos, por no haberse analizado su papel de forma específica[280] y porque el número de pacientes en muchas series ha sido muy escaso[279,281]. Por lo anterior, la hidroxiurea debe considerarse el fármaco de elección si se emplea QT a bajas dosis.

Aunque inicialmente se postuló que la asociación de topotecán, un inhibidor de topoisomerasa I, y citarabina a dosis altas podría ser el esquema de QT intensiva de tipo LMA de elección en la LMMC, la mediana de supervivencia con este esquema es inferior al año[282] y no parece mejor que la alcanzada con otros esquemas más clásicos[283]. En la actualidad se están evaluando otros inhibidores de topoisomerasa, como la 9-nitro-camptotecina y AR-67[284,285].

Tabla 19. CPSS[a]

Puntuación	0 puntos	1 punto	2 puntos
Categorías de la OMS	LMMC-1	LMMC-2	
Categorías de la FAB	LMMC-MD	LMMC-MP	
Dependencia transfusional	No	Sí	
Categoría citogenética*	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
*** Categoría citogenética (GESMD)[b]**			
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*

CPSS: CMML Prognostic Scoring System; FAB: French-American-British Co-operative Leukaemia Group; GESMD: Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; MD: variante mielodisplásica; MP: variante mieloproliferativa; OMS: Organización Mundial de la Salud

Fuente: [a] E. Such et al., *datos no publicados. [b] E. Such* et al.[247]

7.6.4.2. Agentes hipometilantes

En la LMMC también se ha demostrado la existencia de metilación aberrante de algunos genes –entre otros, del *p15*[286]– y existe evidencia creciente de la eficacia de agentes hipometilantes como la AZA y la DEC. La tasa de respuestas alcanzada con ellos en LMMC no parece diferente de la observada en SMD de alto riesgo, tanto en el reducido número de pacientes con LMMC inclui-

dos en los ensayos clínicos aleatorizados de fase III que llevaron a su aprobación en diferentes grupos de pacientes con LMMC[175,183,200] como en estudios más amplios poscomercialización[202,255,287-294]. En la serie más amplia disponible, que incluyó 79 pacientes de 3 grupos, la tasa de respuesta global fue del 43%; la SG, de 21 meses; y fueron factores de mal pronóstico para la supervivencia la proporción medular de blastos > 10% y la presencia de rasgos MP (leucocitosis y/o esplenomegalia)[295]. Por otro lado, existe ya cierta evidencia de que la duplicación de la cifra de plaquetas tras el primer ciclo de AZA predice una respuesta favorable[296]. Los pacientes que responden a AZA presentan mejor supervivencia que los no respondedores[255,292,295].

7.6.4.3. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

El alo-TPH es la única opción con capacidad curativa demostrada, con una tasa de SLP a largo plazo del 18% al 40% y una tasa de recaída del 27% al 48%[297-305]. El desarrollo de EICH se parece asociar a mayor supervivencia[297,306]. Otras variables que parecen presentar influencia en los resultados del trasplante son la edad, la comorbilidad, la citogenética y el grado de anemia al trasplante[303,304]. Los resultados en pacientes trasplantados después de progresar a LMA son inferiores a los de pacientes que reciben antes el TPH[297]. Como en los SMD, no se conoce el momento óptimo de realizar el trasplante, la necesidad y mejor opción para reducir enfermedad antes del TPH, ni la fuente de progenitores hematopoyéticos y el régimen ideales. Aunque los datos preliminares son alentadores, todavía no se puede establecer de forma fidedigna el papel del AIR o del TPH de DNE.

7.6.4.4. Nuevos agentes y combinaciones

Los inhibidores de farnesiltransferasa, como el lonafarnib, tienen actividad en la LMMC pero presentan una importante toxicidad gastrointestinal[307]. Los inhibidores de la desacetilación de histonas tienen modesta actividad y una toxicidad no despreciable[308,309]. Recientemente se han publicado unos resultados preliminares prometedores con el esquema TADA, que combina talidomida, trióxido de arsénico, dexametasona y ácido ascórbico[310].

7.6.4.5. Otros tratamientos y medidas

En pacientes con anemia sintomática, el tratamiento de elección son las transfusiones de CH[255]. Aunque no existen datos específicos que demuestren su eficacia, se podría considerar el uso de AEE, empleando los mismos criterios que se utilizan para SMD (*ver la sección 4, "Evaluación de la situación basal y tratamiento de soporte de los síndromes mielodisplásicos" de esta guía*), en pacientes con variante MD y anemia sintomática[106,107,311].

Recomendaciones del GESMD sobre el tratamiento de la LMMC

1. El algoritmo terapéutico de la LMMC está por definir. En la medida de lo posible los pacientes deben ser incluidos en ensayos clínicos.
2. Los AEE podrían usarse en pacientes con variante MD de la LMMC y anemia sintomática con los mismos criterios que se utilizan para su empleo en SMD.
3. Los pacientes con síntomas derivados de la afección extramedular y/o carga tumoral elevada podrían recibir hidroxiurea.
4. El alo-TPH es de elección en pacientes de alto riesgo candidatos a tratamiento intensivo y con donante disponible.
5. El uso antes del alo-TPH de agentes hipometilantes o QT de tipo LMA parece razonable en pacientes con elevada carga tumoral (por ejemplo, porcentaje medular de blastos > 10%) y alteraciones citogenéticas desfavorables.
6. El empleo de fármacos hipometilantes, especialmente la AZA, parece una opción razonable en pacientes con LMMC de alto riesgo que carecen de donante o no son candidatos a alo-TPH.

7.6.5. Propuesta de algoritmo terapéutico de la LMMC

De acuerdo con las recomendaciones anteriores, en la Figura 4 se muestra el algoritmo de tratamiento propuesto por el GESMD para la LMMC.

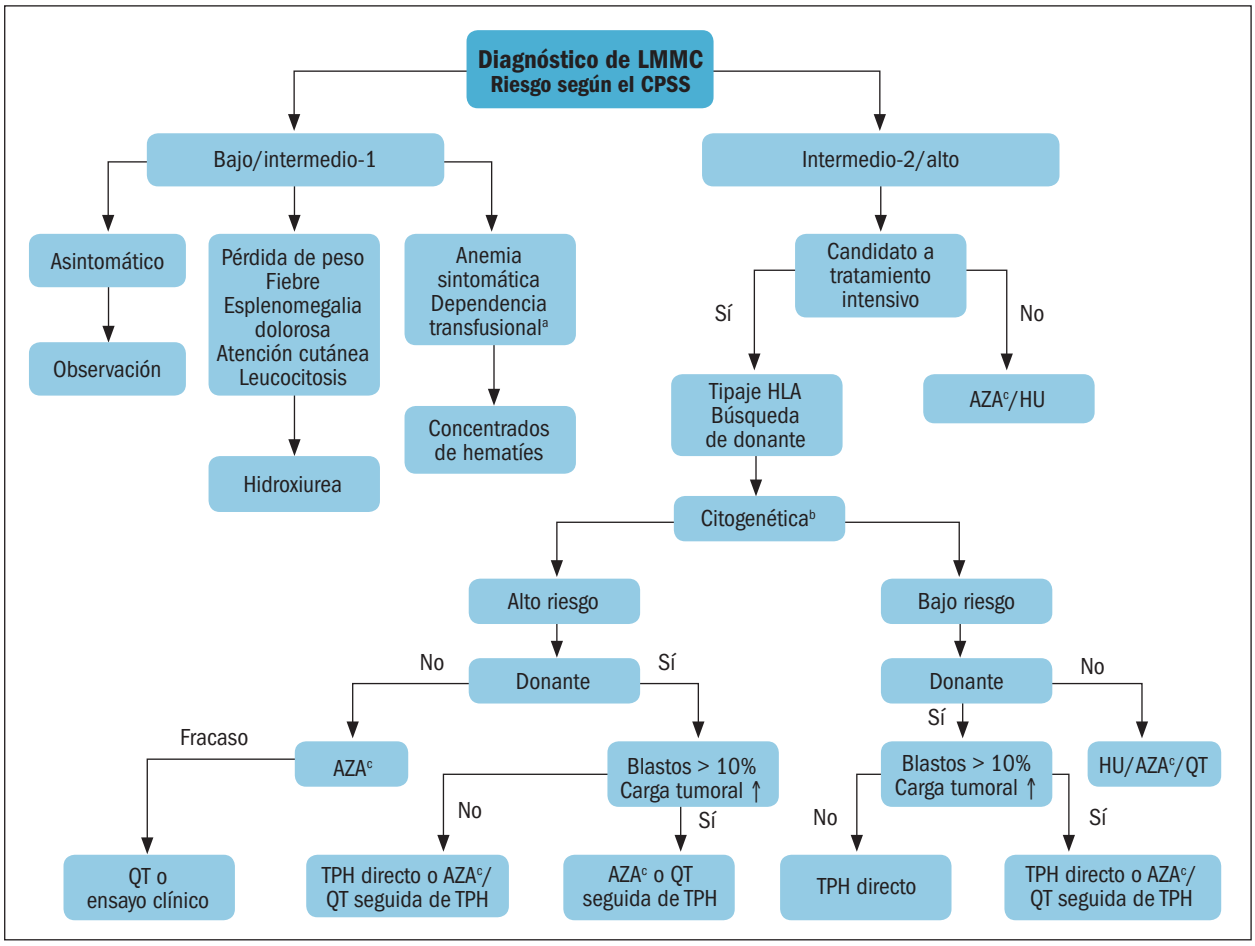

Figura 4. **Propuesta de algoritmo terapéutico de la LMMC. AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis; AZA: azacitidina; CPSS: CMML prognostic scoring system; HU: hidroxiurea; QT: quimioterapia convencional; TPH: trasplante de precursores hemopoyéticos. [a] Se podría considerar la utilización de AEE, aunque no hay datos sobre su eficacia. [b] Clasificación citogenética de la LMMC (Such *et al.*, Haematologica 2011). [c] Indicación de AZA: LMMC con el 10-29% de blastos no proliferativa. Utilizar la vía compasiva para casos fuera de indicación (valorar el uso de AZA en LMMC-1 de alto riesgo y LMMC-MP de alto riesgo-previo tratamiento con HU para reducir la leucocitosis).**

Bibliografía

1. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2009; 361 (19): 1872-85.
2. Germing U, Strupp C, Kundgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, et al. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. Haematologica 2004; 89 (8): 905-10.
3. Goldberg SL, Chen E, Corral M, Guo A, Mody-Patel N, Pecora AL, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. J Clin Oncol 2010; 28 (17): 2847-52.
4. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Zipperer E, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. Haematologica 2011; 96 (3): 441-9.
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982; 51 (2): 189-99.
6. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002; 100 (7): 2292-302.
7. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2003; 120 (2): 187-200.
8. Ramos F, Fernández-Ferrero S, Suárez D, Barbon M, Rodríguez JA, Gil S, et al. Myelodysplastic syndrome: a search for minimal diagnostic criteria. Leuk Res 1999; 23 (3): 283-90.
9. Valent P, Horny HP, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. Leuk Res 2007; 31 (6): 727-36.
10. van de Loosdrecht AA, Alhan C, Bene MC, Della Porta MG, Drager AM, Feuillard J, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from the first European LeukemiaNet working conference on flow cytometry in myelodysplastic syndromes. Haematologica 2009; 94 (8): 1124-34.
11. National Cancer Institute (2011). Mielodysplastic symdromes (PDQ) – Health Professional Version 2. Available online: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf
12. Vardiman JW, Brunning RD, Arber DA, Le Beau MM, Porwit A, Tefferi A, Bloodfield CD, Thiele J (2008a). Introduction and overview of the classification of the myeloid neoplasms. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. p. 18-30. IARC, Lyon.
13. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, Bain BJ, Baumann I, Brunning R, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. Haematologica 2008; 93 (11): 1712-7.
14. van de Loosdrecht AA, Westers TM, Westra AH, Drager AM, van der Velden VH, Ossenkoppele GJ. Identification of distinct prognostic subgroups in low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes by flow cytometry. Blood 2008; 111 (3): 1067-77.
15. Westers TM, Ireland R, Kern W, Alhan C, Balleisen JS, Bettelheim P, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. Leukemia 2012. doi: 10.1038/leu.2012.30. [Epub ahead of print]
16. 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.
17. Sanz GF, Sanz MA, Greenberg PL. Prognostic factors and scoring systems in myelodysplastic syndromes. Haematologica 1998; 83 (4): 358-68.
18. Cazzola M. Risk assessment in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Haematologica 2011; 96: 349-52.
19. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997; 89 (6): 2079-88.
20. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2007; 25 (23): 3503-10.
21. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, Canizo MC, Torrabadella M, García S, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. Blood 1989; 74 (1): 395-408.
22. Morel P, Hebbar M, Lai JL, et al. Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. Leukemia 1993; 7 (9): 1315-23.
23. Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Tuechler H, et al. Coalesced multicentric analysis of 2,351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system. J Clion Oncol 2011; 29 (15): 1963-70.
24. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. J Clin Oncol 2005; 23 (30): 7594-603.
25. Germing U, Strupp C, Kuendgen A, Isa S, Knipp S, Hildebrandt B, et al. Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. Haematologica 2006; 91 (12): 1596-604.
26. Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes – coping with ineffective hematopoiesis. N Engl J Med 2005; 352 (6): 536-8.

27. Sanz G, Nomdedeu B, Such E, Bernal T, Belkaid M, Ardanaz MT, et al. Independent impact of iron overload and transfusion dependency on survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2008; 112 (11): 640.
28. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, Van Lint MT, Falda M, Onida F, et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). Blood 2008; 112 (3): 895-902.
29. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). Haematologica 2011; 96: 1433-40.
30. Assemisen AM, Giagounidis A. If it ain't broke, don't fix it! Haematologica 2011; 96: e44.
31. Lambertenghi-Deliliers G, Orazi A, Luksch R, et al. Myelodysplastic syndrome with increased marrow fibrosis: a distinct clinico-pathological entity. Br J Haematol 1991; 78: 161-6.
32. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, Travaglino E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2009; 27 (5): 754-62.
33. Buesche G, Teoman H, Wilczak W, Ganser A, Hecker H, Wilkens L, et al. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia 2008; 22 (2): 313-22.
34. Kantarjian H, Giles F, List A, Lyons R, Sekeres MA, Pierce S, et al. The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes. Cancer 2007; 109 (9): 1705-14.
35. Kao JM, McMillan A, Greenberg PL. International MDS risk analysis workshop (IMRAW)/IPSS reanalyzed: impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes. Am J Hematol 2008; 83 (10): 765-70.
36. González-Porras JR, Cordoba I, Such E, Nomdedeu B, Vallespi T, Carbonell F, et al. Prognostic impact of severe thrombocytopenia in low-risk myelodysplastic syndrome. Cancer 2011; 117 (24): 5529-37.
37. Neukirchen J, Blum S, Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Haas R, et al. Platelet counts and haemorrhagic diathesis in patients with myelodysplastic syndromes. Eur J Haematol 2009; 83 (5): 477-82.
38. Aul C, Gattermann N, Heyll A, Germing U, Derigs G, Schneider W. Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. Leukemia 1992; 6 (1): 52-9.
39. Córdoba I, González-Porras JR, Such E, Nomdedeu B, Luno E, de Paz R, et al. The degree of neutropenia has a prognostic impact in low risk myelodysplastic syndrome. Leuk Res 2012; 36 (3): 287-92.
40. Sole F, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, Calasanz MJ, Luno E, et al. Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes. Grupo Cooperativo Espanol de Citogenética Hematológica. Br J Haematol 2000; 108 (2): 346-56.
41. Sole F, Luno E, Sanzo C, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. Haematologica 2005; 90 (9): 1168-78.
42. Bernasconi P, Klersy C, Boni M, et al. World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with de novo primary myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2007; 137: 193-205.
43. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Hildebrandt B, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. Blood 2007; 110 (13): 4385-95.
44. Schanz J, Tuchler H, Sole F, Mallo M, Luno E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. J Clin Oncol 2012; 30 (8): 820-9.
45. Cervera J, Solé F, Haase D, Luño E, Such E, Nomdedeu B, et al. Prognostic impact on survival of an unsuccessful conventional cytogenetic study in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). Leuk Res 2011; 35 (Suppl. 1): Abstr 30.
46. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2011; 364: 2496-506.
47. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, Sato Y, Sato-Otsubo A, Kon A, Nagasaki M, Chalkidis G, Suzuki Y, Shiosaka M, Kawahata R, Yamaguchi T, Otsu M, Obara N, Sakata-Yanagimoto M, Ishiyama K, Mori H, Nolte F, Hofmann WK, Miyawaki S, Sugano S, Haferlach C, Koeffler HP, Shih LY, Haferlach T, Chiba S, Nakauchi H, Miyano S, Ogawa S. Frequent pathway mutations of splicing machineery in myelodysplasia. Nature 2011; 478 (7367): 64-9.
48. Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultwood J, et al. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. N Engl J Med 2011; 365: 1384-95.
49. Walter MJ, Ding L, Shen D, et al. Recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia 2011; 25: 1153-8.
50. Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, Kuendgen A, et al. The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. Haematologica 2009; 94: 729-32.
51. Naqvi K, García-Manero G, Sardesai S, et al. Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome: development of a prognostic model. J Clin Oncol 2011; 29 (16): 2240-6.
52. Pfeilstöcker M, Tüchler H, Schönmetzler A, et al. Time changes in predictive power of established and recently proposed clinical, cytogenetic and comorbidity scores for myelodysplastic syndromes. Leuk Res 2012; 36: 132-9.
53. Balducci L, Beghe C. The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2000; 35 (3): 147-54.
54. Reuben DB, Rubenstein LV, Hirsch SH, Hays RD. Value of functional status as a predictor of mortality: results of a prospective study. Am J Med 1992; 93 (6): 663-9.
55. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. Oncologist 2000; 5 (3): 224-37.
56. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. J Clin Oncol 2007; 25 (14): 1824-31.
57. Hurria A. Geriatric assessment in oncology practice. J Am Geriatr Soc 2009; 57 (Suppl. 2): S246-S249.

58. Maas HA, Janssen-Heijnen ML, Olde Rikkert MG, Machteld Wymenga AN. Comprehensive geriatric assessment and its clinical impact in oncology. Eur J Cancer 2007; 43 (15): 2161-9.
59. Pal SK, Katheria V, Hurria A. Evaluating the older patient with cancer: understanding frailty and the geriatric assessment. CA Cancer J Clin 2010; 60 (2): 120-32.
60. López Arrieta JM, de Paz R, Altès A, del Cañizo C. Myelodysplastic syndrome in the elderly: comprehensive geriatric assessment and therapeutic recommendations. Med Clin (Barc) 2012; 138 (3): 119.e1-9. [Epub 2011 Oct 26]
61. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. N Engl J Med 1995; 332 (9): 556-61.
62. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2000; 55 (4): M221-31.
63. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. J Nutr Health Aging 2009; 13 (10): 881-9.
64. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. J Am Geriatr Soc 1975; 23 (10): 433-41.
65. Lyness JM, Noel TK, Cox C, King DA, Conwell Y, Caine ED. Screening for depression in elderly primary care patients. A comparison of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale and the Geriatric Depression Scale. Arch Intern Med 1997; 157 (4): 449-54.
66. St John PD, Montgomery P. Does a single-item measure of depression predict mortality?. Can Fam Physician 2009; 55 (6): e1-e5.
67. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study. J Clin Oncol 2002; 20: 494-502.
68. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. Journal of Chronic Diseases 1987; 40 (5): 373-83.
69. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood 2005; 106 (8): 2912-9.
70. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney DG, et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol 2007; 25 (27): 4246-54.
71. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. JAMA 2006; 295 (7): 801-8.
72. Ramos F, Pedro C, de Paz R, Insunza A, Tormo M, Díez-Campelo M, Xicoy B, Salido E, Sánchez del Real J, Arenillas L, Florensa L, Solé F, Sanz GF. Prognostic impact of performance status and comorbidity on the overall survival of patients with myelodysplastic syndromes: A prospective evaluation. Leuk Res 2011; 35 (Suppl. 1): Abstract 315. p. S126.
73. Breccia M, Federico V, Loglisci G, Salaroli A, Serrao A, Alimena G. Evaluation of overall survival according to myelodysplastic syndrome-specific comorbidity index in a large series of myelodysplastic syndromes. Haematologica 2011; 96 (10): e41-2.
74. Hellström-Lindberg E, Malcovati L. Supportive care, growth factors, and new therapies in myelodysplastic syndromes. Blood Rev 2008; 22 (2): 75-91.
75. Oliva EN, Dimitrov BD, Benedetto F, D'Angelo A, Nobile F. Hemoglobin level threshold for cardiac remodeling and quality of life in myelodysplastic syndrome. Leuk Res 2005; 29 (10): 1217-9.
76. Goldberg SL, Mody-Patel N, Warnock N. Prevalence of cardiac disease among US medicare population with myelodysplastic syndromes. Leuk Res 2007; 31 (Suppl. 1): 117 (abstract).
77. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 3ª. ed. 2006.
78. American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy. Anesthesiology 1996; 84: 732-47.
79. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, Boulton F, Bruce M, Cohen H, Duguid J, Knowles SM, Poole G, Williamson LM; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. Br J Haematol 2001; 113 (1): 24-31.
80. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. Br J Haematol 1998; 103 (4): 1070-4.
81. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, Hemery F, Lepage E, Quarre MC, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. Blood 2004; 104 (2): 321-7.
82. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). Blood 2009; 114 (12): 2393-400.
83. Balleari E, Rossi E, Clavio M, Congiu A, Gobbi M, Grosso M, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study. Ann Hematol 2006; 85 (3): 174-80.
84. Negrin RS, Stein R, Vardiman J, Doherty K, Cornwell J, Krantz S, et al. Treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in combination with erythropoietin. Blood 1993; 82 (3): 737-43.
85. Hellström-Lindberg E, Birgegard G, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, Dybedal I, et al. A combination of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin may synergistically improve the anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Lymphoma 1993; 11 (3-4): 221-8.
86. Imamura M, Kobayashi M, Kobayashi S, Yoshida K, Mikuni C, Ishikawa Y, et al. Failure of combination therapy with

recombinant granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin in myelodysplastic syndromes. Ann Hematol 1994; 68 (4): 163-6.

87. Rose EH, Abels RI, Nelson RA, McCullough DM, Lessin L. The use of r-HuEpo in the treatment of anaemia related to myelodysplasia (MDS). Br J Haematol 1995; 89 (4): 831-7.
88. Negrin RS, Stein R, Doherty K, Cornwell J, Vardiman J, Krantz S, et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. Blood 1996; 87 (10): 4076-81.
89. Stasi R, Brunetti M, Bussa S, Conforti M, di Giulio C, Crescenzi A, et al. Response to recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes. Clin Cancer Res 1997; 3 (5): 733-9.
90. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. Blood 1998; 92 (1): 68-75.
91. Remacha AF, Arrizabalaga B, Villegas A, Manteiga R, Calvo T, Julia A, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of myelodysplastic syndromes. Identification of a subgroup of responders. The Spanish Erythropathology Group. Haematologica 1999; 84 (12): 1058-64.
92. Mantovani L, Lentini G, Hentschel B, Wickramanayake PD, Loeffler M, Diehl V, et al. Treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes with prolonged administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin. Br J Haematol 2000; 109 (2): 367-75.
93. Terpos E, Mougiou A, Kouraklis A, Chatzivassili A, Michalis E, Giannakoulas N, et al. Prolonged administration of erythropoietin increases erythroid response rate in myelodysplastic syndromes: a phase II trial in 281 patients. Br J Haematol 2002; 118 (1): 174-80.
94. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C, La Sala A, Perla G, et al. Efficacy of a single, weekly dose of recombinant erythropoietin in myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2003; 122 (2): 269-71.
95. Spiriti MA, Latagliata R, Niscola P, Cortelezzi A, Francesconi M, Ferrari D, et al. Impact of a new dosing regimen of epoetin alfa on quality of life and anemia in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. Ann Hematol 2005; 84 (3): 167-76.
96. Hellström-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. Br J Haematol 1995; 89 (1): 67-71.
97. Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. Ann Hematol 2008; 87 (7): 527-36.
98. Golshayan AR, Jin T, Maciejewski J, Fu AZ, Bershadsky B, Kattan MW, et al. Efficacy of growth factors compared to other therapies for low-risk myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2007; 137 (2): 125-32.
99. Mundle S, Lefebvre P, Vekeman F, Duh MS, Rastogi R, Moyo V. An assessment of erythroid response to epoetin alpha as a single agent versus in combination with granulocyte- or granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta-analysis approach. Cancer 2009; 115 (4): 706-15.
100. Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Oncologist 2007; 12 (10): 1264-73.
101. Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, Della Porta MG, Invernizzi R, Montgomery SM, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol 2008; 26 (21): 3607-13.
102. Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. Blood 2008; 111 (2): 574-82.
103. Musto P, Villani O, Martorelli MC, Pietrantuono G, Guariglia R, Mansueto G, et al. Response to recombinant erythropoietin alpha, without the adjunct of granulocyte-colony stimulating factor, is associated with a longer survival in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. Leuk Res 2010; 34 (8): 981-5.
104. Musto P, Lanza F, Balleari E, Grossi A, Falcone A, Sanpaolo G, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anaemia in low-intermediate risk myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2005; 128 (2): 204-9.
105. Stasi R, Abruzzese E, Lanzetta G, Terzoli E, Amadori S. Darbepoetin alfa for the treatment of anemic patients with low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes. Ann Oncol 2005; 16 (12): 1921-7.
106. Mannone L, Gardin C, Quarre MC, Bernard JF, Vassilieff D, Ades L, et al. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. Br J Haematol 2006; 133 (5): 513-9.
107. Giraldo P, Nomdedeu B, Loscertales J, Requena C, de Paz R, Tormo M, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes. Cancer 2006; 107 (12): 2807-16.
108. Villegas A, Arrizabalaga B, Fernández-Lago C, Mouzo M, Mayans J, González-Porras J, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in patients with low and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes. Results from the ARAMYS Study. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2008; 112 (11): 3451.
109. Latagliata R, Oliva EN, Volpicelli P, Carmosino I, Breccia M, Vincelli I, et al. Twice-weekly high-dose rHuEpo for the treatment of anemia in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Acta Haematol 2008; 120 (2): 104-7.
110. Gabrilove J, Paquette R, Lyons RM, Mushtaq C, Sekeres MA, Tomita D, et al. Phase 2, single-arm trial to evaluate the effectiveness of darbepoetin alfa for correcting anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2008; 142 (3): 379-93.
111. Santini V. Clinical use of erythropoietic stimulating agents in myelodysplastic syndromes. Oncologist 2011; 16 (Suppl. 3): 35-42.
112. Jadersten M, Montgomery SM, Dybedal I, Porwit-MacDonald A, Hellström-Lindberg E. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. Blood 2005; 106 (3): 803-11.
113. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R, Krantz S, Lindberg G, Vardiman J, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. Br J Haematol 1997; 99 (2): 344-51.
114. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, et al. A validated decision mod-

el for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. Br J Haematol 2003; 120 (6): 1037-46.

115. Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, Cazzola M, Grossi A, Liberato LN, et al. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. Haematologica 2002; 87 (12): 1286-306.
116. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. Blood 2002; 100 (7): 2303-20.
117. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Blood 2008; 111 (1): 25-41.
118. Hellström-Lindberg E, Malcovati L. Supportive care and use of hematopoietic growth factors in myelodysplastic syndromes. Semin Hematol 2008; 45 (1): 14-22.
119. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood 2006; 108 (2): 419-25.
120. Sloand EM, Yong AS, Ramkissoon S, Solomou E, Bruno TC, Kim S, et al. Granulocyte colony-stimulating factor preferentially stimulates proliferation of monosomy 7 cells bearing the isoform IV receptor. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103 (39): 14483-8.
121. Olnes MJ, Poon A, Miranda SJ, Pfannes L, Tucker Z, Loeliger K, et al. Effects of granulocyte-colony-stimulating factor on monosomy 7 aneuploidy in healthy hematopoietic stem cell and granulocyte donors. Transfusion 2012; 52 (3): 537-41.
122. Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007: 172-8.
123. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. N Engl J Med 1997; 337 (26): 1870-5.
124. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, Becker PS, Boruchov A, Bowen D, et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. J Clin Oncol 2010; 28 (3): 437-44.
125. Fenaux P, Kantarjian H, Lyons R, Larson RA, Sekeres MA, Becker PS, et al. An open-label extension study evaluating the long-term safety and efficacy of romiplostim in thrombocytopenic patients (pts) with myelodysplastic syndromes (MDS). ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2009; 114 (22): 2765.
126. Greenberg PL, García-Manero G, Moore MR, Damon LE, Roboz GJ, Wei H, et al. Efficacy and safety of romiplostim in patients with low or intermediate-risk myelodysplastic syndrome (MDS) receiving decitabine. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2009; 114 (22): 1769.
127. Lyons RM, Larson RA, Kosmo MA, Gandhi S, Liu D, Chernoff M, et al. Randomized phase II study evaluating the efficacy and safety of romiplostim treatment of patients with low or intermediate risk myelodysplastic syndrome (MDS) receiving lenalidomide. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2009; 114 (22): 1770.
128. Giagounidis A, Mufti GJ, Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres M, Szer J, et al. Treatment with the thrombopoietin (TPO)-receptor agonist romiplostim in thrombocytopenic patients (pts) with low or intermediate-1 (int-1) risk myelodysplastic syndrome (MDS): Results of a randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2011; 118 (21): Abstr 117.
129. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. N Engl J Med 1994; 331 (9): 567-73.
130. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. Blood 1997; 89 (3): 739-61.
131. Hershko C. Oral iron chelators: new opportunities and new dilemmas. Haematologica 2006; 91 (10): 1307-12.
132. Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G, Cianciulli P. LPI-labile plasma iron in iron overload. Best Pract Res Clin Haematol 2005; 18 (2): 277-87.
133. Ghoti H, Fibach E, Merkel D, Perez-Avraham G, Grisariu S, Rachmilewitz EA. Changes in parameters of oxidative stress and free iron biomarkers during treatment with deferasirox in iron-overloaded patients with myelodysplastic syndromes. Haematologica. 2010 Aug;95(8):1433-4.
134. Wood JC, Glynos T, Thompson A, Giardina P, Harmatz P, Kang BP, et al. Relationship between labile plasma iron, liver iron concentration and cardiac response in a deferasirox monotherapy trial. Haematologica 2011; 96 (7): 1055-8.
135. Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, Kanakura Y, Sawada K, Tomonaga M, et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. Eur J Haematol 2007; 78 (6): 487-94.
136. Remacha AF, Arrizabalaga B, del Canizo C, Sanz G, Villegas A. Iron overload and chelation therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes with transfusion requirements. Ann Hematol 2010; 89 (2): 147-54.
137. di Tucci AA, Matta G, Deplano S, Gabbas A, Depau C, Derudas D, et al. Myocardial iron overload assessment by T2* magnetic resonance imaging in adult transfusion dependent patients with acquired anemias. Haematologica 2008; 93 (9): 1385-8.
138. Malcovati L, Della Porta MG, Cazzola M. Predicting survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. Haematologica 2006; 91 (12): 1588-90.
139. García-Manero G, Shan J, Faderl S, Cortés J, Ravandi F, Borthakur G, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. Leukemia 2008; 22 (3): 538-43.
140. Leitch HA, Wong DHC, Leger CS, Ramadan KM, Rollins MD, Barnett MJ, et al. Improved leukemia-free and overall survival in patients with myelodysplastic syndrome receiving iron chelation therapy: A subgroup analysis. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2007; 110 (11): 1469.
141. Rose C, Brechignac S, Vassilief D, Beyne-Rauzy O, Stamatoullas A, Larbaa D, et al. Positive impact of iron chelation therapy (CT) on survival in regularly transfused MDS patients. A prospective analysis by the GFM. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2007; 110 (11): 249.
142. Altès A, Remacha AF, Sardá P, Baiget M, Sureda A, Martino R, et al. Early clinical impact of iron overload in stem cell transplantation. A prospective study. Ann Hematol 2007; 86 (6): 443-7.

143. Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. Blood 2007; 109 (10): 4586-8.

144. Guariglia R, Martorelli MC, Villani O, Pietrantuono G, Mansueto G, D'Auria F, et al. Positive effects on hematopoiesis in patients with myelodysplastic syndrome receiving deferasirox as oral iron chelation therapy: a brief review. Leuk Res 2011; 35 (5): 566-70.

145. Cilloni D, Messa E, Biale L, Bonferroni M, Salvi F, Lunghi M, et al. High rate of erythroid response during iron chelation therapy in a cohort of 105 patients affected by hematologic malignancies with transfusional iron overload: An italian multicenter retrospective study. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2011; 118 (21): 611.

146. Gattermann N, Finelli C, Della Porta M, Fenaux P, Stadler M, Guerci-Bresler A, et al. Hematologic responses with deferasirox therapy in transfusion-dependent myelodysplastic syndromes patients. Haematologica 2012. [Epub ahead of print]

147. Porter JB, Piga A, Cohen A, Ford JM, Bodner J, Rojkjaer L, et al. Safety of deferasirox (Exjade®) in patients with transfusion-dependent anemias and iron overload who achieve serum ferritin levels <1000 ng/mL during long-term treatment. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2008; 112 (11): 5423.

148. Taher A, Cappellini MD, Vichinsky E, Galanello R, Piga A, Lawniczek T, et al. Efficacy and safety of deferasirox doses of >30 mg/kg per d in patients with transfusion-dependent anaemia and iron overload. Br J Haematol 2009; 147 (5): 752-9.

149. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D, Capra M, Cohen A, et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. Blood 2011; 118 (4): 884-93.

150. Nolte F, Angelucci E, Beris P, Macwhannell A, Selleslag D, Schumann C, et al. Clinical management of gastrointestinal disturbances in patients with myelodysplastic syndromes receiving iron chelation treatment with deferasirox. Leuk Res 2011; 35 (9): 1131-5.

151. Kersten MJ, Lange R, Smeets ME, Vreugdenhil G, Roozendaal KJ, Lameijer W, et al. Long-term treatment of transfusional iron overload with the oral iron chelator deferiprone (L1): a Dutch multicenter trial. Ann Hematol 1996; 73 (5): 247-52.

152. Cermak J, Josanova A, Vondrakova J, Walterova M, Siskova M, Hochova I, et al. Efficiency and safety of administration of oral iron chelator deferiprone in patients with early myelodysplastic síndrome. Haematologica 2008: 93 (Suppl. 1): 278 abs. 0694.

153. Kattamis A, Kassou C, Berdousi H, Ladis V, Papassotiriou I, Kattamis C. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in thalassemic patients: effect on urinary iron excretion. Haematologica 2003; 88 (12): 1423-5.

154. Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, Zannikos K, Berdoussi E, Ladis V. The efficacy of iron chelator regimes in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance 2009; 11: 20.

155. Berdoukas V, Carson S, Nord A, Dongelyan A, Gavin S, Hofstra TC, et al. Combining two orally active iron chelators for thalassemia. Ann Hematol 2010; 89 (11): 1177-8.

156. Wood JC. Impact of iron assessment by MRI. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011; 2011: 443-50.

157. de Swart L, Smith A, Fenaux P, Bowen D, Sanz G, Hellström-Lindberg E, et al. Transfusion-dependency is the most important prognostic factor for survival in 1000 newly diagnosed MDS patients with low- and intermediate-1 risk MDS in the European LeukemiaNet MDS registry. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2011; 118 (21): 2775.

158. Lyons RM, Marek BJ, Sharma S, Paley C, Esposito J, Garbo L, et al. 24-Month analysis of the impact of chelation on clinical outcomes in a 600 patient registry of lower-risk MDS patients. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2011; 118 (21): 2800.

159. Leitch HA. Controversies surrounding iron chelation therapy for MDS. Blood Rev 2011; 25 (1): 17-31.

160. Arrizabalaga B, del Cañizo C, Remacha AF, Sanz G, Villegas A. Guía clínica de quelación del paciente con síndrome mielodisplásico. Haematologica / edición española 2008; 93 (Suppl. 1): 3-10.

161. Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Turlure P, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. Blood 2011; 117 (2): 403-11.

162. List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2005; 352 (6): 549-57.

163. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med 2006; 355 (14): 1456-65.

164. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, Dewald GW, Bennett JM, Deeg HJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. Blood 2008; 111 (1): 86-93.

165. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. Blood 2011; 118 (14): 3765-76.

166. Gohring G, Giagounidis A, Busche G, Kreipe HH, Zimmermann M, Hellström-Lindberg E, et al. Patients with del(5q) MDS who fail to achieve sustained erythroid or cytogenetic remission after treatment with lenalidomide have an increased risk for clonal evolution and AML progression. Ann Hematol 2010; 89 (4): 365-74.

167. Ades L, Le Bras F, Sebert M, Kelaidi C, Lamy T, Dreyfus F, et al. Treatment with lenalidomide does not appear to increase the risk of progression in lower risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion. A comparative analysis by the Groupe Francophone des Myelodysplasies. Haematologica 2012; 97 (2): 213-8.

168. Kuendgen A, Lauseker M, List AF, Fenaux P, Giagounidis A, Brandenburg N, et al. Lenalidomide treatment is not related to AML progression risk but is associated with a survival benefit in RBC transfusion-dependent patients with IPSS low- or int-1-risk MDS with del5q: results from a comparative study. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2011; 118 (21): Abstract 119.

169. Sánchez-García J, del Canizo C, Such E, Nomdedeu B, Luno E, de Paz R, et al. A retrospective time-dependent comparative analysis of the impact of lenalidomide on out-

comes in lower risk MDS with chromosome 5q deletion. Leuk Res 2011; 35 (Suppl. 1): Abstract 64.

170. Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. J Clin Oncol 2008; 26 (15): 2505-11.
171. Sauntharajah Y, Nakamura R, Wesley R, Wang QJ, Barrett AJ. A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. Blood 2003; 102 (8): 3025-7
172. Lim ZY, Killick S, Germing U, Cavenagh J, Culligan D, Bacigalupo A, et al. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin. Leukemia 2007; 21 (7): 1436-41.
173. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, Aul C, Dobbelstein C, Stadler M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care – SAKK 33/99. J Clin Oncol 2011; 29 (3): 303-9.
174. Sloand EM, Olnes MJ, Shenoy A, Weinstein B, Boss C, Loeliger K, et al. Alemtuzumab treatment of intermediate-1 myelodysplasia patients is associated with sustained improvement in blood counts and cytogenetic remissions. J Clin Oncol 2010; 28 (35): 5166-73.
175. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol 2002; 20 (10): 2429-40.
176. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, Gersh RH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2009; 27 (11): 1850-6.
177. Musto P, Maurillo L, Spagnoli A, Gozzini A, Rivellini F, Lunghi M, et al. Azacitidine for the treatment of lower risk myelodysplastic syndromes: a retrospective study of 74 patients enrolled in an Italian named patient program. Cancer 2010; 116 (6): 1485-94.
178. García R, de Miguel D, Bargay J, Bernal T, González JR, Tormo M, et al. Effectiveness of various dosage regimens of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes: Safety and efficacy final data from the Spanish azacitidine compassionate use registry. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2010; 116 (21): 1853.
179. Kantarjian HM, Giles FJ, Greenberg PL, Paquette RL, Wang ES, Gabrilove JL, et al. Phase 2 study of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving azacitidine therapy. Blood 2010; 116 (17): 3163-70.
180. Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. J Clin Oncol 2007; 25 (14): 1908-15.
181. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Pérez WS, Anasetti C, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. Blood 2004; 104 (2): 579-85.
182. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. Blood 2000; 96 (12): 3671-4.
183. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. 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. Lancet Oncol 2009; 10 (3): 223-32.
184. Kornblith AB, Herndon JE, 2nd, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol 2002; 20 (10): 2441-52.
185. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 2006; 24 (24): 3895-903.
186. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2010; 28 (4): 562-9.
187. Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (≥ 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. Crit Rev Oncol Hematol 2010; 76 (3): 218-27.
188. Fenaux P, Gattermann N, Seymour JF, Hellström-Lindberg E, Mufti GJ, Duehrsen U, et al. Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C. Br J Haematol 2010; 149 (2): 244-9.
189. Park Y-H, Lee J-H, Lee KH, Lee J-H, Kim D-Y, Kim S-D, et al. Survival advantage with hypomethylating agents in patients with higher risk myelodysplastic syndrome. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2010; 116 (21): 1859.
190. Grovdal M, Karimi M, Khan R, Aggerholm A, Antunovic P, Astermark J, et al. Maintenance treatment with azacytidine for patients with high-risk myelodysplastic syndromes (MDS) or acute myeloid leukaemia following MDS in complete remission after induction chemotherapy. Br J Haematol 2010; 150 (3): 293-302.
191. Field T, Perkins J, Huang Y, Kharfan-Dabaja MA, Alsina M, Ayala E, et al. 5-Azacitidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2010; 45 (2): 255-60.
192. Platzbecker U, Wermke M, Radke J, Oelschlaegel U, Seltmann F, Kiani A, et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. Leukemia 2012; 26 (3): 381-9.
193. Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Hellström-Lindberg E, Gattermann N, et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. Cancer 2011; 117 (12): 2697-702.
194. Fenaux P, Bowen D, Gattermann N, Hellström-Lindberg E, Hofmann WK, Pfeilstocker M, et al. Practical use of azacitidine in higher-risk myelodysplastic syndromes: an expert panel opinion. Leuk Res 2010; 34 (11): 1410-6.
195. Santini V, Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Silverman LR, List A, et al. Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine*. Eur J Haematol 2010; 85 (2): 130-8.
196. García-Manero G, Gore SD, Cogle C, Ward R, Shi T, Macbeth KJ, et al. Phase I study of oral azacitidine in myelo-

dysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2011; 29 (18): 2521-7.

197. Kaminskas E, Farrell A, Abraham S, Baird A, Hsieh LS, Lee SL, et al. Approval summary: azacitidine for treatment of myelodysplastic syndrome subtypes. Clin Cancer Res 2005; 11 (10): 3604-8.
198. Wijermans P, Lubbert M, Verhoef G, Bosly A, Ravoet C, Andre M, et al. Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients. J Clin Oncol 2000; 18 (5): 956-62.
199. Lubbert M, Wijermans P, Kunzmann R, Verhoef G, Bosly A, Ravoet C, et al. Cytogenetic responses in high-risk myelodysplastic syndrome following low-dose treatment with the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. Br J Haematol 2001; 114 (2): 349-57.
200. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. Cancer 2006; 106 (8): 1794-803.
201. Lubbert M, Suciu S, Baila L, Ruter BH, Platzbecker U, Giagounidis A, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. J Clin Oncol 2011; 29 (15): 1987-96.
202. Kantarjian H, Oki Y, García-Manero G, Huang X, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Blood 2007; 109 (1): 52-7.
203. Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J, Aribi A, García-Manero G, Jabbour E, et al. Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome. Cancer 2007; 109 (2): 265-73.
204. Kantarjian HM, O'Brien S, Huang X, García-Manero G, Ravandi F, Cortes J, et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience. Cancer 2007; 109 (6): 1133-7.
205. Beran M, Shen Y, Kantarjian H, O'Brien S, Koller CA, Giles FJ, et al. High-dose chemotherapy in high-risk myelodysplastic syndrome: covariate-adjusted comparison of five regimens. Cancer 2001; 92 (8): 1999-2015.
206. Estey EH, Thall PF, Cortes JE, Giles FJ, O'Brien S, Pierce SA, et al. Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. Blood 2001; 98 (13): 3575-83.
207. Sanz GF, Mena-Duran AV, Ribera JM, Bernal T, Palomera L, del Canizo MC, et al. Autologous stem cell transplantation after FLAG-IDA chemotherapy for high-risk myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemias secondary to MDS (sAML) does not improve outcome: A PETHEMA experience in 103 patients. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2005; 106 (11): 793.
208. Kantarjian H, Beran M, Cortes J, O'Brien S, Giles F, Pierce S, et al. Long-term follow-up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome. Cancer 2006; 106 (5): 1099-109.
209. Estey EH, Thall PF, Pierce S, Cortes J, Beran M, Kantarjian H, et al. Randomized phase II study of fludarabine + cytosine arabinoside + idarubicin ± all-trans retinoic acid ± granulocyte colony-stimulating factor in poor prognosis newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Blood 1999; 93 (8): 2478-84.
210. Ossenkoppele GJ, van der Holt B, Verhoef GE, Daenen SM, Verdonck LF, Sonneveld P, et al. A randomized study of granulocyte colony-stimulating factor applied during and after chemotherapy in patients with poor risk myelodysplastic syndromes: a report from the HOVON Cooperative Group. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. Leukemia 1999; 13 (8): 1207-13.
211. Ducastelle S, Ades L, Gardin C, Dombret H, Prebet T, Deconinck E, et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation after intensive chemotherapy in patients with myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia. Haematologica 2006; 91 (3): 373-6.
212. Sierra J, Pérez WS, Rozman C, Carreras E, Klein JP, Rizzo JD, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. Blood 2002; 100 (6): 1997-2004.
213. Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, Fisher LD, Schoch G, Ramberg RE, et al. Bone marrow transplantation for patients with myelodysplasia. Pretreatment variables and outcome. Ann Intern Med 1990; 112 (8): 590-7.
214. Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, Gooley T, Anasetti C, Bensinger WI, et al. Allogeneic marrow transplantation for refractory anemia: a comparison of two preparative regimens and analysis of prognostic factors. Blood 1996; 87 (1): 51-8.
215. Sutton L, Chastang C, Ribaud P, Jouet JP, Kuentz M, Attal M, et al. Factors influencing outcome in de novo myelodysplastic syndromes treated by allogeneic bone marrow transplantation: a long-term study of 71 patients Societe Francaise de Greffe de Moelle. Blood 1996; 88 (1): 358-65.
216. Nevill TJ, Fung HC, Shepherd JD, Horsman DE, Nantel SH, Klingemann HG, et al. Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplant. Blood 1998; 92 (6): 1910-7.
217. de Witte T, Hermans J, Vossen J, Bacigalupo A, Meloni G, Jacobsen N, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelo-dysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Br J Haematol 2000; 110 (3): 620-30.
218. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, Malcovati L, Angelucci E, Van Lint MT, et al. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. Haematologica 2010; 95 (3): 476-84.
219. Alessandrino EP, Porta MGD, Malcovati L, Jackson CH, Pascutto C, Bacigalupo A, et al. Decision analysis of allogeneic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome stratified according to the WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS). ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2011; 118 (21): 116.
220. Guardiola P, Runde V, Bacigalupo A, Ruutu T, Locatelli F, Boogaerts MA, et al. Retrospective comparison of bone

marrow and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic stem cell transplantation using HLA identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. Blood 2002; 99 (12): 4370-8.

221. del Canizo MC, Martínez C, Conde E, Vallejo C, Brunet S, Sanz G, et al. Peripheral blood is safer than bone marrow as a source of hematopoietic progenitors in patients with myelodysplastic syndromes who receive an allogeneic transplantation. Results from the Spanish registry. Bone Marrow Transplant 2003; 32 (10): 987-92.
222. Valcárcel D, Martino R, Caballero D, Martín J, Ferrà C, Nieto JB, et al. Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival. J Clin Oncol 2008; 26 (4): 577-84.
223. Deeg HJ. Optimization of transplant regimens for patients with myelodysplastic syndrome (MDS). Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005: 167-73.
224. Andersson BS, de Lima M, Thall PF, Wang X, Couriel D, Korbling M, et al. Once daily i.v. busulfan and fludarabine (i.v. Bu-Flu) compares favorably with i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as pretransplant conditioning therapy in AML/MDS. Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14 (6): 672-84.
225. Martino R, Iacobelli S, Brand R, Jansen T, van Biezen A, Finke J, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. Blood 2006; 108 (3): 836-46.
226. Gerds AT, Gooley TA, Estey EH, Appelbaum FR, Deeg HJ, Scott BL. Pretransplantation therapy with azacitidine vs induction chemotherapy and posttransplantation outcome in patients with MDS. Biol Blood Marrow Transplant 2012. [Epub ahead of print]
227. de Padua Silva L, de Lima M, Kantarjian H, Faderl S, Kebriaei P, Giralt S, et al. Feasibility of allo-SCT after hypomethylating therapy with decitabine for myelodysplastic syndrome. Bone Marrow Transplant 2009; 43 (11): 839-43.
228. Arnold R, de Witte T, van Biezen A, Hermans J, Jacobsen N, Runde V, et al. Unrelated bone marrow transplantation in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia: an EBMT survey. European Blood and Marrow Transplantation Group. Bone Marrow Transplant 1998; 21 (12): 1213-6.
229. Castro-Malaspina H, Harris RE, Gajewski J, Ramsay N, Collins R, Dharan B, et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. Blood 2002; 99 (6): 1943-51.
230. Parmar S, de Lima M, Deeg HJ, Champlin R. Hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome: a review. Seminars in Oncology 2011; 38 (5): 693-704.
231. Sato A, Ooi J, Takahashi S, Tsukada N, Kato S, Kawakita T, et al. Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning in adults with advanced myelodysplastic syndromes. Bone Marrow Transplant 2011; 46 (2): 257-61.
232. Robin M, Sanz GF, Ionescu I, Rio B, Sirvent A, Renaud M, et al. Unrelated cord blood transplantation in adults with myelodysplasia or secondary acute myeloblastic leukemia: a survey on behalf of Eurocord and CLWP of EBMT. Leukemia 2011; 25 (1): 75-81.
233. Saure C, Schroeder T, Zohren F, Groten A, Bruns I, Czibere A, et al. Upfront allogeneic blood stem cell transplantation for patients with high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia using a FLAMSA-based high-dose sequential conditioning regimen. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18 (3): 466-72.
234. Ades L, Boehrer S, Prebet T, Beyne-Rauzy O, Legros L, Ravoet C, et al. Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion: results of a phase 2 study. Blood 2009; 113 (17): 3947-52.
235. Prebet T, Gore SD, Esterni B, Gardin C, Itzykson R, Thepot S, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. J Clin Oncol 2011; 29 (24): 3322-7.
236. Sekeres MA, List AF, Cuthbertson D, Paquette R, Ganetzky R, Latham D, et al. Phase I combination trial of lenalidomide and azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2010; 28 (13): 2253-8.
237. Sekeres MA, Komrokji RS, Lancet JE, Tiu RV, Advani AS, Afable M, et al. Final results from the phase 2 continuation study of the lenalidomide and azacitidine combination in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS). ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2011; 118 (21): 607.
238. Silverman LR, Verma A, Odchimar-Reissig R, LeBlanc A, Najfeld V, Gabrilove J, et al. A Phase I trial of the epigenetic modulators vorinostat, in combination with azacitidine (azaC) in patients with the myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML): A study of the New York Cancer Consortium. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2008; 112 (11): 3656.
239. García-Manero G, Estey EH, Jabbour E, Borthakur G, Kadia T, Naqvi K, et al. Final report of a phase II study of 5-azacitidine and vorinostat in patients (pts) with newly diagnosed myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myelogenous leukemia (AML) not eligible for clinical trials because poor performance and presence of other comorbidities. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2011; 118 (21): 608.
240. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick H, et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group. Br J Haematol 1994; 87 (4): 746-54.
241. Michaux JL, Martiat P. Chronic myelomonocytic leukaemia (CMML) – a myelodysplastic or myeloproliferative syndrome? Leuk Lymphoma 1993; 9 (1-2): 35-41.
242. Germing U, Gattermann N, Minning H, Heyll A, Aul C. Problems in the classification of CMML – dysplastic versus proliferative type. Leuk Res 1998; 22 (10): 871-8.
243. Voglova J, Chrobak L, Neuwirtova R, Malaskova V, Straka L. Myelodysplastic and myeloproliferative type of chronic myelomonocytic leukemia – distinct subgroups or two stages of the same disease? Leuk Res 2001; 25 (6): 493-9.
244. Nosslinger T, Reisner R, Gruner H, Tuchler H, Nowotny H, Pittermann E, et al. Dysplastic versus proliferative CMML – a retrospective analysis of 91 patients from a single institution. Leuk Res 2001; 25 (9): 741-7.
245. Breccia M, Latagliata R, Mengarelli A, Biondo F, Mandelli F, Alimena G. Prognostic factors in myelodysplastic and myeloproliferative types of chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 83 patients from a single institution. Haematologica 2004; 89 (7): 866-8.

246. Germing U, Strupp C, Knipp S, Kuendgen A, Giagounidis A, Hildebrandt B, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in the light of the WHO proposals. Haematologica 2007; 92 (7): 974-7.

247. Such E, Cervera J, Costa D, Sole F, Vallespi T, Luno E, et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica 2011; 96 (3): 375-83.

248. Steensma DP, Dewald GW, Lasho TL, Powell HL, McClure RF, Levine RL, et al. The JAK2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both "atypical" myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. Blood 2005; 106 (4): 1207-9.

249. Levine RL, Loriaux M, Huntly BJ, Loh ML, Beran M, Stoffregen E, et al. The JAK2V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia, but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic lymphocytic leukemia. Blood 2005; 106 (10): 3377-9.

250. Jelinek J, Oki Y, Gharibyan V, Bueso-Ramos C, Prchal JT, Verstovsek S, et al. JAK2 mutation 1849G>T is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Philadelphia chromosome-negative CML, and megakaryocytic leukemia. Blood 2005; 106 (10): 3370-3.

251. Kuo M-C, Liang D-C, Huang C-F, Shih Y-S, Wu J-H, Lin T-L, et al. RUNX1 mutations are frequent in chronic myelomonocytic leukemia and mutations at the C-terminal region might predict acute myeloid leukemia transformation. Leukemia 2009; 23 (8): 1426-31.

252. Reiter A, Invernizzi R, Cross NC, Cazzola M. Molecular basis of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Haematologica 2009; 94 (12): 1634-8.

253. Kohlmann A, Grossmann V, Klein HU, Schindela S, Weiss T, Kazak B, et al. Next-generation sequencing technology reveals a characteristic pattern of molecular mutations in 72.8% of chronic myelomonocytic leukemia by detecting frequent alterations in TET2, CBL, RAS, and RUNX1. J Clin Oncol 2010; 28 (24): 3858-65.

254. Bacher U, Haferlach T, Schnittger S, Kreipe H, Kroger N. Recent advances in diagnosis, molecular pathology and therapy of chronic myelomonocytic leukaemia. Br J Haematol 2011. [Epub ahead of print]

255. Cazzola M, Malcovati L, Invernizzi R. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011; 2011: 264-72.

256. Jankowska AM, Makishima H, Tiu RV, Szpurka H, Huang Y, Traina F, et al. Mutational spectrum analysis of chronic myelomonocytic leukemia includes genes associated with epigenetic regulation: UTX, EZH2, and DNMT3A. Blood 2011; 118 (14): 3932-41.

257. Schnittger S, Meggendorfer M, Kohlmann A, Grossmann V, Yoshida K, Ogawa S, et al. SRSF2 is mutated in 47.2% (77/163) of chronic myelomonocytic leukemia (CMML) and prognostically favorable in cases with concomitant RUNX1 mutations. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2011; 118 (21): 274.

258. Orazi A, Bennett J, Germing U, Brunning R, Bain B, Thiele J. Chronic myelomonocytic leukaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. (eds.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon, France: IARC Press; 2008: 76-9.

259. Fenaux P, Beuscart R, Lai JL, Jouet JP, Bauters F. Prognostic factors in adult chronic myelomonocytic leukemia: an analysis of 107 cases. J Clin Oncol 1988; 6 (9): 1417-24.

260. Chronic myelomonocytic leukemia: single entity or heterogeneous disorder? A prospective multicenter study of 100 patients. Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. Cancer Genet Cytogenet 1991; 55 (1): 57-65.

261. Onida F, Kantarjian HM, Smith TL, Ball G, Keating MJ, Estey EH, et al. Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukaemia: a retrospective analysis of 213 patients. Blood 2002; 99 (3): 840-9.

262. Germing U, Kundgen A, Gattermann N. Risk assessment in chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Leuk Lymphoma 2004; 45 (7): 1311-8.

263. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Hildebrandt B, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. Blood 2007; 110 (13): 4385-95.

264. Lacronique-Gazaille C, Chaury MP, Le Guyader A, Faucher JL, Bordessoule D, Feuillard J. A simple method for detection of major phenotypic abnormalities in myelodysplastic syndromes: expression of CD56 in CMML. Haematologica 2007; 92 (6): 859-60.

265. Subira D, Font P, Villalón L, Serrano C, Askari E, Góngora E, et al. Immunophenotype in chronic myelomonocytic leukemia: is it closer to myelodysplastic syndromes or to myeloproliferative disorders? Transl Res 2008; 151 (5): 240-5.

266. Oscier D, Chapman R. The classification of chronic myelomonocytic leukaemia. Leuk Res 1998; 22 (10): 879-80.

267. Singh ZN, Post GR, Kiwan E, Maddox AM. Cytopenia, dysplasia, and monocytosis: a precursor to chronic myelomonocytic leukemia or a distinct subgroup? Case reports and review of literature. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011; 11 (3): 293-7.

268. Mathew RA, Bennett JM, Liu JJ, Komrokji RS, Lancet JE, Naghashpour M, et al. Cutaneous manifestations in CMML: Indication of disease acceleration or transformation to AML and review of the literature. Leuk Res 2012; 36 (1): 72-80.

269. Iastrebner M, Arbelbide J, Schutz N, Viñuales S, Fantl D, Nucifora E, et al. Autoimmune manifestations in chronic myelomonocytic leukemia. Leuk Res 2011; 35: S35.

270. Worsley A, Oscier DG, Stevens J, Darlow S, Figes A, Mufti GJ, et al. Prognostic features of chronic myelomonocytic leukaemia: a modified Bournemouth score gives the best prediction of survival. Br J Haematol 1988; 68 (1): 17-2.

271. González-Medina I, Bueno J, Torrequebrada A, López A, Vallespí T, Massagué I. Two groups of chronic myelomonocytic leukaemia: myelodysplastic and myeloproliferative. Prognostic implications in a series of a single center. Leuk Res 2002; 26 (9): 821-4.

272. Molica S, Iannaccaro P, Alberti A. Chronic myelomonocytic leukemia: a test of a proposed staging system. Am J Hematol 1990; 35 (2): 129-30.

273. Beran M, Wen S, Shen Y, Onida F, Jelinek J, Cortes J, et al. Prognostic factors and risk assessment in chronic myelomonocytic leukemia: validation study of the M.D. Anderson Prognostic Scoring System. Leuk Lymphoma 2007; 48 (6): 1150-60.

274. Such E, Cervera J, Nomdedeu B, Pedro C, Bueno J, Bernal T, et al. A new prognostic scoring system including transfusion dependency and cytogenetic abnormalities for patients with chronic myelomonocytic leukemia. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2009; 114 (22): 1750.

275. Corrales-Yepez M, Lancet JE, List AF, Kharfan-Dabaja MA, Field T, Padron E, et al. Validation of the newly proposed

MD Anderson prognostic risk model for patients with myelodysplastic syndromes. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2010; 116 (21): 444.

276. Wattel E, Guerci A, Hecquet B, Economopoulos T, Copplestone A, Mahe B, et al. A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Francais des Myelodysplasies and European CMML Group. Blood 1996; 88 (7): 2480-7.
277. Oscier DG, Worsley A, Hamblin TJ. Treatment of chronic myelomonocytic leukaemia with low dose etoposide. Br J Haematol 1989; 72: 468-71.
278. Ogata K, Yamada T, Ito T, et al. Low-dose etoposide: apotential therapy for myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1992; 82: 354-7.
279. Fenaux P, Jouet JP, Bauters F. Low-dose cytosine arabinoside in adult chronic myelomonocytic leukemia. J Clin Oncol 1987; 5 (7): 1129-30.
280. Cheson BD, Jasperse DM, Simon R, Friedman MA. A critical appraisal of low-dose cytosine arabinoside in patients with acute non-lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 1986; 4: 1857-64.
281. Venditti A, Tamburini A, Buccisano F, Scimo MT, del Poeta G, Maurillo L, et al. A phase-II trial of all trans retinoic acid and low-dose cytosine arabinoside for the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. Ann Hematol 2000; 79 (3): 138-42.
282. Beran M, Estey E, O'Brien S, Cortes J, Koller CA, Giles FJ, et al. Topotecan and cytarabine is an active combination regimen in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. J Clin Oncol 1999; 17 (9): 2819-30.
283. Beran M, Shen Y, Kantarjian H, O'Brien S, Koller CA, Giles FJ, et al. High-dose chemotherapy in high-risk myelodysplastic syndrome: covariate-adjusted comparison of five regimens. Cancer 2001; 92 (8): 1999-2015.
284. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Giles F, Ravandi F, et al. Activity of 9-nitro-camptothecin, an oral topoisomerase I inhibitor, in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Cancer 2006; 107 (7): 1525-9.
285. Daver N, Kantarjian HM, García-Manero G, Borthakur G, Ravandi F, Kadia T, et al. AR-67, a DNA topo-isomerase I inhibitor, demonstrates acceptable tolerability and preliminary activity in a phase II trial of patients with myelodysplastic syndrome (MDS) and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2011; 118 (21): 3820.
286. Tessema M, Langer F, Dingemann J, Ganser A, Kreipe H, Lehmann U. Aberrant methylation and impaired expression of the p15(INK4b) cell cycle regulatory gene in chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Leukemia 2003; 17 (5): 910-8.
287. Aribi A, Borthakur G, Ravandi F, Shan J, Davisson J, Cortes J, et al. Activity of decitabine, a hypomethylating agent, in chronic myelomonocytic leukemia. Cancer 2007; 109 (4): 713-7.
288. Wijermans PW, Ruter B, Baer MR, Slack JL, Saba HI, Lubbert M. Efficacy of decitabine in the treatment of patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Leuk Res 2008; 32 (4): 587-91.
289. Wolfromm A, Dreyfus F, Vey N, Delaunay J, Stamatoullas A, Banos A, et al. Treatment of advanced CMML by azacitidine (AZA) in a compassionate program. The GFM experience in 38 patients (pts). ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2010; 116 (21): 4023.
290. Teichman ML, Wetzstein GA, Ho VQ, Lancet JE, List AF, Komrokji RS. Efficacy of azacitidine in the treatment of chronic myelomonocytic leukemia. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2010; 116 (21): 4017.
291. Braun T, Droin N, de Renzis B, Dreyfus F, Laribi K, Bouabdallah K, et al. A phase II study of decitabine in advanced chronic myelomonocytic leukemia (CMML). ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2010; 116 (21): 1873.
292. Costa R, Abdulhaq H, Haq B, Shadduck RK, Latsko J, Zenati M, et al. Activity of azacitidine in chronic myelomonocytic leukemia. Cancer 2011; 117 (12): 2690-6.
293. Greco M, Criscuolo M, Fianchi L, Fabiani E, Pagano L, Voso M. 5-azacytidine in chronic myelomonocytic leukemia: case report and review of literature. Mediterr J Hematol Infect Dis 2011; 3 (1): e2011011.
294. Pleyer L, Stauder R, Burgstaller S, Schreder M, Tinchon C, Pfeilstocker M, et al. Activity of azacitidine in 26 unselected, consecutive CMML patients included in the austrian azacitidine registry (AAR) of the AGMT-Study Group. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2011; 118 (21): 1715.
295. Ades L, Sekeres MA, Wolfromm A, Teichman ML, Tiu RV, Itzykson R, et al. Prognostic factors of response and survival in CMML patients treated with azacitidine (AZA). ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2011; 118 (21): 1726.
296. van der Helm LH, Alhan C, Wijermans PW, van Marwijk Kooy M, Schaafsma R, Biemond BJ, et al. Platelet doubling after the first azacitidine cycle is a promising predictor for response in myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myelomonocytic leukaemia (CMML) and acute myeloid leukaemia (AML) patients in the Dutch azacitidine compassionate named patient programme. Br J Haematol 2011; 155 (5): 599-606.
297. Kroger N, Zabelina T, Guardiola P, Runde V, Sierra J, van Biezen A, et al. Allogeneic stem cell transplantation of adult chronic myelomonocytic leukaemia. A report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Br J Haematol 2002; 118 (1): 67-73.
298. Mittal P, Saliba RM, Giralt SA, Shahjahan M, Cohen AI, Karandish S, et al. Allogeneic transplantation: a therapeutic option for myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and Philadelphia-negative/BCR-ABL-negative chronic myelogenous leukemia. Bone Marrow Transplant 2004; 33 (10): 1005-9.
299. Kerbauy DM, Chyou F, Gooley T, Sorror ML, Scott B, Pagel JM, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11 (9): 713-20.
300. Elliott MA, Tefferi A, Hogan WJ, Letendre L, Gastineau DA, Ansell SM, et al. Allogeneic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions for chronic myelomonocytic leukemia. Bone Marrow Transplant 2006; 37 (11): 1003-8.
301. Laport GG, Sandmaier BM, Storer BE, Scott BL, Stuart MJ, Lange T, et al. Reduced-intensity conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with myelodysplastic syndrome and myeloproliferative disorders. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14 (2): 246-55.
302. Ocheni S, Kroger N, Zabelina T, Zander AR, Bacher U. Outcome of allo-SCT for chronic myelomonocytic leukemia. Bone Marrow Transplant 2009; 43 (8): 659-61.

303. Krishnamurthy P, Lim ZY, Nagi W, Kenyon M, Mijovic A, Ireland R, et al. Allogeneic haematopoietic SCT for chronic myelomonocytic leukaemia: a single-centre experience. Bone Marrow Transplant 2010; 45 (10): 1502-7.

304. Eissa H, Gooley TA, Sorror ML, Nguyen F, Scott BL, Doney K, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: relapse-free survival is determined by karyotype and comorbidities. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17 (6): 908-15.

305. Cheng H, Kirtani VG, Gergis U. Current status of allogeneic HST for chronic myelomonocytic leukemia. Bone Marrow Transplant 2011. [Epub ahead of print]

306. Park S, Labopin M, Yakoub-Agha I, Delaunay J, Dhedin N, Buzyn A, et al. Allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) for chronic myelomonocytic leukemia (CMML): Prognostic factors for survival. A report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2011; 118 (21): 3794.

307. Feldman EJ, Cortes J, DeAngelo DJ, Holyoake T, Simonsson B, O'Brien SG, et al. On the use of lonafarnib in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia 2008; 22 (9): 1707-11.

308. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Bernhardt A, Hildebrandt B, Haas R, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid. Blood 2004; 104 (5): 1266-9.

309. Siitonen T, Timonen T, Juvonen E, Terava V, Kutila A, Honkanen T, et al. Valproic acid combined with 13-cis retinoic acid and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. Haematologica 2007; 92 (8): 1119-22.

310. Bejanyan N, Tiu RV, Raza A, Jankowska A, Kalaycio M, Advani A, et al. A phase 2 trial of combination therapy with thalidomide, arsenic trioxide, dexamethasone, and ascorbic acid (TADA) in patients with overlap myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) or primary myelofibrosis (PMF). Cancer 2011. [Epub ahead of print]

311. Gotlib J, Lavori P, Quesada S, Stein RS, Shahnia S, Greenberg PL. A phase II intra-patient dose-escalation trial of weight-based darbepoetin alfa with or without granulocyte-colony stimulating factor in myelodysplastic syndromes. Am J Hematol 2009; 84 (1): 15-20.