

# GUÍAS ESPAÑOLAS DE SMD Y LMMC

Edición 2020



GRUPO ESPAÑOL DE  
SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

**GUÍAS  
ESPAÑOLAS DE  
SMD Y LMMC**  
Edición 2020

©Grupo Español de SMD (GESMD), 2020

**Secretaría Técnica del GESMD**

MFAR, S.L.

secretaria@gesmd.es

C. Pau Alsina, 64-68. Esc.B, entlo. 5. 08024 Barcelona.

**Edición**

Santiago Bonanad (*sbonanad@gmail.com*)

Ana Isabel Vicente (*mar.sesenta@gmail.com*)

**Depósito Legal**

978-84-09-21835-6

Todo el material incluido en esta publicación refleja la opinión de sus autores y es propiedad del GESMD. La utilización de esta información es libre, pero debe citarse la fuente si se emplea públicamente.

# Contenido

## 04 Presentación

GESMD

## 05 Diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos

Coordinado por Dra. Lourdes Florensa

## 11 Evaluación y seguimiento del estado general del paciente con SMD

Coordinado por Dr. Fernando Ramos

## 15 Estratificación del pronóstico de los SMD

Coordinado por Dr. Guillermo Sanz

## 18 Tratamiento de soporte

Coordinado por Dra. Beatriz Arrizabalaga

## 24 Tratamiento de los SMD de bajo riesgo

Coordinado por Dr. David Valcárcel

## 30 Tratamiento de los SMD de alto riesgo

Coordinado por Dr. Guillermo Sanz

## 36 Leucemia mielomonocítica crónica

Coordinado por Dra. Blanca Xicoy

## 43 Bibliografía

## 54 Lista de autores

# Editorial

Queridos compañeros y amigos,

Hemos finalizado la revisión de las Guías del 2012 con una actualización minuciosa que ha dado lugar a una segunda edición de la que estamos seguros tendrá una difusión y uso mayor aún que la previa.

Desde aquí agradecer a todos los coordinadores de los capítulos, así como a los participantes, su exquisita labor en la revisión de los datos y la elaboración del contenido. Esperamos sean de vuestro interés y que las podáis utilizar para un mejor cuidado de vuestros pacientes.

Un abrazo



María Díez Campelo  
Presidenta del GESMD

## Presentación

Grupo Español de SMD

### Introducción

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 de evolucionar a leucemia mieloide aguda (LMA)(1). Pero también son unas 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 (4), en la supervivencia global (5), y en la tolerancia al tratamiento, y junto con todo lo anterior, establecen el marco en el que se desarrollan estas enfermedades. La primera clasificación diagnóstica de los SMD fue establecida en 1982 por el grupo Franco-Británico-Americano (FAB)(6) y se ha mantenido en vigor hasta la revisión realizada bajo el amparo de la OMS en 2002 (7) con sus sucesivas revisiones, la última en 2017 (8). Del mismo modo, la categorización pronóstica más extendida, el IPSS, también ha sido revisada en 2012 mejorando la estratificación pronóstica de las diferentes variables incluidas, reflejando todo ello la dificultad del manejo clínico de los SMD (9).

Los avances en el diagnóstico y en el tratamiento de los SMD han sido muy importantes y han cambiado drásticamente la aproximación clínica a los pacientes con SMD. Por este motivo, el GESMD presentó en 2012 la primera edición de las Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y de la leucemia mielomonocítica crónica que tuvieron una gran difusión a nivel nacional e internacional. Desde 2015, siete grupos de trabajo con más de 50 hematólogos españoles volvieron a trabajar sobre las guías para generar en 2019 esta segunda edición, que llega manteniendo gran parte de la estructura previa, y con una actualización de muchos de los conceptos y recomendaciones realizada en estos años.

Las Guías se estructuran de forma similar a la primera edición:

1. Diagnóstico de los SMD.
2. Evaluación y seguimiento del estado general del paciente con SMD.
3. Estratificación del pronóstico de los SMD.
4. Tratamiento de soporte de los SMD.
5. Tratamiento de los SMD de bajo riesgo.
6. Tratamiento de los SMD de alto riesgo.
7. Leucemia mielomonocítica crónica.

El GESMD presenta la SEGUNDA EDICIÓN de las “Guías Españolas de Diagnóstico y Tratamiento de los SMD y la Leucemia Mielomonocítica Crónica” esperando que de nuevo este documento de consenso refleje el estado de la ciencia actual y sirva como una herramienta útil para los hematólogos españoles.

### CONFLICTO DE INTERESES

El GESMD quiere hacer constar que ningún representante de ninguna 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 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.

### AGRADECIMIENTOS

El GESMD quiere agradecer el apoyo institucional de la SEHH al desarrollo del proyecto, la colaboración de Celgene Spain, la contribución de la RTICC (Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer, RD06/0020/0031, RD07/0020/2004 y Área temática de Cáncer, Consorcio CIBERONC, CB16/12/00233), a varias de las instituciones participantes en el GESMD, la dedicación al proyecto de la secretaria técnica del GESMD, Marketing Farmacéutico & Investigación Clínica, S.L., y al Dr. Santiago Bonanad por su labor editorial en los diferentes documentos que componen las Guías.

Por otro lado, el GESMD también quiere agradecer a Celgene y a la EuroQol Research Foundation las autorizaciones para poder utilizar la escala GAH y el cuestionario EQ-5D-5L.

## Guías españolas SMD y LMMC 2020 - Diagnóstico

## Diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos

Coordinado por Dra. Lourdes Florensa

Lista de autores de este capítulo en páginas finales

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

### Consideraciones preliminares

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un conjunto heterogéneo de enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas caracterizados por la presencia de hematopoyesis ineficaz, lo que se traduce en la mayoría de los casos en una médula ósea (MO) normo o hiper celular, presencia de citopenias y alteraciones morfológicas celulares (mielodisplasia). 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 síndrome mielodisplásico. Al no disponer de un dato patognomónico de síndrome mielodisplásico en todos los casos se debe excluir toda causa de citopenia y displasia secundaria. Los estudios deben realizarse tanto en sangre periférica como en médula ósea (1, 6, 7, 10-19).

### 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, benceno, y otros, como metales pesados (arsénico y plomo), o productos químicos utilizados en la agricultura. También debe considerarse la exposición a radioterapia y fármacos, incluyendo: quimioterápicos, antibióticos (por ejemplo, cotrimoxazol), inmunosupresores (por ejemplo, micofenolato mofetil), factores de crecimiento (por ejemplo, agentes estimulantes de la eritropoyesis, factor estimulante de colonias granulocíticas y análogos de trombopoyetina). También es imprescindible interrogar sobre la historia familiar de enfermedades hematológicas congénitas (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, síndrome de Shwachman-Diamond, síndrome de Diamond-Blackfan) y neoplasias hematológicas y no hematológicas, además de enfermedades hematológicas hereditarias no neoplásicas (por ejemplo, talasemia). Así mismo, es fundamental recoger todos los datos clínicos que permitan realizar un adecuado diagnóstico diferencial con otras causas de citopenia y/o displasia secundaria.

### Estudios en sangre periférica

Las recomendaciones del GESMD en relación con los estudios en sangre periférica (SP) en los SMD se resumen en la **Tabla 1**.

Se considera **IMPRESINDIBLE** realizar lo siguiente:

- Hemograma completo que incluya:
  - Recuento absoluto de leucocitos y plaquetas; recuento absoluto y relativo de neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos; cifra de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto).
  - Parámetros de serie eritroide como VCM, HCM, CHCM, ADE y recuento de reticulocitos.
- Frotis de SP a ser posible sin anticoagulante (o <2 horas con EDTA), teñido con tinción panóptica tipo May-Grünwald Giemsa:

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 c.nucleadas). Valoración de rasgos de mielodisplasia (diseritropoyesis, disgranulopoyesis y distrombopoyesis).
	Diagnóstico diferencial de otras causas de citopenia y/o displasia	Prueba de antiglobulina directa (test de Coombs), LDH, ácido fólico (preferible dosificación del ácido fólico eritrocitario), Vit. B12, sideremia, ferritina, transferrina, IST, R-TFRs, CTFH, Hb-Ret, EPO, parámetros de función hepática, renal y tiroidea, serologías víricas (VHB, VHC y VIH), autoinmunidad (FR, AAN).
Estudios recomendables	Estudio clon HPN especialmente en SMD hipoplásico y cariotipo normal. Estudio de poblaciones linfocitarias T para descartar LLGG. Niveles séricos de cobre y ceruloplasmina (antecedente de cirugía gastrointestinal y/o déficit de B12). 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 candidatos a trasplante y del HLA-DR15 para tratamiento inmunosupresor. Niveles de beta-2-microglobulina. Descartar causas no clonales de sideroblastos en anillo.	
<p>ADE: ancho de distribución eritrocitaria, MGG: May-Grünwald-Giemsa, IST: índice de saturación de transferrina, R-TFRs: receptor soluble de transferrina, CTFH: capacidad total de fijación de hierro de la transferrina, Hb-Ret: hemoglobina reticulocitaria, EPO: eritropoyetina sérica, FR: Factor reumatoide, AAN: Anticuerpos antinucleares, HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna, LLGG: leucemia de linfocitos grandes granulares.</p>		

- Recuento porcentual diferencial (fórmula leucocitaria manual) sobre 200 células nucleadas.
- Valoración de rasgos de mielodisplasia (diseritropoyesis, disgranulopoyesis y distrombopoyesis).
- Pruebas para descartar otras causas de citopenia y/o displasia.
  - Prueba de antiglobulina directa (test de Coombs), su positividad no excluye el diagnóstico de SMD.
  - Nivel de LDH.
  - Niveles de ácido fólico. La dosificación del ácido fólico eritrocitario es la medida más representativa de los depósitos de esta vitamina. Su determinación en suero puede estar influida por la ingesta reciente.
  - Niveles de vitamina B12. La determinación de homocisteína y/o del ácido metilmalónico detectaría posibles falsos valores normales de vitamina B12 por interferencia en su determinación analítica. (20)

- 3.5. Estudio del metabolismo del hierro. En función de la disponibilidad del laboratorio se pueden utilizar los siguientes parámetros: sideremia, ferritina, transferrina, índice de saturación de la transferrina, receptor soluble de la transferrina, capacidad total de fijación del hierro y, hemoglobina reticulocitaria, porcentaje de hematíes de baja densidad y factor de tamaño de la serie roja.
- 3.6. Niveles séricos de eritropoyetina.
- 3.7. Parámetros de función hepática, renal y tiroidea.
- 3.8. Serologías de VHB, VHC y VIH.
- 3.9. Perfil básico de autoinmunidad: factor reumatoide y anticuerpos antinucleares.

Se considera **RECOMENDABLE** realizar lo siguiente:

1. Estudio de inmunofenotipo de detección de clon de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), especialmente en pacientes con estudio citogenético normal y SMD hipoplásico. Se han descrito pequeños clones de HPN en sangre periférica en alrededor de un 10% de los pacientes con SMD (21, 22).
2. Estudio de poblaciones linfocitarias T mediante citometría de flujo ante la sospecha de leucemia de linfocitos grandes granulares.
3. 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 B12 (23).
4. Serología y/o PCR para parvovirus B19 y CMV en casos de eritroblastopenia y pancitopenia, respectivamente.
5. Nivel de testosterona si sospecha de hipogonadismo.
6. Aunque no sean determinaciones diagnósticas, se recomienda la realización de tipaje HLA en pacientes candidatos a trasplante y la determinación del HLA-DR15 en pacientes candidatos a tratamiento inmunosupresor (24).
7. Niveles de beta-2 microglobulina, por su posible papel pronóstico (25).

Tabla 2. Estudios medulares en los SMD.

Estudios imprescindibles	Aspirado medular	Estudio morfológico (MGG y Perls). Enumeración de blastos* y de dismorfias. Estudio citogenético en al menos 20 metafases. Estudio mutaciones en <i>SF3B1</i> cuando se observan 5-14% sideroblastos en anillo siempre que no se cumplan los criterios de SMD con exceso de blastos o de SMD con delección 5(q) aislada.
	Biopsia medular	En aspirado medular hipoplásico, sospecha de mielofibrosis y en ICUS.
Estudios recomendables en situaciones especiales	FISH (sondas 5q, 7q, CEP8, 20q y cromosoma Y) y/o SNP/CGH arrays. Citometría de flujo (el porcentaje de células CD34+ obtenido por citometría de flujo no debe sustituir al recuento de blastos por morfología). Tinción de PAS. Estudios moleculares en todos los pacientes con SMD especialmente en los SMD sin exceso de blastos. Mutaciones de <i>JAK2</i> en pacientes con trombocitosis y/o fibrosis, alteraciones de <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i> y <i>PCM1-JAK2</i> en casos con eosinofilia, <i>KIT</i> en los SMD asociados a mastocitosis sistémica y <i>TP53</i> en SMD con del (5q).	
<p>* Se valoran de la totalidad celular. En el caso que se quiera aplicar la clasificación OMS 2008, si existe una cifra de eritroblastos <math>\geq 50\%</math> de la totalidad celular la valoración de los blastos se realizará en base a la celularidad no eritroide, y si detectan <math>\geq 20\%</math> blastos se establece el diagnóstico de eritroleucemia. En la clasificación 2017 desaparece esta entidad. FISH: Hibridación in situ fluorescente; ICUS: citopenia idiopática de significado incierto; SNP/CGH: <i>single nucleotide polymorphism/comparative genomic hybridization</i>.</p>		

8. Descartar causas no clonales de sideroblastos en anillo (abuso alcohol, déficit de cobre, intoxicación por plomo y zinc, y exposición a determinados fármacos como isoniacida, cloranfenicol, penicilamida y linezolid (11, 26).

## Estudios en médula ósea

Las recomendaciones del GESMD en relación con los estudios diagnósticos medulares en los SMD se resumen en la **Tabla 2**.

Se considera **IMPRESINDIBLE** realizar el estudio medular:

1. **Aspirado medular** para estudio morfológico y genético:

- 1.1. Estudio morfológico, con al menos las siguientes tinciones:

1.1.1. **Tinción panóptica, tipo May-Grünwald Giemsa.** Para cumplir los estándares de la clasificación de la OMS es preciso contar al menos 500 células. Deberá valorarse la proporción de blastos y el porcentaje de displasia en cada una de las series mieloides (megacariocítica, eritrocítica y granulocítica). La valoración de los blastos se realizará en la totalidad celular. Para aplicar la clasificación OMS 2008, en los casos que sí exista una cifra de eritroblastos  $\geq 50\%$  de la totalidad celular, la valoración de los blastos se realizará en base a la celularidad no eritroide. Si la cifra de blastos resulta ser  $\geq 20\%$  se establece el diagnóstico de eritroleucemia y si es inferior al 20% de SMD. En la clasificación OMS 2017, al contar los blastos independientemente del porcentaje de eritroblastos, desaparece la eritroleucemia como entidad y estos pacientes pasan a ser clasificados como SMD-EB. Según estudios recientes, establecer el porcentaje de blastos en base a la celularidad no-eritroide **mejora** la evaluación pronóstica de todos los SMD. Se considera que una línea es displásica cuando el 10% o más de sus elementos son dismórficos. Se recomienda evaluar las dismorfias en al menos 200 eritroblastos, 200 elementos maduros de la serie granulocítica neutrófila y 30 megacariocitos (**Tabla 3**) (8, 11, 27-30)

1.1.2. **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 menos de 5 gránulos sideróticos, tipo 2 el que presenta 5 o más gránulos sideróticos dispersos por el citoplasma y sideroblastos anillados o tipo 3 el que tiene al menos 5 gránulos en disposición perinuclear (ocupando 1/3 o más del contorno nuclear) (11).

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, macropolicitos, 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.

Tabla 4. Alteraciones citogenéticas recurrentes en los SMD.

No balanceadas	Balanceadas
+8	t(11;16)(q23.3;p13.3)
-7/7q-	t(3;21)(q26.2;q22.1)
-5/5q-	t(1;3)(p36.3;q21.2)
20q-	t(2;11)(p21;q23.3)
-Y	inv(3)(q21.3;q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2)
i(17)(q10) ó t(17p)	t(6;9)(p23;q34.1)
-13 ó del(13q)	
del(11q)	
del(12p) ó t(12p)	
del(9q)	
idic(X)(q13)	

1.2. **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. En presencia de una citopenia inexplicable, el hallazgo de una alteración citogenética recurrente de SMD (excepto +8, del(20q), -Y) se considera como una evidencia suficiente para el diagnóstico de SMD, incluso en ausencia de alteraciones morfológicas. En casos con alta sospecha de SMD y +8 aislada se aconseja descartar el origen constitucional de la +8 y así poder demostrar clonalidad (31). En la **Tabla 4** se enumeran las alteraciones cromosómicas recurrentes en SMD (11, 17).

1.3. **Estudios moleculares.** Debe solicitarse el estudio genético del gen *SF3B1* cuando se observan 5-14% de sideroblastos en anillo, siempre que no se cumplan los criterios de SMD con exceso de blastos o de SMD con delección 5(q) aislada, actualmente criterio diagnóstico (11).

2. **Biopsia de médula ósea** en casos de aspirado medular hipoplásico, sospecha de mielofibrosis (punción seca) y en las citopenias refractarias de significado incierto (ICUS). Otros grupos consideran la BMO imprescindible en todos los casos (32, 33).

Se considera **RECOMENDABLE** realizar lo siguiente:

1. **Hibridación in situ fluorescente (FISH) y/o single nucleotide polymorphism/comparative genomic hybridization (SNP/CGH) arrays.** Ambas técnicas podrían ser útiles y complementarias en pacientes en los que no se hayan conseguido metafases, que sean de mala calidad o que tengan cariotipo normal pero con menos de 20 metafases analizables (34). Las sondas de FISH que se debería aplicar son 5q y 7q. También podrían emplearse las siguientes sondas: CEP8, 20q y cromosoma Y.
2. **Estudio de mutaciones de TP53** en los casos de SMD con del(5q) para detectar un subgrupo de mal pronóstico dentro de esta entidad de pronóstico favorable (11).
3. **Citometría de flujo.** Al igual que en la morfología, ningún parámetro inmunofenotípico aislado ha demostrado ser diagnóstico de SMD. No obstante, el estudio de anomalías en los patrones de diferenciación y/o la expresión aberrante de antígenos en progenitores hematopoyéticos CD34+ y/o CD117+ y compartimentos mieloides puede ser de utilidad en el diagnóstico de SMD, particularmente cuando otras aproximaciones no son concluyentes (35, 36). En este sentido, recientemente han sido publicadas guías de consenso de la *European LeukemiaNet* para la orientación de los estudios inmunofenotípicos en los SMD (37). Por otro lado, se han desarrollado sistemas de puntuación basados en la combinación de parámetros inmunofenotípicos, que han mostrado una alta especificidad y una aceptable sensibilidad para diferenciar SMD de bajo grado de otras citopenias (38, 39). Cabe destacar que el porcenta-

je 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 (40).

4. **Tinción de PAS** en extensiones de aspirado de médula ósea para valoración de la reacción en la serie eritroide.
  5. **Estudios moleculares.** Se han descrito numerosas mutaciones somáticas adquiridas en el 80-90% de los pacientes con SMD (41-43). Aproximadamente el 70% de los pacientes con SMD tienen una mutación en los genes de la maquinaria de *splicing* y/o reguladores epigenéticos (44-46). Pocos genes están mutados con una frecuencia relativamente alta (*SF3B1*, *TET2*, *SRSF2*, *DNMT3A* y *RUNX1* en >10% de los casos) sin existir un gen determinado en la mayoría de los pacientes. La mediana del número de mutaciones es de 2, con una frecuencia alélica de una variante alta (VAF mediana: 30-50%) (41-43, 47, 48). Estas mutaciones no son específicas de SMD y pueden encontrarse en personas sanas de edad avanzada sin hemopatía asociada, situación conocida como hematopoyesis clonal asociada a la edad (47, 49). Las personas que presentan esta hematopoyesis clonal muestran un marcado incremento de riesgo para el desarrollo posterior de neoplasias hematológicas. Debido al riesgo inherente de desarrollar hemopatía, que en algunos estudios se sitúa en torno al 0,5-1% anual, se acuñó el término hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) (50). Las mutaciones más frecuentemente asociadas a hematopoyesis clonal son *DNMT3A*, *ASXL1* y *TET2*. Éstas suelen aparecer de forma aislada y con VAF baja (mediana 9%)(47). Es importante tener en consideración el número de mutaciones halladas y su VAF. En el contexto de una citopenia, la detección de 1 mutación con VAF ≥10% o de 2 mutaciones es altamente sugestiva de SMD, sin que sea decisiva para establecer el diagnóstico si no existen otras características consistentes de SMD (47-50) (Tabla 5).
- En general, es muy recomendable realizar estudios moleculares en todos los SMD, especialmente en los SMD sin exceso de blastos, por su valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico. Una vez que el valor diagnóstico y pronóstico de las distintas mutaciones génicas sea confirmado, se podrá llegar a un consenso para la elaboración de paneles específicos para los SMD. El GESMD ha elaborado la “**Guía de aplicación clínica de la secuenciación masiva en síndromes mielodisplásicos y leucemia mielomonocítica crónica**” (<https://www.gesmd.es>).
- En determinadas situaciones clínicas hay indicación de realizar el estudio de mutaciones concretas:
- **JAK2 V617F**, en pacientes con trombocitosis y/o fibrosis medular.
  - Estudio de alteraciones de los genes *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* y *PCMI-JAK2*, en casos con eosinofilia.
  - **KIT** en SMD asociados a mastocitosis sistémica.
  - Estudio de mutaciones de **TP53** en los casos de SMD con del(5q) para detectar un subgrupo de mal pronóstico dentro de esta entidad de pronóstico favorable (11).
6. Es altamente recomendable la recogida y almacenamiento de muestras en Biobancos para investigación de acuerdo con las recomendaciones del GESMD. Los estudios moleculares se pueden realizar tanto en médula ósea como en sangre periférica.

Tabla 5. SMD y otras condiciones relacionadas (50-53)

	CHIP	ICUS	CCUS	SMD
<b>Citopenia</b>	ausente	presente	presente	presente
<b>Displasia</b>	ausente	ausente	ausente	presente
<b>Clonalidad*</b>	presente*	ausente	presente*	presente

Modificada de Steensma DP, et al. Blood. 2015 (50).  
 SMD: Síndrome mielodisplásico. CHIP: Hematopoyesis clonal de potencial indeterminado.  
 ICUS: Citopenia de significado incierto. CCUS: Citopenia clonal de significado incierto.  
 \*Análisis por biología molecular en sangre periférica. Mutación/es somáticas en un gen o genes asociados a neoplasia mieloide.

## Diagnóstico diferencial

Debe realizarse siempre, y lo más habitual es con las siguientes entidades: deficiencias de hierro, cobre, vitamina B12 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.

## Criterios mínimos para el diagnóstico de SMD

El diagnóstico de SMD debe hacerse según los criterios de la OMS 2017 (11). Se han descrito unos criterios mínimos para el diagnóstico de un SMD (14, 52) (Tabla 6), según los cuales, el diagnóstico puede ser establecido ante la presencia de unos prerequisites junto con al menos uno de los criterios decisivos. En ausencia de criterio decisivo, el cumplimiento de los co-criterios puede ayudar a establecer la condición de "sospecha alta de SMD". Si el único criterio decisivo es el cariotipo anormal, el cuadro debe considerarse también como de "sospecha alta de SMD".

## Citopenia idiopática de significado incierto (*Idiopathic cytopenia of undetermined significance, ICUS*)

Por definición, se trata de una citopenia persistente (más de 6 meses) en 1 ó más de las líneas mieloides, con exclusión de SMD y de otras causas de citopenia (B y C de la Tabla 6). Los estudios iniciales requeridos para el diagnóstico de ICUS son: historia clínica (toxinas, fármacos...), exploraciones complementarias, recuento diferencial de sangre periférica y bioquímica sérica, morfología de médula ósea con estudio de hierro medular (tinción de Perls), histología de médula ósea, citometría de flujo de sangre periférica y médula ósea, análisis cromosómico (por CG o FISH, con la propuesta de un panel mínimo compuesto por 5q31, CEP7, 7q31, CEP8, 20q, CEPY, p53), exclusión de procesos víricos y estudio de receptor de célula T (RCT) si la forma de presentación es una neutropenia (14, 52). En este contexto de una citopenia, la detección de 1 mutación igual a las observadas en los SMD con una frecuencia alélica >10% o de 2 mutaciones es altamente sugestiva de SMD, sin que sea decisiva para establecer el diagnóstico si no existen otras características consistentes de SMD (citopenia clonal de significado incierto, CCUS) (47, 48) (Tabla 5).

En la tabla 5 se describen algunas características de los SMD y otras condiciones relacionadas (50-53).

Tabla 7. Clasificación de las neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal

<p><b>Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal sin otras disfunciones orgánicas significativas ni enfermedades previas.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Leucemia mieloide aguda con mutación en línea germinal de <i>CEBPA</i></li> <li>▶ Neoplasia mieloide con mutación en línea germinal de <i>DDX41*</i></li> </ul>
<p><b>Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal y con historia previa de alteraciones en el número y / o función plaquetaria (plaquetopenia).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Neoplasia mieloide con mutación en línea germinal de <i>RUNX1*</i></li> <li>▶ Neoplasia mieloide con mutación en línea germinal de <i>ANKRD26*</i></li> <li>▶ Neoplasia mieloide con mutación en línea germinal de <i>ETV6*</i></li> </ul>
<p><b>Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal y con otras disfunciones orgánicas significativas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Neoplasia mieloide con mutación en línea germinal de <i>GATA2</i></li> <li>▶ Neoplasia mieloide asociada con síndromes de fallo medular</li> <li>▶ Neoplasia mieloide asociada con alteraciones de la biología de los telómeros</li> <li>▶ Leucemia mielomonocítica crónica juvenil asociada a neurofibromatosis, síndrome de Noonan o enfermedades tipo síndrome de Noonan</li> <li>▶ Neoplasia mieloide asociada a síndrome de Down*</li> </ul>
<p>*En ocasiones en neoplasias linfoides Modificada de Peterson LC, Bloomfield CD (OMS 2017) (57).</p>

Tabla 6. Criterios mínimos para el diagnóstico de SMD.

<p><b>A. Prerrequisitos</b> (ambos se deben cumplir)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Citopenia constante (6 meses) * en una o más de las líneas siguientes: eritroide, neutrofilica o plaquetar (excepción: presencia de un exceso de blastos y anomalías citogenéticas relacionadas con SMD que por si son diagnósticas de SMD).</li> <li>2. Exclusión de enfermedades hematológicas y no hematológicas como causa de citopenia/displasia.</li> </ol>
<p><b>B. Criterios decisivos</b> (relacionados con el SMD) (se debe cumplir al menos uno)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Displasia en al menos el 10% de las células de 1 o más de las líneas mieloides en médula ósea.</li> <li>2. 5-19% de blastos en médula ósea (o 2-19% en sangre periférica).</li> <li>3. ≥ 15% sideroblastos en anillo (tinción de <i>Perls</i>). ≥ 5% sideroblastos en anillo en presencia de mutación en <i>SF3B1</i></li> <li>4. Anomalías cromosómicas típicas, por CG o FISH (+8, -7, 5q-, 20q-, otras).</li> </ol>
<p><b>C. Co-criterios</b></p>	<p>Cuando se cumplen prerequisites (A) pero no los criterios decisivos (B), y presenta clínica (p. ej. Anemia macrocítica con requerimiento transfusional).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alteraciones histológicas en la BO características de SMD.</li> <li>2. Fenotipo atípico en médula ósea por citometría de flujo</li> <li>3. Datos moleculares de clonalidad (detectados por secuenciación): mutaciones relacionadas con SMD.</li> </ol>
<p>Modificado de (14, 52). (*) Según valores de referencia de cada centro. El diagnóstico de SMD puede ser establecido ante la presencia de los prerequisites (A) junto con al menos uno de los criterios decisivos (B). En ausencia de criterio decisivo (B), el cumplimiento de los co-criterios (C) puede ayudar a establecer la condición de "sospecha alta de SMD".</p>	

## Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal (NMPLG)

La clasificación de la OMS 2017 dedica un capítulo a la categoría de las NMPLG que incluye casos de SMD familiares. Estas neoplasias pueden manifestarse en cualquier época de la vida y suelen tener una penetrancia incompleta y una expresividad variable, lo que dificulta su identificación. De forma resumida podríamos considerar tres grandes grupos de NMPLG basándonos en la mutación existente y la presencia o ausencia de enfermedades o disfunciones orgánicas previas (Tabla 7). Aunque la ausencia de características clínicas específicas o de una historia familiar compatible no permite descartar la existencia de una predisposición en línea germinal, hay una serie de factores que aconsejan investigar la existencia de un síndrome de predisposición hereditaria (54-56). Entre ellos cabe destacar: a) el debut a una edad temprana; b) una toxicidad hematológica inesperada durante el tratamiento de otra neoplasia; c) alteraciones de carácter sindrómico en otros órganos (p.ej.: malformaciones físicas, trastornos del sistema inmune, falta de medro, etc.); d) alteraciones hematológicas previas en el propio paciente o en familiares de primer o segundo grado (p.ej.: trombocitopenia, macrocitosis, neutropenia, etc.); e) historia familiar de neoplasias hematológicas y no hematológicas; f) alteraciones cromosómicas que se relacionan con frecuencia con alguno de estos trastornos hereditarios (p. ej.: monosomía 7 en pacientes con mutaciones en *GATA2*, *SAMD9* o *SAMD9L*) y g) hallazgo de mutaciones con una frecuencia alélica alta en genes que pueden mutarse tanto en línea germinal como somática (p. ej.: *RUNX1*, *GATA2*, *ETV6*, etc.). Ante la sospecha de una de estas NMPLG se debe realizar el análisis genético por las posibles consecuencias de estas mutaciones germinales en el consejo genético, evolución y terapia (potencial descarte como donantes a familiares con misma alteración en caso de TPH, p.ej.). Para estos estudios es aconsejable contactar con un centro con experiencia en consejo genético.



## Clasificación de los SMD

Es imprescindible clasificar a los pacientes con SMD de acuerdo al sistema de clasificación de la OMS 2017 y recomendable de acuerdo al de FAB y OMS 2008 y OMS 2017 (6) (Tablas 8-10).

## 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 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 que se detecten cambios significativos en el hemograma. En los pacientes de alto riesgo los estudios medulares dependerán de la actitud terapéutica adoptada.

Tabla 8. Clasificación de los SMD según FAB.

Subtipo	Blastos SP (%)	Blastos MO (%)	Monocitos SP	Sideroblastos anillados MO (%)
AR	<1	<5	<1x10 <sup>9</sup> /L	≤15
ARSA	<1	<5 No bastones de Auer	<1x10 <sup>9</sup> /L	>15
AREB	<5	≥5-20 No bastones de Auer	<1x10 <sup>9</sup> /L	Indiferente
AREB-T	≥5	21-30 Pueden observarse Bastones de Auer	Indiferente	Indiferente
LMMC MD: <13x10 <sup>9</sup> leucocitos/L MP: >13x10 <sup>9</sup> leucocitos/L	<5	0-20	>1x10 <sup>9</sup> /L	Indiferente

SP: sangre periférica, MO: médula ósea, AR: Anemia refractaria, ARSA: Anemia refractaria con sideroblastos anillados, AREB: Anemia refractaria con exceso de blastos, AREB-T: Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, LMMC: Leucemia mielomonocítica crónica, MD: forma displásica, MP: forma proliferativa. Modificado de Bennett et al. Br J Haematol 1982(6)

Tabla 9. Clasificación de los SMD según OMS (2008).

Subtipo	Citopenias	Blastos SP (%)	Blastos MO (%)*	Sideroblastos anillados MO (%)	Displasia
CRDU	1 ó 2	<1	<5	<15	En ≥10% de las células de 1 línea
ARS	Anemia	0	<5	≥15	Sólo eritroide
CRDM	Citopenia/s	<1 No bastones Auer <1x10 <sup>9</sup> /L monocitos	<5 No bastones Auer	<15 o >15	En ≥10% de las células de ≥ 2 líneas
AREB-1	Citopenia/s	<5 No bastones Auer <1x10 <sup>9</sup> /L monocitos	5-9 No bastones Auer	Indiferente	Indiferente
AREB-2	Citopenia/s	5-19 (+/- bastones Auer) <1x10 <sup>9</sup> /L monocitos	10-19 (+/- bastones Auer)	Indiferente	Indiferente
SMD con del(5q) aislada**	Anemia	<1	<5 No bastones Auer	Indiferente	Megacariocitos con núcleo hipobulbado
SMD inclasificable	Citopenias	<1	<5		<10% en ≥ 1 líneas mieloides + alteración citogenética presuntiva de SMD

SP= sangre periférica; MO= médula ósea; CRDU= citopenia refractaria con displasia unilínea; ARS= anemia refractaria sideroblástica; CRDM= citopenia refractaria con displasia multilínea; AREB= anemia refractaria con exceso de blastos.  
\* si existe ≥ 50% de eritroblastos realizar conteo de blastos en la población no eritroide; si el recuento de blastos en la población no eritroide es ≥20% se diagnostica de eritroleucemia y si es inferior al 20% se diagnostica de SMD.  
\*\* como única anomalía citogenética Modificado de Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008.(8).

Tabla 10. Clasificación de los SMD según OMS (2017).

	Líneas displásicas	Citopenias <sup>a</sup>	Sideroblastos anillados	Blastos		Bastones de Auer	Citogenética
				SP	MO		
<b>SMD con displasia unilínea SMD-DU</b>	1	1 - 2	<15%/<5% <sup>b</sup>	<1%	<5%	NO	Cualquiera a menos que cumpla criterios de SMD con del(5q-) aislada
<b>SMD con displasia multilínea SMD-DM</b>	2 - 3	1-3	<15%/<5% <sup>b</sup>	<1%	<5%	NO	Cualquiera a menos que cumpla criterios de SMD con del(5q-) aislada
<b>SMD con sideroblastos en anillo (SA)</b>							
<b>SMD-SA-DU</b>	1	1 - 2	≥15%/≥5% <sup>b</sup>	<1%	<5%	NO	Cualquiera a menos que cumpla criterios de SMD con del(5q-) aislada
<b>SMD-SA-DM</b>	2 - 3	1-3	≥15%/≥5% <sup>b</sup>	<1%	<5%	NO	Cualquiera a menos que cumpla criterios de SMD con del(5q-) aislada
<b>SMD con del(5q) aislada</b>	1-3	1-2	Ninguno ó Alguno	<1%	<5%	NO	Del(5q) solo ó con 1 anomalía adicional excepto -7 ó del(7q)
<b>SMD con exceso de blastos (EB)</b>							
<b>SMD-EB-1</b>	1-3	1-3	Ninguno ó Alguno	2% - 4% ó 5% - 9%		NO	Cualquiera
<b>SMD-EB-2</b>	1-3	1-3	Ninguno ó Alguno	5% - 19% ó 10% - 19%		SÍ * / NO	Cualquiera
<b>SMD inclasificable</b>							
<b>Con 1% de blastos en SP</b>	1-3	1-3	Ninguno ó Alguno	1% <sup>c</sup>	<5%	NO	Cualquiera
<b>Con displasia en una línea y pancitopenia</b>	1	3	Ninguno ó Alguno	<1%	<5%	NO	Cualquiera
<b>Basado en alteraciones citogenéticas</b>	0	1-3	<15% <sup>d</sup>	<1%	<5%	NO	Anomalía citogenética definitoria de SMD

Modificado de *Hasserjian R.P. Orazi A et al. 2017 (11)*.

<sup>a</sup> Se definen como: hemoglobina <10 g/dL, plaquetas <100x10<sup>9</sup>/L neutrófilos <1.8x10<sup>9</sup>/L. Cifras inferiores a la normalidad, si existe displasia y alteraciones CG características de SMD, permiten establecer el diagnóstico de SMD. En presencia de monocitosis relativa ≥ 10%, la cifra de monocitos debe ser <1x10<sup>9</sup>/L.

<sup>b</sup> Si hay mutación de *SF3B1*

<sup>c</sup> Recuento de 1% de blastos debe realizarse al menos en dos ocasiones separadas.

<sup>d</sup> Los casos con ≥15% de sideroblastos en anillo tienen por definición displasia eritroide significativa.

\* La presencia de bastones de Auer en blastos define cualquier tipo de SMD como SMD-EB-2 independientemente del porcentaje de blastos.

## Evaluación y seguimiento del estado general del paciente con SMD

Coordinado por Dr. Fernando Ramos

Lista de autores de este capítulo en páginas finales

### Introducción

La evaluación del estado general del paciente en el momento del diagnóstico tiene como objetivos: 1) ayudar a conocer la expectativa de vida del paciente antes del diagnóstico del SMD, 2) contribuir a la toma de decisiones terapéuticas, 3) facilitar la intervención especializada para paliar los déficits detectados y 4) permitir su seguimiento evolutivo a lo largo del proceso asistencial, como forma de evaluar el impacto de la estrategia terapéutica sobre su funcionalidad y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). El tratamiento de los pacientes con SMD de alto riesgo se dirige a modificar la historia natural de la enfermedad, prolongar su supervivencia y mejorar su CVRS. Por el contrario, en los pacientes con SMD de bajo riesgo el objetivo terapéutico se orienta de forma predominante hacia esta última.

Los SMD afectan fundamentalmente a pacientes de edad avanzada (mediana de edad en el RESMD, 75 años; 80% por encima de 60 años) y se espera en los próximos años un aumento tanto en su incidencia (actualmente 3-4 casos/10<sup>5</sup> habitantes/año) como su prevalencia, como consecuencia del envejecimiento poblacional y del incremento de la frecuencia de los tratamientos antineoplásicos. Por ello, es necesario adaptar nuestra formación y actividad diaria a la evolución demográfica que ya se observa en nuestros hospitales y que se prevé dominante en el futuro. Al ser el envejecimiento un proceso que favorece la aparición de neoplasias, la proporción de ancianos entre nuestros pacientes ya triplica la de la población general.

En la práctica, el hematólogo debe hacer recomendaciones terapéuticas basadas no sólo en criterios propios de nuestra especialidad, sino en un conjunto complejo de variables interrelacionadas, tanto médicas como psicológicas y sociales, que influyen en el plan terapéutico a proponer al paciente. La aplicación de medidas terapéuticas adaptadas al contexto está muy influenciada por la expectativa de vida del paciente antes del diagnóstico de SMD, que es consecuencia directa de su estado general previo.

### Situación basal

El estado general del paciente en el momento del diagnóstico es el resultado de su situación previa y del impacto de la nueva enfermedad. La situación previa depende de varias circunstancias, de las que la comorbilidad es sólo la más conocida, por lo que su evaluación debe seguir una aproximación multidimensional.

El primer paso para evaluar la situación basal debe ser calcular su expectativa de vida en el punto vital en el que se encontraba antes de desarrollar el SMD, para lo cual se puede recurrir a diversas escalas multidimensionales que se pueden consultar y cuantificar en el portal eprognosis (eprognosis.ucsf.edu). La más utilizada en nuestro medio y mejor evaluada en los pacientes con SMD es el Índice de Lee (Tabla 11), que es aplicable a partir

de los 50 años, predice la mortalidad a 4 y 10 años y ha demostrado tener un impacto pronóstico independiente en una serie prospectiva del GESMD (58). En los menores de 50 años este proceso no dispone de herramientas específicas y probablemente tampoco sería muy rentable (suponen aproximadamente el 10% de nuestros pacientes adultos y los déficits relevantes son poco frecuentes). Cuando lo que se pretende es evaluar exclusivamente los aspectos previos, ajenos al proceso hematológico, la ASCO recomienda (59) excluir de la escala la puntuación atribuible a la presencia de la nueva neoplasia. Si lo que se pretende es calcular la expectativa de vida para compararla con la de pacientes de otras especialidades (véanse más adelante los conceptos de comorbilidad y multimorbilidad), se debe sumar la puntuación de la neoplasia (en el caso de que no hubiera tenido otra previamente) y prescindir del resto de matices hematológicos.

El siguiente paso lógico es evaluar el impacto del diagnóstico de SMD a través de la estimación del *Performance Status* mediante la escala ECOG. Al contrario que la situación previa, el performance status es modificable a través de una "prefase" (mal definida en los pacientes con SMD) o del tratamiento de las complicaciones que a veces presentan estos pacientes en el momento del diagnóstico.

### Evaluación del paciente anciano

El paciente anciano es un adulto mayor que presenta una pérdida variable de su capacidad para soportar las "pruebas de estrés" que implica la vida diaria y de las que la enfermedad es sólo el ápice. Cuando la discordancia entre la edad biológica y la cronológica es importante, se genera una situación de "fragilidad". Se asume de forma subjetiva que no todos los pacientes con la misma edad cronológica son iguales, del mismo modo que no son iguales las condiciones sociales y ambientales que les rodean. La fragilidad 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 (61). Existen varios modelos teóricos de fragilidad y su medición cae dentro del ámbito especializado de la Geriátrica, aunque ya se ha comunicado el impacto independiente de la fragilidad en los pacientes con SMD (62).

Tabla 11. Escala de Lee para adultos mayores (Índice de Lee).

Variables	Puntuación
<b>Datos demográficos</b>	
Edad (60-64=1; 65-69=2; 70-74=3; 75-79=4; 80-84=5; ≥85=7)	1 - 7
Sexo masculino	2
<b>Peso y Talla/ Comorbilidad y estilos de vida</b>	
IMC <25 kg/m <sup>2</sup>	1
Diabetes mellitus	1
Melanoma o cáncer no cutáneo	2
Enfermedad pulmonar crónica (limitante ó con O2)	2
Insuficiencia cardiaca	2
Ha fumado cigarrillos en la última semana	2
<b>Funcionalidad</b>	
Dificultades para bañarse o ducharse	2
Dificultad para manejar dinero o contabilidad diaria	2
Dificultad para caminar varias manzanas	2
Dificultad para mover objetos (ej: un sillón)	1
Modificado de Lee et al., JAMA 2006 (60).	

Tabla 12. Índice de comorbilidad de Sorror (HCT-CI).

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

\*Detectada en cualquier momento de la historia del paciente.  
DLCO: capacidad de difusión de CO pulmonar; FEV1: volumen espiratorio forzado en un segundo; VSN: valor superior de la normalidad; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa. Modificado de Sorror et al. *Blood* 2005 (80).

La evaluación de la situación del paciente anciano (*Geriatric Assessment, GA*) es uno de los desafíos más frecuentes a los que un hematólogo se debe enfrentar en el momento actual y a veces resulta inquietante, tanto por su complejidad como por caer fuera del ámbito estricto de nuestra formación hematológica. La evaluación pormenorizada del estado general de los ancianos (*Comprehensive Geriatric Assessment, CGA*; en castellano Evaluación Geriátrica Integral, VGI) es una de las funciones de los equipos geriátricos multidisciplinares y diversas guías internacionales pretenden difundir su uso y facilitar su aplicación en el ámbito oncológico (59, 63).

Aplicando esta evaluación integral a pacientes con cáncer se pueden definir tres grupos (61, 64-67): 1) pacientes robustos (*fit patients*), en buena forma desde el punto de vista biológico y candidatos a pautas de tratamiento estándar pensadas para pacientes más jóvenes; 2) pacientes en situación intermedia o pre-frágiles (*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 moderadas e incapaces de tolerar el tratamiento estándar y, por tanto, candidatos a tratamientos de intensidad reducida; 3) pacientes no aptos o frágiles (*unfit patients*), con limitaciones severas, en los que únicamente son posibles las medidas de soporte y paliación, ya que cualquier otro tipo de tratamiento sólo conduciría a un mayor deterioro de su estado de salud. Se ha demostrado que tanto la edad cronológica, como la comorbilidad y la funcionalidad influyen de forma independiente en la evolución de los pacientes con neoplasias (64, 68, 69).

## Evaluación funcional

La evaluación funcional mínima consiste en la aplicación de la escala de performance status (PS) del *Eastern Oncology Group* (ECOG), que es una estimación funcional subjetiva del investigador y por ello poco precisa (70), pero de una potencia pronóstica demostrada a lo largo de los años en casi todos los tipos de neoplasia. Para reducir la variabilidad de la escala ECOG, se suelen agrupar las categorías (0-2 vs. 3-4). Debemos recordar que, como se mencionó en la introducción, la función que evalúa el PS es el resultado de la función previa y la pérdida funcional provocada por la nueva enfermedad. Algunas escalas para calcular la expectativa de vida (p.ej. el Índice de Lee) incorporan varias preguntas sencillas de carácter funcional, que contribuyen a la evaluación de la función previa al diagnóstico de SMD.

Para mejorar la evaluación funcional se pueden realizar pruebas que calibren la capacidad de las personas de edad avanzada para llevar a cabo determinados ejercicios, que habitualmente son fáciles de realizar por personas con la función conservada. La prueba de la velocidad de marcha (71) es de una gran sencillez, muy reproducible y capaz de predecir la morbimortalidad en pacientes ancianos en diferentes situaciones. Una aproximación más completa es la *Short Physical Performance Battery* (Batería breve de desempeño físico, SPPB) (72, 73) que incorpora pruebas de equilibrio, marcha y fuerza en las extremidades inferiores y que ha demostrado su capacidad pronóstica independiente en los pacientes con leucemia aguda mieloblástica que reciben quimioterapia intensiva, lo que también podría ser de aplicación a los pacientes con SMD de mayor riesgo (74).

El deterioro funcional también puede darse a nivel cognitivo, hallazgo frecuente entre los enfermos hematológicos de edad avanzada (75) y se mide a través de escalas sencillas como el SPMSQ (76) o más elaboradas, como el test del reloj, el mini-examen cognoscitivo, la escala de Montreal, etc (77).

Cuando un paciente pierde mucha funcionalidad, se hace dependiente para las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD; implicadas en la interacción social, como p.ej. tareas en el hogar, control sobre los asuntos económicos y la medicación, uso de transportes, teléfono, etc.) e incluso para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD; implicadas en el autocuidado, como p.ej. alimentación, aseo, vestido, movilidad y continencia esfinteriana). Las AIVD y la ABVD se pueden evaluar con escalas específicas, como la de *Lawton-Brody* y la de *Barthel*, respectivamente.

## Evaluación de la comorbilidad

La comorbilidad define las circunstancias patológicas observadas en un sujeto que no forman parte del espectro de la enfermedad objeto de estudio (en nuestro caso el SMD). Sin embargo, en cuanto el paciente abandona el ámbito hematológico, el SMD pasa a ser un proceso comórbido para otro especialista, por lo que es más práctico utilizar el término multimorbilidad cuando lo que se pretende es una aproximación integral al paciente. Los pacientes con SMD, dada su edad en el momento del diagnóstico, suelen tener comorbilidades asociadas en grado variable que tienen impacto pronóstico, tanto sobre la mortalidad no relacionada con la enfermedad como la supervivencia global. La integración de las comorbilidades en la toma de decisiones puede modificar las actitudes terapéuticas, al limitar el uso de determinados tratamientos (p.ej. la presencia de una mala función ventricular limita el uso de antraciclinas en un paciente que necesita quimioterapia tipo FLAG-IDA).

Hay numerosas escalas para evaluar la comorbilidad, pero queremos destacar entre ellas 3, por ser las más conocidas. Todas ellas se calculan mediante la suma simple de los puntos asignados a cada parámetro.

- Índice de *Charlson* (78), de uso generalizado en medicina, en parte como consecuencia de su capacidad para agrupar a los pacientes por el gasto sanitario que motivan. Este sistema no parece suponer un gran valor añadido en los pacientes con SMD, porque no contempla los procesos comórbidos más frecuentes en ellos (79).

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

Tipo comorbilidad	Definición	Puntuación
Cardiaca	Arritmia <sup>1</sup> Valvulopatía <sup>2</sup> Enf coronaria o IAM <sup>3</sup> ICC (FE<50%)	2
Hepática	Cirrosis Fibrosis Bilirrubina >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>2,0 VSN	1
Otro cáncer	Excluyendo cáncer cutáneo no melanoma	1

Riesgo: Bajo: 0 puntos; Intermedio: 1-2 puntos; Alto: >2 puntos.

<sup>1</sup>Fibrilación o flutter auricular, enfermedad del seno, arritmia ventricular. <sup>2</sup>Excepto prolapso mitral. <sup>3</sup>Estenosis de uno o más vasos que requiere tratamiento médico, *stent* o *by-pass*. IAM: Infarto agudo de miocardio. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva. FE: Fracción de eyección VSN: Valor superior de la normalidad. DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono. FEV1: Volumen espirado forzado en 1 segundo.  
Modificado de Della Porta, et al. *Haematologica* 2011 (5)

- **Índice de Sorror (Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index, HCT-CI) (Tabla 12)**, de aplicación extensa en el trasplante hematopoyético (80), más completo que el índice de Charlson y que ha sido validado en pacientes con SMD (79, 81).
- **Índice de comorbilidad en SMD (MDS-CI) de Della Porta y Malcovati (Tabla 13)**. Se trata de una escala de comorbilidad específica para pacientes con SMD, basada en los procesos comórbidos más frecuentes en ellos. Se evalúan diferentes comorbilidades y se establecen tres grupos según la supervivencia global. El MDS-CI se ha diseñado 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 (5, 82). El MDS-CI tiene valor pronóstico independiente para la supervivencia global y es especialmente útil en pacientes con SMD de riesgo bajo, ya que permite identificar pacientes con baja probabilidad de transformación, pero alta mortalidad atribuible a la presencia de los procesos comórbidos. En este subgrupo tendría especial relevancia conseguir la independencia transfusional, ya que la anemia empeora la comorbilidad. Se ha demostrado que la adición al IPSS- R de una valoración de la comorbilidad consigue mejorar su capacidad pronóstica (83).

**Evaluación integral**

No sólo la edad, la comorbilidad y el estado funcional (físico y cognitivo) influyen en la evolución de los pacientes con neoplasias (en nuestro caso los SMD). También las alteraciones nutricionales, la polifarmacia, la presencia de los denominados síndromes geriátricos (demencia, caídas, etc.) contribuyen al desenlace y deterioran su calidad de vida. Por esta razón, la evaluación de los pacientes ancianos con SMD debe ser completa y guiada por un equipo geriátrico, que conozca a fondo las herramientas necesarias para llevarlo a cabo y que además de clasificar al paciente como robusto, vulnerable o *unfit*, sea capaz de poner en marcha intervenciones que puedan paliar los déficits detectados y vigilar su evolución (84).

Sin embargo, los equipos geriátricos multidisciplinares no son un elemento de apoyo del que se disfrute de forma sistemática en la mayoría de los hospitales, por lo que se han tenido que desarrollar diversas alternativas, que pueden resumirse en dos:

- a) una estrategia en 2 pasos, con un cribado inicial (*screening*), seguido de una CGA para aquellos que no superan la evaluación inicial
- b) y una evaluación geriátrica abreviada (*Abridged Geriatric Assessment, aGA*).

La evaluación en 2 pasos exige a su vez: 1) que el cribado se haga con una técnica muy sensible que permita detectar, sin consumir muchos recursos, los pacientes que podrían tener problemas si recibieran un tratamiento estándar y que, para estar más seguros, deberán ser sometidos a una CGA antes de proponer al paciente una determinada ruta terapéutica y 2) disponer de un equipo geriátrico multidisciplinario que pueda llevar a cabo la CGA. El problema del cribado es que, si la prevalencia de alteraciones es alta, una sensibilidad elevada no garantiza un alto valor predictivo negativo y muchos pacientes vulnerables pueden ser considerados robustos. La técnica de cribado más conocida es la denominada G8 (85), que ha sido modificada en los últimos años para mejorar su rendimiento, lo que ha conducido a la escala G8-modificada, que incluye sólo 6 ítems (86).

Por el contrario, la evaluación geriátrica abreviada parece la estrategia más adecuada para aquellos centros en los que la infraestructura geriátrica sea de nivel intermedio y puede ser una opción útil para los pacientes con SMD con edades comprendidas entre los 65 y 70 años en los centros con buen equipamiento geriátrico. Varios grupos han intentado desarrollar sistemas de evaluación integral abreviada para pacientes ancianos con diferentes enfermedades hematológicas (74, 87, 88), siendo de destacar la labor realizada por un grupo de hospitales españoles en la validación de una escala integral abreviada (*Geriatric Assessment in Hematology, Escala GAH, Tabla 14*) para la evaluación del estado global de salud de pacientes ancianos con diversas neoplasias hematológicas, entre ellas los SMD (89, 90) y cuya puntuación se puede calcular con ayuda de una herramienta online ([gah.projectocelvision.net](http://gah.projectocelvision.net)).

A diferencia de la sencilla y rápida estimación de la expectativa de vida que ofrece el índice de Lee, la evaluación geriátrica (abreviada o integral) permite identificar problemas y plantear intervenciones por parte del equipo geriátrico con el fin de mejorar las expectativas del paciente anciano más allá de su enfermedad hematológica (91, 92). Sin embargo, para aprovechar dicha ventaja competitiva, resulta imprescindible disponer del equipo geriátrico de apoyo que pueda intervenir para paliar los déficits detectados.

Recientemente se ha comunicado el impacto de la CGA en la capacidad para completar el tratamiento en los pacientes con SMD de alto riesgo y LMA oligoblástica tratados con azacitidina (93), lo que en parte podría explicar las discrepancias entre los resultados terapéuticos observados en los ensayos clínicos y en la vida real (94).

Tabla 14. Dimensiones e ítems de la escala GAH.

ESCALA GAH									
<b>Situación funcional</b>									
Número de fármacos (en uso actual, deben tomarse de forma continua al menos 2 semanas; laxantes y analgésicos sólo si toma más de 3 veces por semana)									
Velocidad de la marcha. Velocidad para recorrer 4 metros a paso normal (ver instrucciones)									m/seg
Estado de ánimo ¿En la última semana se sintió deprimido? (Seleccionar sólo una)									
Nunca, muy raramente u ocasionalmente (no más de dos días)			Bastante a menudo, frecuentemente o todo el tiempo (3 a 7 días)						
Actividades de la vida diaria (AVD) Necesita ayuda de otros para su vida cotidiana <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Dispone de cuidador <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No									
Tiene alguna dificultad para (cine)									
Comprar objetos personales (p. ej. Objetos de aseo o medicinas)		Manejar dinero (p. ej. llevar cuentas o pagar deudas)		Caminar (El uso de bastón o ayudas está permitido)		Realizar trabajo doméstico ligero (p. ej. fregar, levantarse, o limpieza ligera de la casa)		Bañarse o ducharse	
Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
Estado de Salud Subjetivo En general, comparando con otras personas de su edad, diría de su salud que es... (seleccionar sólo una)									
Excelente		Muy buena		Buena		Regular		Mala	
<b>Nutrición</b> (ver instrucciones)									
Peso (Kg)			Talla (m), con dos decimales			IMC			
¿Ha perdido algo de peso en los últimos 3 meses?			¿Ha comido menos de lo habitual en los últimos 3 meses debido a pérdida de apetito, problemas digestivos, o dificultad para masticar o tragar?			¿Ha tenido estrés psicológico o alguna enfermedad aguda en los últimos 3 meses?			
Más de 3 Kg			Mucho menos			Si			
No lo sabe			Algo menos			No			
Entre 1 y 3 Kg			No						
<b>Estado mental</b>									
Responder las preguntas y recoger la respuesta sin ayuda de otros (incluyendo diálogos, documentos, familiares u otra ayuda a la memoria).									
Correcto/Incorrecto		Correcto/Incorrecto		Correcto/Incorrecto		Correcto/Incorrecto		Correcto/Incorrecto	
		1. ¿Cuál es la fecha de hoy?		2. ¿Cuál es el día de la semana?		3. ¿Cómo se llama el sitio donde estamos?		4. ¿Cuál es su número de teléfono?	
		5. ¿Cuál es su edad?		6. ¿Cuándo nació?		7. ¿Cómo se llama el presidente del gobierno?		8. ¿Y cómo se llama el anterior presidente del gobierno?	
		9. ¿Cuáles son los apellidos de su madre?		10. Empezando en 20, reste de tres en tres hasta llegar al final					
<b>Comorbilidad y hábitos</b>									
Diabetes mellitus		Ausencia		Presencia		Diabetes mellitus		Ausencia	
Cáncer		Ausencia		Presencia		Cáncer		Ausencia	
Enfermedad pulmonar		Ausencia		Presencia		Enfermedad pulmonar		Ausencia	
Insuficiencia cardiaca		Ausencia		Presencia		Insuficiencia cardiaca		Ausencia	
Tabaquismo		Nunca fumador/Ex fumador		Fumador actual		Tabaquismo		Nunca fumador/Ex fumador	

Fuente: Herramienta online ([gah.projectocelvision.net](http://gah.projectocelvision.net)).

Tabla 15. Cuestionario EQ-5D-5L.

Debajo de cada enunciado, marque UNA casilla, la que mejor describa su salud HOY

**MOVILIDAD**

No tengo problemas para caminar  • Nos gustaría conocer lo buena o mala que es su salud HOY

Tengo problemas leves para caminar  • La escala está numerada del 0 al 100

Tengo problemas moderados para caminar  • 100 representa la **mejor** salud que usted se pueda imaginar.

Tengo problemas graves para caminar  • 0 representa la **peor** salud que usted se pueda imaginar.

No puedo caminar  • Marque con una X en la escala para indicar cuál es su estado de salud HOY

**AUTO-CUIDADO**

No tengo problemas para lavarme o vestirme  • Ahora, en la casilla que encontrará a continuación escriba el número que ha marcado en la escala

Tengo problemas leves para lavarme o vestirme

Tengo problemas moderados para lavarme o vestirme

Tengo problemas graves para lavarme o vestirme

No puedo lavarme o vestirme

**ACTIVIDADES COTIDIANAS (E). Trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)**

No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas

Tengo problemas leves para realizar mis actividades cotidianas

Tengo problemas moderados para realizar mis actividades cotidianas

Tengo problemas graves para realizar mis actividades cotidianas

No puedo realizar mis actividades cotidianas

**DOLOR/MALESTAR**

No tengo dolor ni malestar

Tengo dolor o malestar leve

Tengo dolor o malestar moderado

Tengo dolor o malestar fuerte

Tengo dolor o malestar extremo

**ANSIEDAD / DEPRESIÓN**

No estoy ansioso ni deprimido

Estoy levemente ansioso o deprimido

Estoy moderadamente ansioso o deprimido

Estoy muy ansioso o deprimido

Estoy extremadamente ansioso o deprimido

SU SALUD HOY =

La mejor salud que usted pueda imaginar

La peor salud que usted pueda imaginar

Fuente: Spanish © 2009 euroQoL Group EQ-5DTM. [https://euroqol.org/\(102\)](https://euroqol.org/(102))

**Variables comunicadas por el paciente**

Además de las variables recogidas por el personal sanitario, hay variables comunicadas por el paciente (*Patient Reported Outcomes*, PROs) que tienen importancia pronóstica en los pacientes con SMD. Es el caso de la astenia (95) y la CVRS (96), que han demostrado tener por sí mismas un impacto pronóstico independiente en los pacientes con SMD. La astenia se puede recoger con diversas escalas (97), pero la utilización de las 3 preguntas sobre la astenia del cuestionario de CVRS de la EORTC denominado QLQ-C30 y que está diseñado para pacientes con cáncer, parece suficiente. La CVRS tiene la importancia adicional de que es tanto un predictor como un desenlace (*Outcome*), por lo que junto a la supervivencia es uno de los aspectos más valorados por los pacientes y debería ser objeto de seguimiento evolutivo. La CVRS en los pacientes con SMD se puede recoger, entre otras, mediante la escala QUALMS (98, 99) (38 ítems, específica de SMD), la escala QLQ-C30 (30 ítems, específica de cáncer) o la escala EQ-5D (100) (6 ítems, uso general).

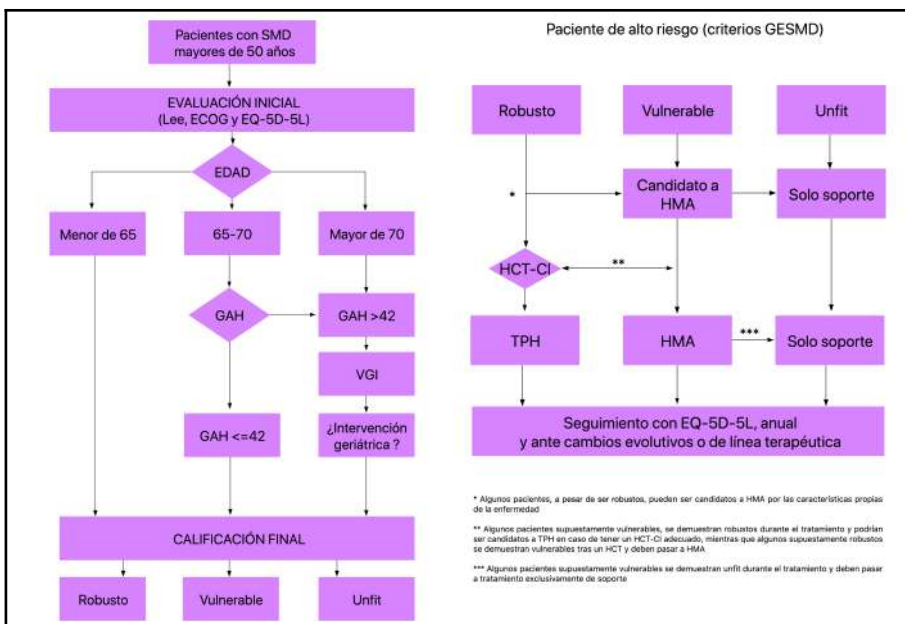
**Predicción de la tolerancia al tratamiento (“treatment tolerability”)**

La tolerancia al tratamiento es un concepto que incluye la mortalidad precoz, la interrupción del tratamiento, el desarrollo de toxicidad severa (medular grado 4 o extramedular grado 3), la necesidad de reducir dosis desde el principio o durante el desarrollo de la terapia, la necesidad de alargar el intervalo entre ciclos, etc. En el ámbito oncológico se dispone de varias herramientas como la CARG o la CRASH (84), que pretenden predecir la tolerancia al tratamiento de los pacientes que padecen tumores sólidos. Es evidente que dicha tolerancia depende de la pauta quimioterápica específica a administrar y la principal limitación de estas herramientas es que la experiencia de su utilización en pacientes con neoplasias hematológicas es mínima y que las pautas quimioterápicas utilizadas no son representativas de las habitualmente utilizadas en Hematología. Se dispone de datos preliminares no publicados que sugieren que la escala GAH podría ser útil para predecir la tolerancia al tratamiento en pacientes con diversas neoplasias hematopoyéticas, incluyendo los SMD. La potencial utilidad del Índice de Lee para este fin se encuentra actualmente en estudio.

**Seguimiento de estado general del paciente con SMD**

El seguimiento de los pacientes con SMD debe incluir tanto los aspectos vitales (supervivencia), como los cambios biológicos evolutivos en la enfermedad (evolución clonal, transformación leucémica) y la respuesta al tratamiento, pero también debería incluir una evaluación periódica del estado general, aspecto éste poco estudiado en Hematología (101). Para poder llevarlo a cabo deberíamos disponer de herramientas sensibles al cambio. La escala GAH (Tabla 14) ha demostrado ser sensible al cambio y se podría aplicar de forma evolutiva a estos pacientes, aunque también parece aconsejable la autoevaluación de la CVRS mediante la escala EQ-5D-5L (Tabla 15; cuestionario breve que el enfermo puede rellenar en su domicilio o en la sala de espera), tanto al diagnóstico como anualmente y cada vez que se evalúe la respuesta terapéutica o se sospeche la progresión de la enfermedad (cambio de tipo de SMD o transformación leucémica).

Figura 1: Algoritmo recomendado por el GESMD para el manejo de pacientes con SMD >50 años de alto riesgo.



**Recomendaciones del GESMD**

1. Se debe evaluar el estado general, incluyendo la calidad de vida relacionada con la salud, en el momento del diagnóstico a todos los pacientes diagnosticados de SMD, con herramientas estandarizadas (Figura 1).
2. Se debe evaluar de forma evolutiva la calidad de vida relacionada con la salud, anualmente y cada vez que se produzca un cambio evolutivo o se evalúe la respuesta terapéutica. Se recomienda para este fin, por su sencillez, la escala EQ-5D-5L (Figura 1).

## Guías españolas SMD y LMMC 2020 - Pronóstico

## Estratificación del pronóstico de los SMD

Coordinado por Dr. Guillermo Sanz

Lista de autores de este capítulo en páginas finales

## Introducción

Como corresponde a un grupo heterogéneo de enfermedades, los SMD presentan un pronóstico muy variable, tanto en términos de supervivencia global (SG) como de riesgo de evolución a leucemia mieloblástica aguda (LMA) (103, 104). Ello, unido a la avanzada edad de la mayoría de los pacientes, presencia frecuente de comorbilidades significativas y elevada morbilidad y mortalidad 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 el tratamiento al riesgo estimado. Desde su creación en 1997, el Índice Pronóstico Internacional (*International Prognostic Scoring System*, IPSS) (105) 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 reconocimiento del valor pronóstico de la clasificación OMS (106), pero su uso no se ha extendido suficientemente, probablemente porque no ha demostrado mejorar sustancialmente al IPSS. En cambio, el IPSS-revisado (IPSS-R) (9) se ha consolidado como el mejor índice pronóstico para estratificar a los pacientes en bajo y alto riesgo y es en la actualidad el más utilizado.

## 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 ellos.

## Modelos pronósticos

## IPSS

En 1997 se publicó el IPSS (105), que tomó como punto de partida dos índices pronósticos publicados previamente (103, 107) 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 proliferativa (recuento de leucocitos superior a  $12 \times 10^9/L$ ) 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 médula ósea, 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 16**, el IPSS se calcula 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 SG, 5,7 años), intermedio-1 (puntuación, 0,5 – 1; mediana SG, 3,5 años), intermedio-2 (puntuación, 1,5 – 2; mediana SG, 1,1 años) y alto riesgo (puntuación, 2,5 – 3,5; mediana SG, 0,4 años). El IPSS es capaz de predecir el curso evolutivo de los pacientes, tanto no tratados como sometidos a trasplante alogénico o quimioterapia tipo LMA y tiene una gran simplicidad. Además, puede ser empleado de forma dinámica, tanto al diagnóstico como durante la evolución de la enfermedad (106). Asimismo, los ensayos clínicos que han conducido a la aprobación de nuevos fármacos para el tratamiento de los SMD han empleado el IPSS (108, 109). 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 no disponibilidad de estudio citogenético apropiado 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 a la citogenética así como la ausencia de reconocimiento de otras características con peso pronóstico independiente demostrado (103, 104, 110). Además, el IPSS ofrece una limitada capacidad para identificar pacientes de bajo riesgo. En

Tabla 16. Índice Pronóstico Internacional (IPSS).

Variable	0 puntos	0,5 puntos	1 punto	1,5 puntos	2 puntos
Blastos MO (%)	<5%	5-10%		11-20	21-30
Cariotipo*	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenias	0-1	2-3			
*Cariotipo: <b>Bueno:</b> Normal, -Y, del(5q), del(20q) como anomalías únicas; <b>Malo:</b> Complejo ( $\geq 3$ anomalías) o anomalías del cromosoma 7; <b>Intermedio:</b> otras anomalías únicas o dobles.					
Grupo de riesgo: <b>Bajo:</b> 0 puntos; <b>Intermedio-1:</b> 0,5-1 puntos; <b>Intermedio-2:</b> 1,5-2 puntos; <b>Alto:</b> $\geq 2,5$ puntos.					
Modificado de Greenberg et al. <i>Blood</i> 1997 (105).					

un estudio retrospectivo del GESMD en el que se evaluaron 2373 pacientes, se puso de manifiesto que casi una tercera parte de los clasificados como riesgo intermedio-1 tenían una supervivencia inferior a 30 meses, similar por lo tanto a lo esperado en los pacientes de alto riesgo (111).

## 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 (112, 113). La dependencia transfusional de concentrados de hemáties

Tabla 17. Índice pronóstico basado en la clasificación OMS (WPSS).

Variable	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Categoría OMS	AR, ARSA, 5q-	CRDM, CRDM-SA	AREB-1	AREB-2
Cariotipo*	Bueno	Intermedio	Malo	-
Requerimientos transfusionales**	No	Regular	-	
*Cariotipo <b>Bueno:</b> Normal, -Y, del(5q), del(20q); <b>Malo:</b> complejo, anomalías del cromosoma 7; <b>Intermedio:</b> otras anomalías.				
**Dependencia Transfusional: al menos una transfusión cada 8 semanas en un periodo de 4 meses.				
Grupo de riesgo: <b>Muy bajo:</b> 0 puntos; <b>Bajo:</b> 1 punto; <b>Intermedio:</b> 2 puntos; <b>Alto:</b> 3-4 puntos; <b>Muy alto:</b> 5-6 puntos.				
AR: Anemia refractaria; ARSA: Anemia refractaria con sideroblastos en anillo; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilinea; CRDM-SA: citopenia refractaria con displasia multilinea y sideroblastos en anillo; AREB: Anemia refractaria con exceso de blastos.				
Modificado de Malcovati et al. <i>J Clin Oncol</i> 2007 (106).				

Tabla 18. IPSS-R.

Característica	0 puntos	0,5 puntos	1 punto	1,5 puntos	2 puntos	3 puntos	4 puntos
Grupo riesgo citogenético	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy pobre
Blastos MO, %	0 – 2		3 – 4,9		5 – 10	>10	
Hemoglobina, g/dL	≥10		8 – 9,9	<8			
Plaquetas, x 10 <sup>9</sup> L	≥100	50 – 99	<50				
PMN, x 10 <sup>9</sup> L	≥0,8	<0,8					
Grupo de riesgo: <b>Muy bajo:</b> 0-1,5 puntos; <b>Bajo:</b> >1,5 – 3 puntos; <b>Intermedio:</b> >3 – 4,5 puntos; <b>Alto:</b> >4,5 – 6 puntos; <b>Muy alto:</b> >6 puntos.							
*Modificado de Greenberg PL et al. Blood 2012 (9).							

también presenta gran relevancia en el pronóstico (112, 114). El grupo de Pavía demostró que la clasificación de la OMS, dependencia transfusional y 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 17** (106). Este sistema ha sido validado en series externas de pacientes no tratados (106, 115) y en pacientes sometido a trasplante alogénico (116). No obstante, el uso del WPSS no se ha generalizado por la subjetividad de la valoración de la displasia morfológica y de los criterios para iniciar el soporte transfusional, por los defectos comunes al IPSS derivados del uso de la misma clasificación de riesgo citogenético y, probablemente, porque no aporta mucho más que lo que ofrece el IPSS. El nivel de hemoglobina (8 g/dL en mujeres y 9 g/dL en hombres) podría reemplazar a la dependencia transfusional en el índice pronóstico (117), 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 edad y comorbilidad, no tenidas en cuenta por la cifra de hemoglobina (118). Un estudio del grupo internacional mostró que el WPSS tiene un valor predictivo similar al del IPSS-R (119).

### IPSS-R

El IPSS-R se construyó a partir de una serie de 7012 pacientes y se muestra en la **Tabla 18** (9). El IPSS-R sigue basándose en las variables presentes en el IPSS pero con nuevas categorías, incluyendo una nueva categorización de las alteraciones citogenéticas que se muestra en la **Tabla 19** (120) y diferente puntuación. El IPSS-R 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. Para la toma de decisiones terapéuticas, especialmente complicadas en el grupo de riesgo intermedio, un estudio utilizando la misma serie de pacientes que dio origen al IPSS-R, recomienda emplear un punto de corte de 3,5 para dividir a los pacientes en dos grupos de riesgo (alto riesgo, puntuación superior a 3,5 y bajo riesgo, puntuación igual o inferior a 3,5) (121). Existen otros trabajos que sugieren que la totalidad de pacientes del grupo intermedio pueden ser clasificados como riesgo alto, ya que su evolución es más cercana a los dos grupos de alto riesgo que a los de riesgo más bajo (122).

El IPSS-R destaca el papel de la edad en la SG incorporando un índice específico, IPSS-RA, que tiene en consideración la edad. Además, reconoce el valor para la SG de parámetros adicionales como estado general, ferritina sérica, LDH y, provisionalmente, beta-2-microglobulina. El IPSS-R ha confirmado su valor predictivo, superior al del IPSS, en series independientes de

pacientes no tratados (123, 124) o tratados con azacitidina (125), lenalidomida (126) o trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (127).

### Impacto pronóstico de mutaciones somáticas

Más del 80% de pacientes con SMD presentan mutaciones somáticas (41, 45, 46, 128-130). El número de mutaciones tiene peso pronóstico independiente, siendo mayor la transformación a leucemia a mayor número de mutaciones presentes (45). Diversos estudios coinciden en señalar el efecto peyorativo de la presencia de mutaciones de los genes *TP53*, *EZH2*, *ETV6*, *RUNX1*, *ASXL1* y *SRSF2* (41, 43, 46, 131-133).

Las mutaciones en *TP53* confieren un pronóstico desfavorable de forma independiente, incluso en pacientes con cariotipo complejo en los que selecciona una subpoblación de pacientes con un pronóstico desolador con una supervivencia muy acortada. Asimismo, múltiples estudios y también los del GESMD, han demostrado la asociación de dicha mutación, especialmente en presencia de un cariotipo complejo, con menor supervivencia y mayor riesgo de recaída post-trasplante (134-137). El pronóstico desfavorable independiente del resto de mutaciones, aunque probable, necesita confirmación.

Por el contrario la presencia de mutaciones de *SF3B1*, estrechamente asociado a la presencia de sideroblastos en anillo, confiere un pronóstico favorable, especialmente cuando se detecta como única alteración (132, 138-140).

Diversos grupos han propuesto índices pronósticos con datos moleculares (46, 139, 141) y en la actualidad se está trabajando en el desarrollo de un IPSS molecular que incorpore, a los parámetros clásicos establecidos, el impacto pronóstico independiente adicional que proporcionan los estudios mutacionales.

### Otros 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.

#### Ferritina

El grupo de Pavía también fue el primero en reconocer la influencia del nivel de **ferritina** en la SG (106). En esta serie el desarrollo de sobrecarga de hierro, definida como ferritina sérica >1.000 ng/mL, afectó negativamente la supervivencia de los pacientes independientemente de la intensidad de las

Tabla 19. 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) (excepto con -7 ó del(7q))
Intermedio	del(7q), +8, +19, i(17q) aislada y cualquier otra anomalía única o doble en clones independientes
Pobre	-7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas, anomalías dobles que incluyen -7/del(7q) y anomalías complejas con 3 anomalías
Muy pobre	Anomalías complejas con >3 anomalías

\*Categorías definidas por Schanz et al. J Clin Oncol 2012.(120).



transfusiones tanto en la serie global 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 solo en la SG sino 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 (115).

#### Mielofibrosis

Desde hace dos décadas se ha postulado el peor pronóstico que lleva consigo la existencia de **mielofibrosis** (142). Se ha demostrado que la presencia de mielofibrosis moderada/grave (densa y difusa, con o sin formación de colágeno; grados 2-3 de la OMS) tiene una gran influencia en SG y en el riesgo de transformación a LMA en pacientes tanto de categorías de bajo riesgo como de alto riesgo de la OMS (143). La incidencia de fibrosis moderada o severa en pacientes con SMD está en torno al 17% (143) y varía según el subtipo de SMD, siendo más frecuente en casos de citopenia refractaria con displasia multilinea o anemia refractaria con exceso de blastos (144). La fibrosis, además, se asocia a displasia multilinea, altos requerimientos transfusionales, trombopenia, citogenética adversa, presencia de progenitores mieloides inmaduros de localización atípica y más blastos en sangre periférica (143).

#### Trombocitopenia

La proporción de pacientes con un **número de plaquetas** inferior a  $100 \times 10^9/L$  es variable, 33-76% según las series (145, 146), y la trombocitopenia grave, inferior a  $20-30 \times 10^9/L$ , es relativamente infrecuente, en un 8-16% (145, 147). Aunque la trombocitopenia grave es más frecuente en IPSS de alto riesgo, también está presente en IPSS de bajo riesgo (145, 147, 148), y diversos estudios han puesto de manifiesto su impacto negativo en el pronóstico (145, 149, 150). Un estudio del 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 (147).

#### Neutropenia

Del mismo modo, un trabajo del GESMD ha evidenciado que la neutropenia grave (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 (151). La influencia peyorativa de la trombocitopenia y neutropenia graves también ha sido observada en el IPSS-R (9).

#### Anomalías citogenéticas

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 (110, 120, 152-155). Así, contrariamente a lo que ocurre con el IPSS, el estudio de una serie cooperativa de 2351 pacientes demostró que las categorías de riesgo citogenético deberían tener un peso al menos similar al de la proporción medular de blastos (110). Del mismo modo un estudio cooperativo de 2902 pacientes con participación del Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica ha sido capaz de definir 5 grupos pronósticos (Tabla 19) que reconocen 19 categorías citogenéticas específicas (120). Esta clasificación de riesgo citogenético ha sido adoptada por el IPSS-R (9). El número de alteraciones citogenéticas es más relevante que la presencia del denominado cariotipo monosómico (156). Los casos con estudio citogenético no valorable (ausencia o mala calidad de las metafases) parecen tener peor pronóstico que los pacientes con cariotipo normal. En ellos, la dependencia transfusional (157) y la presencia de anomalías usando técnicas de cariotipado molecular (SNP array) (34) presentan valor pronóstico.

#### Citometría de flujo

Aunque la **citometría de flujo** presenta un indudable potencial diagnóstico y pronóstico, hacen falta más estudios para determinar con precisión el valor pronóstico independiente que podrían presentar algunas de las anomalías detectadas (18, 37, 158) así como contextualizar su peso pronóstico en relación a los parámetros universalmente reconocidos.

#### SMD secundarios

Los **SMD secundarios** a tratamiento con quimio y/o radioterapia presentan un pronóstico inferior a los SMD primarios. Hasta que no se disponga de datos en series muy amplias (el GESMD está actualmente desarrollando un estudio cooperativo internacional de estas características), creemos que en ellos se deberían emplear, aunque con extrema cautela, los índices pronósticos aceptados universalmente. De hecho, una serie mostró el pronóstico adverso de las anomalías citogenéticas de alto riesgo, citopenias, dependencia transfusional y exceso de blastos (159).

### Identificación de pacientes con mayor riesgo del asignado por el IPSS

Un estudio del GESMD evaluó la capacidad del IPSS-R, WPSS, índice específico para pacientes de bajo riesgo del *MD Anderson Cancer Center* (160) y de los criterios de las guías 2012 del GESMD para identificar pacientes de alto riesgo entre los de bajo riesgo (bajo o intermedio-1) según el IPSS (111). Este estudio demostró que los nuevos sistemas de estratificación ofrecen una mejor identificación de estos pacientes. Además, cuando al menos 2 de los índices clasificaban al paciente como de alto riesgo el comportamiento clínico era de alto riesgo, lo que justificaría el uso conjunto de estos índices pronósticos en la práctica clínica.

### 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 índice pronóstico. Así, en la elección del tratamiento influyen de forma notable características del paciente con gran impacto en la SG, como edad (105, 107, 149), comorbilidad (5, 79, 161, 162), factores psicosociales y entorno social. Como se muestra en otra sección de esta Guía, 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 (5). Asimismo, el estado general del paciente medido con el índice de Lee que mide comorbilidad, edad y funcionalidad, es un factor pronóstico para la SG, independiente del IPSS-R y del estado mutacional por NGS (58). Además, siempre hay que tener en cuenta los factores de respuesta a un tratamiento específico, los cuales son discutidos en detalle en las secciones de tratamiento de soporte y de pacientes con SMD de bajo y alto riesgo de esta Guía.

### Recomendaciones del GESMD para la estratificación del pronóstico de los SMD

- 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 sección dedicada a la LMMC).
- De acuerdo con las premisas previas se recomienda diferenciar los siguientes dos grupos de riesgo en pacientes con SMD:
  - Pacientes de alto riesgo** (mediana esperada de SG inferior a 30 meses)
    - IPSS de riesgo intermedio-2 y alto y/o IPSS-R con puntuación  $>3,5$
    - IPSS intermedio-1 y/o IPSS-R de riesgo intermedio con puntuación  $\leq 3,5$  con 1 o más de las siguientes características:
      - Anomalía citogenética de riesgo alto o muy alto del IPSS-R
      - Plaquetas  $<30 \times 10^9/L$
      - PMN  $<0,5 \times 10^9/L$
      - Mielofibrosis (grados 2-3 de la OMS)
      - Mutación somática en *TP53*
  - Pacientes de bajo riesgo** (mediana de SG superior a 30 meses)
    - Pacientes no incluidos en la definición anterior de alto riesgo

## Tratamiento de soporte

Coordinado por Dra. Beatriz Arrizabalaga

Lista de autores de este capítulo en páginas finales

### Definición de necesidad terapéutica

La decisión de iniciar tratamiento en pacientes con SMD debe basarse en su pronóstico individual. En la sección de estratificación pronóstica 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 supervivencia, por lo que todos estos pacientes serían candidatos de entrada a recibir un tratamiento activo (ver sección de tratamiento de SMD 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 quienes son candidatos para 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 de tratamiento de SMD de bajo riesgo.

### ¿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.

### 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** (agentes estimulantes de la eritropoyesis y transfusiones), **neutropenia**, **trombopenia**, **sobrecarga de hierro transfusional** y otras medidas de apoyo.

### Recomendaciones del GESMD para la definición de necesidad terapéutica

1. Todos los pacientes con SMD de alto riesgo deben ser valorados como 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 hemoglobina inferior a 10 g/dL (en mujeres podría ser de 9,5 g/dL) se considera motivo de inicio de tratamiento.
4. La trombopenia grave ( $<20-30 \times 10^9/L$ ) se asocia a mayor riesgo de sangrado y mortalidad por hemorragia y peor supervivencia global, especialmente dentro del grupo de pacientes de bajo riesgo. Los pacientes con trombopenia inferior a  $30 \times 10^9/L$  se consideran candidatos a tratamiento y los pacientes con trombopenia moderada (entre  $30$  y  $100 \times 10^9/L$  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  $0,5 \times 10^9/L$ ) en pacientes de bajo riesgo se asocia a mayor riesgo de infecciones, menor supervivencia global y mayor evolución a LMA, por lo que se debe considerar en sí misma motivo de inicio de tratamiento. Los pacientes con neutropenia moderada ( $0,5 - 1 \times 10^9/L$ ) sin infecciones de repetición no son candidatos para iniciar tratamiento. La decisión de iniciar tratamiento en pacientes con infecciones de repetición debe ser individualizada, independientemente de la cifra de neutrófilos.

### Tratamiento de la anemia

#### Soporte transfusional

La definición de anemia, de acuerdo con la OMS, corresponde a un valor de hemoglobina (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 (163, 164). 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 cardíaca, ya que la anemia incrementa el gasto cardíaco, conlleva a una hipertrofia ventricular y exacerba los síndromes coronarios (163, 164). El remodelamiento cardíaco parece iniciarse cuando la concentración de hemoglobina cae por debajo de 10,7 g/dL (165). La coexistencia de insuficiencia renal y niveles disminuidos de eritropoyetina (EPO) pueden empeorar la anemia. Varios estudios han evaluado la calidad de vida (QoL) en SMD y han concluido que los pacientes con anemia significativa presentan también una reducción global en la QoL en comparación con controles sanos de la misma edad y sexo (163, 164). La principal causa de muerte no leucémica de los pacientes con SMD de bajo riesgo es la insuficiencia cardíaca (112, 166). Todavía no está claro si, en los pacientes con SMD, un mejor control de la anemia revertiría el remodelamiento cardíaco.

#### Consideraciones generales en la terapia transfusional de CH

El pilar del tratamiento de los SMD es el soporte transfusional con concentrados de hematíes (CH). La transfusión de CH debería ser considerada en cualquier paciente con sintomatología derivada de la anemia. Las sociedades científicas (2, 167) recomiendan 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 pre-transfusionales 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 pre-transfusional 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 cardíaca, respiratoria, vascular periférica o neurológica, que podría hacer necesario mantener una concentración de Hb pre-transfusional próxima a 10 g/dL.

Una de las complicaciones de las transfusiones de CH crónicas es la alo sensibilización eritrocitaria, que puede dificultar la selección de unidades compatibles (168). Por ello es aconsejable realizar selección de unidades de CH con la mayor compatibilidad posible en los antígenos eritrocitarios más inmunogénicos (Antígenos Rh C, D, E o Kell) (169). En caso de aparición del primer anticuerpo anti eritrocitario se debe transfundir iso-

fenotipo amplio extendido. Otras medidas que pueden ser consideradas desde el inicio del soporte transfusional son la leucodepleción (se realiza de forma prácticamente universal) y la prevención de la hemosiderosis. Sin embargo, el riesgo más frecuentemente registrado es la sobrecarga circulatoria por hipervolemia, sobre todo en el paciente anciano y casos de insuficiencia cardíaca o renal, por lo que deberán tomarse las precauciones oportunas en este tipo de pacientes (**Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 5º ed. SETS. 2015**) (170).

**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.
- d) Reducir la mortalidad de origen cardíaco. La transfusión de CH de forma crónica debe mantener una cifra de Hb suficiente para tolerar adecuadamente la anemia.

**Dosis de CH**

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, aunque las últimas recomendaciones (Guías SETS. 2015) (170) en transfusión apuntan a transfundir sólo la cantidad de CH suficiente para corregir síntomas, lo que puede suponer transfundir de una en una bolsa, sobre todo en mujeres y pacientes de poco peso corporal. Las transfusiones en régimen liberal (objetivo de Hb 9-10 g/dL) frente al restrictivo (7-8 g/dL) no han demostrado la reducción de mortalidad a largo plazo en pacientes con enfermedad cardíaca o factores de riesgo (171). En cuanto al intervalo entre transfusiones, debe encontrarse un periodo regular que permita un efecto clínico constante.

**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 20**. En los pacientes con transfusiones repetidas, la consecuencia más relevante es la sobrecarga de hierro transfusional (ver más adelante), reconocida como efecto adverso transfusional con indicación de comunicación en los sistemas de hemovigilancia tanto según normas europeas como españolas (172).

Tabla 20. Reacciones adversas transfusionales. (Guía SETS 2015)

	Inmunes	No inmunes
<b>Reacciones adversas transfusionales INMEDIATAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Reacción hemolítica aguda</li> <li>▶ Reacción febril no hemolítica</li> <li>▶ Reacción alérgica</li> <li>▶ Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART, TRALI en inglés)</li> <li>▶ Aloinmunización con destrucción plaquetar inmediata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Sobrecarga circulatoria</li> <li>▶ Contaminación bacteriana</li> <li>▶ Disnea asociada a la transfusión</li> <li>▶ Hemólisis no inmune</li> <li>▶ Reacciones hipotensivas</li> </ul>
<b>Reacciones adversas transfusionales RETARDADAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Reacción hemolítica retardada</li> <li>▶ Aloinmunización frente antígenos eritrocitarios</li> <li>▶ Púrpura postransfusional</li> <li>▶ Enfermedad injerto contra el huésped postransfusional (EICH-T)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Transmisión de agentes infecciosos</li> <li>▶ Hemosiderosis transfusional</li> <li>▶ Transmisión de priones (variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob)</li> </ul>

\*Categorías definidas por Schanz et al. J Clin Oncol 2012.(120).

**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 y 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 (fundamentalmente Rh-Kel), 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.

**Agentes estimulantes de la eritropoyesis**

El tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE;  $\alpha$ -Epo,  $\beta$ -Epo, Darbepoetina) 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 G-CSF. El sinergismo entre AEE y G-CSF, dos potentes inhibidores de la apoptosis, mejora la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de los progenitores hematopoyéticos, aunque la combinación no siempre mejora las respuestas (173, 174). La mayoría de respuestas (61.5%) ocurren en los 3 primeros meses de tratamiento y tienen una duración media de 15-18 meses (175).

Únicamente se han realizado cuatro estudios aleatorizados en fase III con epoetina (EPO) en los pacientes con SMD: uno con EPO frente a placebo (176), dos con EPO + G-CSF frente a tratamiento de soporte (177, 178) y un cuarto entre EPO versus EPO + G-CSF (179). 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 (180-191) (la mayoría en fase II con pocos pacientes y algunos describiendo cohortes de enfermos tratados), que se han seguido de varios meta-análisis (174, 192-195) que apoyan el uso de la EPO y EPO + G-CSF en el tratamiento de la anemia en los SMD. Algunas publicaciones, objetivan además, una mejora en la supervivencia de los pacientes tratados con EPO o EPO+ G-CSF frente a tratamiento de soporte (173, 196, 197). Dos trabajos recientes randomizados y ciegos contra placebo (198, 199) confirman esta eficacia observada durante años para las dos eritropoyetinas más utilizadas. Los resultados de eficacia y seguridad de  $\alpha$ -Epo en pacientes SMD de bajo riesgo ha permitido su aprobación en Europa con la indicación precisa de "tratamiento de la anemia sintomática (concentración de hemoglobina <10 g/dl) en adultos con síndrome mielodisplásico primario de riesgo bajo o intermedio que tienen niveles bajos de eritropoyetina (<200 mU/mL)".

El efecto del tratamiento con darbepoetina (DPO) ha sido analizado en varios estudios en fase II (200-203), demostrando una eficacia similar a la de EPO. Un metanálisis (195) 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 los que recibieron dosis estándar de ambas.

Un estudio retrospectivo y tres estudios prospectivos no randomizados fase II han obtenido unas repuestas eritroides entre 50-71% en pacientes con SMD de bajo riesgo tratados con altas dosis de EPO (60-80.000 U por semana)(173, 204), o con DPO (300 mcg una vez a la semana ó 500 ug cada 2-3 semanas (203, 205). Estos datos han sido confirmados por un metanálisis donde se demuestra que los pacientes que recibieron dosis altas de EPO tenían mejor respuesta eritroide que los pacientes que habían recibido EPO a dosis estándar sólo o asociada a G-CSF/GM-CSF (174). Recientemente en un trabajo de revisión de la literatura (206), a pesar de utilizar pautas no siempre comparables entre los diferentes AEE, no han encontrado diferencias de eficacia y seguridad entre  $\alpha$ -Epo y  $\alpha$ -DPO. Ninguno de los metanálisis ha evidenciado un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares o transformación a leucemia en los pacientes que han recibido AEE.

Tabla 21. 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
Modificado de Hellström-Lindberg et al. <i>Br J Haematol</i> 2003 y Jädersten et al. <i>Blood</i> 2005. (208, 210).		

Los principales factores predictivos de respuesta eritroide al tratamiento con EPO y EPO + G-CSF son el nivel sérico de EPO (<500 UI/L), el porcentaje de blastos en médula ósea (<10%), tener un IPSS bajo o INT-1, diagnóstico de anemia refractaria, cariotipo normal, independencia transfusional pretratamiento y duración corta de la enfermedad (207). Los dos más importantes son el nivel sérico de EPO endógena y la dependencia transfusional. La mayoría de 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 (173, 178, 202, 208). Se ha diseñado un modelo predictivo de respuesta en función de los niveles séricos de EPO y de los requerimientos transfusionales (209) confirmando su valor en estudios prospectivos posteriores (Tabla 21) (208, 210). 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 (10, 32, 163, 207, 211-213).

#### Esquema terapéutico

El tratamiento debe iniciarse con dosis altas. En el caso de EPO se recomienda 40.000-80.000 UI/semana (administrada una vez por semana o bien repartida en 2 ó 3 dosis) y en caso de DPO, 150-300 µg/semana (dosis única) dado que la equivalencia asociada es 200 U epoetina : 1 µg darbepoetina.

Los pacientes con sideroblastos en anillo (SA), presentan en algunos trabajos, respuestas más pobres a EPO (175) por lo que algunos autores recomiendan en estos pacientes desde el inicio de tratamiento con EPO, añadir G-CSF. En los pacientes con insuficiencia renal, se debe reducir la dosis semanal inicial en un 50%. Se recomienda un control a las 4 semanas de inicio del tratamiento. Previo al inicio con EPO es necesario valorar siempre otras posibles causas añadidas de anemia (Fe, B12...) y tratarlas específicamente (214).

Para valoración de la respuesta (16-24 semanas) se propone el uso de los criterios de "Respuesta Eritroide" del Grupo Internacional de Trabajo (IWG) 2006 (215). Recientemente hay una propuesta que los modifica y aún no ha sido validada en estudios clínicos (216) y considera 3 situaciones para la obtención de una respuesta clínicamente válida: a) En pacientes sin régimen transfusional un aumento de Hb al menos de 1,5 g/dL en 2 medidas consecutivas durante al menos 8 semanas, con una duración de respuesta mínima de 16 semanas. b) En pacientes con bajos requerimientos transfusionales (3-7 CH/16 semanas) se considera repuesta conseguir independencia transfusional al menos durante 8 semanas. c) En pacientes con altos requerimiento la respuesta mayor es independencia transfusional y la respuesta menor es una disminución de requerimiento del 50% durante al menos 16 semanas, evidentemente manteniendo la misma política transfusional previa.

En caso de respuesta eritroide, se pasará a un tratamiento de mantenimiento con ajuste de dosis. En ausencia de respuesta eritroide, se aumentará hasta máxima dosis de AEE y posteriormente añadir G-CSF (300 µg/semanales administrados en 1 a 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 encuentran: progresión de la enfermedad a mayor riesgo, infección grave concomitante (producción de citoquinas supresoras de eritropoyesis), sangrado con depleción de los depósitos de hierro y desarrollo de autoanticuerpos. Hay que intentar identificar la causa de la pérdida de la respuesta para corregirla. En un gran número de pacientes, sin embargo, no se identifica causa y la enfermedad se mantiene con los mismos datos biológicos del diagnóstico.

La falta de respuesta a los AEE al igual que la pérdida precoz de la respuesta (en los primeros 6 meses) se asocia con un peor pronóstico de los pacientes de bajo riesgo: mayor transformación a LMA y menor SG en un estudio retrospectivo (217).

Actualmente no hay datos sobre la eficacia de biosimilares de EPO en el tratamiento de pacientes con SMD.

### Recomendaciones del GESMD sobre el uso de AEE en SMD

- Una vez sentada la indicación de uso de AEE (Hb <10 g/dL) y antes de iniciar el tratamiento se debe emplear el modelo predictivo de respuesta que incluye la dependencia transfusional (≥ 2 concentrados de hematíes 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 adversos.
- Se aconseja iniciar el tratamiento con dosis altas de entrada para optimizar el tratamiento. En el caso de epoetinas (EPO) se proponen dosis de 40.000-80.000 UI/semana (una vez por semana o repartida en 2 ó 3 dosis) y en el caso de darbepoetina (DPO) 150-300 µg/semana (dosis única). Debe descartarse la presencia de insuficiencia renal (en cuyo caso hay que reducir la dosis al 50%). La evaluación de la respuesta se debe realizar a las 8-16 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 2006.
- 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.
- En caso de falta de respuesta añadir G-CSF (300 µg/semanales administrados en 1 a 3 dosis por semana), durante otras 8 semanas adicionales (previamente aumentar la dosis de AEE hasta las máximas recomendadas). Si no hay respuesta hematológica a las 16-20 semanas se recomienda suspender el tratamiento.
- Si en pacientes respondedores se observa una pérdida de la respuesta, debe descartarse un cambio en el estado de la enfermedad, mediante evaluación en sangre y/o médula ósea y también la presencia de otras causas de anemia concomitantes.

### Tratamiento de la neutropenia

La neutropenia es frecuente en los pacientes con SMD, con una incidencia alrededor del 45%. Las formas graves (inferior a 0,5 x 10<sup>9</sup>/L) aparecen en alrededor del 6% (105) y en pacientes con SMD de bajo riesgo poseen influencia pronóstica independiente en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión a leucemia (151).

### Profilaxis antibiótica y empleo de G-CSF

No hay estudios que apoyen el uso de factores de crecimiento ni 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 (218) y aunque en donantes sanos no induce la aparición de clones con monosomía 7 (219), estos datos deben ser tenidos en cuenta.

### Recomendaciones del GESMD sobre el tratamiento de la neutropenia en SMD

- 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.

### Tratamiento de la trombocitopenia

La incidencia de trombocitopenia en pacientes con SMD es muy variable. Las formas graves (inferior a  $20-30 \times 10^9/L$ ) se presentan en torno al 8-16% (145, 147) y tienen un efecto adverso sobre la mortalidad de causa hemorrágica y la supervivencia en pacientes con SMD de bajo riesgo (147).

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 trombocitopenia adquirida a pesar de un recuento normal.

### Transfusión de concentrado de plaquetas (CP)

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 disponibilidad y coste (220).

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

En los pacientes que solo 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 (221) (Tabla 22).

### Análogos de la trombopoyetina

De los dos agonistas de la trombopoyetina en el área de los SMD de bajo riesgo tenemos la siguiente información:

**Romiplostin.** En un estudio de fase 2, doble-ciego y controlado con placebo en pacientes con SMD de IPSS bajo/intermedio-1 (222, 223), los pacientes tratados con romiplostin experimentaron una reducción significativa de las transfusiones de plaquetas, una mejoría de la respuesta plaquetar y la cifra

Tabla 22. Recomendaciones de la transfusión profiláctica de plaquetas en SMD con tratamiento activo (Rebulla, NEJM 1997) (221)

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

de acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos por paciente fue menor aunque sin diferencias significativas. El perfil de seguridad de romiplostin fue comparable con soporte, pero se observó un mayor número de casos con presencia de blastos en sangre periférica  $>10\%$  en el grupo que recibió romiplostin, 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 supervivencia global y supervivencia libre de LMA. Posteriormente otros trabajos con Romiplostin (224-226) mostraron diferentes grados de respuesta en el conteo de plaquetas (36%-57%) sin objetivarse mayor progresión a LAM. Se recomienda no utilizar en pacientes con exceso de blastos pues parece ser en los que se puede producir un aumento de blastos circulantes.

**Eltrombopag.** También ha demostrado que es bien tolerado en SMD de bajo riesgo y trombopenia severa, mostrando niveles de respuesta del 47% y sin objetivar mayor progresión a LAM (227).

Aunque los análogos de la trombopoyetina no están autorizados en los SMD, determinadas circunstancias (trombocitopenia refractaria con riesgo de sangrado grave) podrían hacer plantear su uso en un contexto clínico.

### Recomendaciones del GESMD sobre el tratamiento de la trombocitopenia en SMD

- El objetivo del tratamiento de la trombopenia es evitar o tratar las hemorragias graves.
- El soporte transfusional debe ser restrictivo, debido al riesgo de aloinmunización y refractariedad plaquetar.
- 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.
- En pacientes en tratamiento activo, las recomendaciones de transfusión profiláctica son las mismas que en las leucemias agudas.
- El uso de agentes trombopoyéticos (Romiplostin, Eltrombopag) como tratamiento de soporte en SMD de bajo riesgo no están aprobados, pero ambos han mostrado eficacia y pueden usarse con seguridad, aunque siempre mejor en Registros o Ensayos Clínicos y en pacientes sin exceso de blastos.

### Tratamiento de la sobrecarga de hierro

Como se ha comentado en secciones anteriores de este documento, la transfusión de concentrados de hematíes (CH), dirigida a controlar la sintomatología provocada por el descenso de hemoglobina, es el pilar fundamental del tratamiento de soporte de los pacientes con SMD. Las transfusiones repetidas de CH originan un gran incremento de la sobrecarga de hierro, que ya suele existir en estos pacientes por el aumento de absorción intestinal de Fe en relación con la diserythropoyesis ineficaz del SMD. En teoría, la edad avanzada y 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 transfusión dependiente (TTD).

En TTD, 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 cardíaca la principal causa de muerte debida al acúmulo de hierro cardíaco. 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 y hemos de ser conscientes que no es la misma enfermedad ni tienen la misma edad ni tolerancia a los fármacos quelantes (228-230).

Como dato biológico básico se sabe que NTBI (*Non Transferrin Bound Iron*)/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 índice de saturación de la transferrina (IST) es mayor de 70% en situaciones de sobrecarga (231-233). La determinación de NTBI/LPI no está validada, pero ha mejorado la estandarización de su cuantificación en Laboratorios de referencia. (234).

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 presentan sobrecarga de hierro (235). La experiencia en España es similar (236).
- En pacientes con SMD se ha visto por resonancia magnética cardíaca resultados de T2\* <20 mseg (este tiempo supone un nivel de hierro cardíaco asociado a disfunción) en general cuando estaban muy politransfundidos (>100 CH) y además ya presentaban severa sobrecarga hepática (237, 238).
- 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 (106, 160, 239).
- Varios estudios retrospectivos han mostrado mayor supervivencia en los pacientes con SMD que reciben quelación (240-242) incluso en un estudio prospectivo (242) pero ninguno de ellos fueron estudios aleatorizados es decir grupos comparables por lo que el aumento de supervivencia de los pacientes quelados podía ser controvertido. Recientemente se han presentado los resultados del Ensayo “Telesto” (243) prospectivo, aleatorizado y doble ciego en el que se objetiva que los pacientes quelados muestran un 36.4% menos de eventos (cardíacos, hepáticos y LAM). También se observó una tendencia de mayor supervivencia, pero sin significado estadístico.
- En el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) es mayor en los pacientes con dependencia transfusional (116) y niveles de ferritina muy elevados antes del trasplante (244, 245). En pacientes con SMD esta mayor MRT se traduce en una supervivencia libre de enfermedad inferior (245).

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 (246-251).

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

- a) la mayoría de los pacientes con SMD presentan sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones repetidas. Una proporción de pacientes puede presentar toxicidad cardíaca 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 NTBI/LPI como tóxico celular,
- c) la sobrecarga de hierro produce un incremento de mortalidad en pacientes que reciben un alo-TPH, aunque se desconoce el posible beneficio de la quelación del hierro en pacientes candidatos a TPH alogénico,
- d) el tratamiento quelante del hierro produce una mayor supervivencia libre de eventos (cardiológicos, hepáticos y LMA).

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:

**Deferasirox** tiene la mayor experiencia publicada tanto en número de pacientes como en tiempo de tratamiento. Deferasirox ha demostrado ser un quelante oral eficaz, aunque efectos adversos renales/digestivos pueden limitar una dosis eficaz en SMD. Se recomienda (nueva formulación en comprimidos “recubiertos”, (252) una dosis de 14- 20 mg/kg/d a partir de ferritina >1.000 ng/ml. En pacientes TTD, hay estudios con dosis de hasta 28 mg/kg/d y estudios donde el fármaco se utiliza con ferritina <1.000 ng/ml sin que en ambos casos se incrementen los efectos adversos (253, 254). En SMD las principales causas de abandono del deferasirox son el aumento de creatinina y los efectos gastrointestinales. Son pacientes de edad avanzada con mala tolerancia digestiva a dosis altas (aunque muy mejorada con la nueva formulación), lo cual hace que según avance la enfermedad que suele coincidir con incremento de la frecuencia transfusional la dosis de quelación sea insuficiente (255).

**Deferoxamina** es un fármaco eficaz, pero su utilización ha sido escasa por mala adhesión a la administración subcutánea (236, 256).

**Deferiprona** es un quelante oral, eficaz sobre todo a nivel cardíaco. Tienen indicación aprobada exclusivamente para TTD y tiene pocas referencias de utilización en SMD dada su posología adversa y la posibilidad de producir citopenias.(257-259).

La experiencia combinando fármacos quelantes está limitada al mundo de TTD. El uso de deferoxamina más deferiprona es una combinación con efecto sinérgico entre ambos quelantes (260) y muy eficaz a nivel cardíaco (261). También se ha publicado en TTD la utilización conjunta de deferiprona con deferasirox (262) y en casos SMD con sobrecarga férrica grave (263).

La monitorización de la sobrecarga de Fe, debe realizarse mediante mediciones seriadas de ferritina, transferrina e IST y además la concentración de hierro hepático por resonancia magnética que consideramos necesaria para una correcta evaluación de la sobrecarga para 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) (264).

Es conveniente también, poder efectuar resonancia magnética cardíaca para valorar el depósito de hierro en el corazón y poder así delimitar su intervención en la cardiopatía que con frecuencia presentan estos pacientes.

Basados en los datos actuales de conocimiento en el significado y manejo de la sobrecarga de hierro en SMD (265) y siendo consciente que es un tratamiento costoso e incluso ocasionalmente tóxico, nuestra recomendación es aconsejar quelación en aquellos pacientes que reciben tratamiento transfusional periódico con el objetivo de evitar el daño tisular asociado a la sobrecarga (266, 267).

### Candidatos a tratamiento quelante del hierro

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.

### Tratamiento quelante

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

**Deferasirox es el fármaco de primera elección.** Teniendo en cuenta que una dosis (comprimidos recubiertos) de 14 mg/kg/día “solo” que la o elimina aproximadamente el hierro contenido en 2 CH que se recibe cada 4 semanas, se puede iniciar con una dosis de 14 mg/kg/día, que se incrementará (dependiendo del nivel de sobrecarga/frecuencia transfusional y de la tolerancia) hasta 20 mg/kg/d. Si no se consigue quelación eficaz y no hay efectos adversos considerar dosis hasta 28 mg/kg/día, aunque estas dosis se han utilizado casi exclusivamente en pacientes jóvenes TTD. Deferasirox está contraindicado en Insuficiencia renal e Insuficiencia hepática grave.

Se puede proponer con intención de paliar las molestias digestivas diferentes medidas: a) comenzar con dosis menores (7 mg/kg/día) e incrementar según tolerancia b) toma del fármaco antes de la cena (en lugar del desayuno) y c) valorar el reparto de la dosis en pauta cada 12h que se ha comunicado igualmente efectivo en TTD (268).

Si el paciente presenta enfermedad cardíaca y/o mal control de la sobrecarga, se recomienda resonancia magnética cardíaca para medir T2\* para intensificar dosis, cambiar de fármaco quelante (deferroxamina en infusión intravenosa/subcutánea o deferiprona vía uso compasivo) o incluso valorar combinaciones (deferroxamina y deferiprona).

### Objetivo

Mantener ferritina <1.500 ng/ml y hierro hepático (RM) <7 mg/gr ( $\pm 100 \mu\text{mol/gr}$ ) (estos niveles han sido validados exclusivamente en TTD). Si la ferritina está entre 500-1.000 ng/ml y el hierro hepático controlado, ajustar dosis de deferasirox a 7-14 mg/kg/día. Si la ferritina es <500 ng/ml y el hierro hepático está controlado, se puede considerar la suspensión temporal como se recomienda en la ficha técnica, aunque en esta situación si el paciente continúa en régimen transfusional y el IST es >60% o el hierro hepático es >7 mg/gr, nuestra recomendación es no suspender sino reducir dosis.

### Inicio del tratamiento quelante

Basados en que no existen estudios en SMD sobre los niveles de sobrecarga en los que se debiera iniciar 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 quelación de forma precoz, a dosis menores con el objetivo de entretener el depósito de hierro y probablemente conseguir mejor tolerancia.

**Inicio:** SMD en fase transfusional periódica en los últimos 6 meses y/o al menos haya recibido 10 CH por su mielodisplasia y/o presenten ferritina >1.000 ng/ml con IST >60%.

### Monitorización del nivel de sobrecarga férrica

**Al inicio:** Hierro sérico, IST y ferritina, hierro hepático por resonancia magnética. Evaluación posterior: Hierro sérico, IST y ferritina cada 3 meses. Realizar una resonancia magnética hepática anual (269). La resonancia magnética cardíaca (T2\*) es necesaria sobre todo si el paciente ha recibido más de 100 CH y además presenta sobrecarga hepática grave (270).

El Grupo francófono (271) estudió en 75 pacientes con SMD en fase transfusional la relación entre sobrecarga cardíaca de Fe medida por T2\* y la función cardíaca medida por la Fracción de Eyección del Ventrículo izq (LVEF) y encontraron SF cardíaca (T2\*  $\leq 20$  ms) en 18,2% de los pacientes y esta fue grave (T2\*  $\leq 10$  ms) en el 4%, también objetivaron una correlación inversa entre el número de unidades de concentrados de hemáties transfundidas y el valor cardíaco T2\*. La prevalencia global de disfunción cardíaca severa (LVEF<35%) fue del 27% en pacientes con T2\*  $\leq 20$  ms, frente al 2% en pacientes con T2\* >20 ms, estos autores recomendaban evaluar la T2\* en los pacientes con SMD transfundidos que han recibido al menos 50 unidades.

### 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 semana el primer mes y después de forma “mensual” junto a estudio de proteinuria. El perfil hepático debe realizarse cada 2 semanas el primer mes y luego mensual (267). Se recomienda la valoración clínica de trastornos digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea), presencia de *rash* cutáneo.

### 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. Si hay que reescalar deferasirox, se hará con incrementos de 3.5 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 índice de saturación de la transferrina y se recomienda como base de la monitorización cada 3 meses. La cuantificación por resonancia magnética hepática y cardíaca tienen indicación en el seguimiento, siendo aconsejable realizar una resonancia magnética hepática y cardíaca 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 (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 resonancia magnética) <7 mg/gr ( $\pm 100 \mu\text{mol/gr}$ ).
4. Deferasirox es el fármaco de elección, ya que es un quelante oral eficaz, que tiene un perfil tóxico renal y digestivo bien conocido, y existe amplia experiencia clínica. La dosis de inicio recomendada en comprimidos recubiertos es de 14 mg/kg/d con ferritina >1.000 ng/mL, incrementando dosis (14-20 mg/kg/d), según tolerancia y control de la sobrecarga. Un inicio con dosis menores (7 mg/kg/d) y escalado posterior de dosis puede conseguir una mejor 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 la tolerancia. Si la ferritina está entre 500-1.000 ng/mL y el hierro hepático controlado, se puede ajustar la dosis de deferasirox a 7-14 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/gr, 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 reinicio de tratamiento con ajuste de dosis.
6. La alternativa con deferroxamina tiene el inconveniente de una gran falta de adherencia terapéutica y con deferiprona existe poca experiencia por lo que debe considerarse un agente de reserva. No hay experiencia publicada sobre el uso combinado de fármacos quelantes en SMD.

## Tratamiento de los SMD de bajo riesgo

Coordinado por Dr. David Valcárcel

Lista de autores de este capítulo en páginas finales

### Introducción

En el momento del diagnóstico, la mayor parte de los SMD se presentan en lo que denominamos como formas de bajo riesgo (baja probabilidad de evolución a LMA y una supervivencia esperada superior a 30 meses). La manifestación más habitual en estos pacientes es la anemia, presente en un 90% de los pacientes y que en el 40% de los casos requiere soporte transfusional en los tres años siguientes al diagnóstico (3).

### Definición de pacientes de bajo riesgo

En la actualidad, el índice pronóstico más empleado es el IPSS-R que establece 5 categorías (ver sección pronóstico); sin embargo en la práctica clínica, es habitual dividir a los pacientes únicamente en dos grupos, bajo riesgo y alto riesgo, considerando al primero en general candidato a medidas menos agresivas, dirigidas principalmente a corregir la anemia y especialmente evitando el trasplante en el momento inicial. De cara a facilitar esta división en dos categorías, y utilizando el mismo IPSS-R, se ha establecido que el mejor punto de corte para diferenciar alto y bajo riesgo es una puntuación de 3.5 puntos, de forma que **los pacientes hasta 3.5 puntos se pueden considerar de bajo riesgo** mientras los que presenten una puntuación superior se considerarían de alto riesgo (121).

La aplicación de otros índices pronósticos (el IPSS clásico, el WPSS o el índice pronóstico específico para pacientes de bajo riesgo diseñado por el grupo del *MD Anderson*) también puede ser útil para diferenciar pacientes de alto y bajo riesgo. En general se considerarán de bajo riesgo los pacientes pertenecientes a las categorías de riesgo muy bajo, bajo e intermedio del WPSS, las categorías 1 y 2 del índice pronóstico del *MD Anderson* y los pacientes con IPSS bajo o intermedio-1, siempre que no presenten ninguna de las siguientes características (alteraciones citogenéticas de riesgo alto o muy alto, trombocitopenia inferior a 30/uL, neutropenia inferior a 0.5/uL o mielofibrosis grado 2-3 según el consenso europeo) (111).

Recientemente se han postulado como factores de mal pronóstico la presencia de determinadas mutaciones (*TP53* especialmente) o de un alto número de mutaciones detectadas mediante las nuevas técnicas de secuenciación masiva (41, 132, 272). Aunque no cabe duda sobre la potencial utilidad de estos estudios, todavía no hay un acuerdo firme en relación a cómo emplearlas para identificar pacientes de alto riesgo; en el momento de escribir estas guías se están valorando diferentes aspectos de cara al establecimiento del pronóstico, como el número mínimo de mutaciones, cuáles de ellas se asocian con mal pronóstico y en qué combinaciones. Parece razonable incorporar las mutaciones de *TP53* como factor adverso a considerar en pacientes con pronóstico intermedio.

### Definición de paciente con indicación de tratamiento

Los criterios de indicación de tratamiento están detallados en la sección de tratamiento de soporte (definición de necesidad de tratamiento). En resumen, **la principal causa de necesidad terapéutica es la anemia** y en principio se consideran candidatos a recibir tratamiento los pacientes con valores de hemoglobina inferiores a 10 g/dL o en caso de presencia de sintomatología incluso valores superiores. Dado que la anemia puede tener múltiples causas y estas pueden confluir en un paciente con SMD, es recomendable descartar otras posibles causas concomitantes y verificar el nivel de hemoglobina en dos determinaciones separadas al menos cuatro semanas antes de establecer de forma definitiva la necesidad de tratamiento, especialmente en pacientes con niveles de hemoglobina entre 9 y 10 g/dL.

### 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 supervivencia global, **en los pacientes con SMD de bajo riesgo el objetivo terapéutico es corregir las citopenias y reducir la sintomatología, en especial la derivada de la anemia** y con ello mejorar la calidad de vida de los pacientes. Además, la anemia se ha asociado a mayor mortalidad (112), de modo que su corrección puede suponer una mejora de la supervivencia como indican datos recientes (273, 274) si bien no se dispone de evidencia suficiente que demuestre que los tratamientos disponibles mejoren la supervivencia en esta población.

### Opciones terapéuticas disponibles

En el momento actual, los únicos tratamientos farmacológicos aprobados para el tratamiento de los SMD de bajo riesgo en España son los **agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)** (en concreto la EPO Alfa, ya que la darbepoietina, no cuenta por el momento con la indicación, a pesar de su amplio uso y similares datos de eficacia y seguridad) y la **lenalidomida** en pacientes con SMD con dependencia transfusional y presencia aislada de 5q-. Sin embargo, existen datos que sugieren que otros fármacos (azacitidina, decitabina, inmunosupresores, lenalidomida) también pueden ser eficaces en algunas poblaciones de pacientes con SMD de bajo riesgo. Por último, recientemente se han comunicado datos satisfactorios con una nueva molécula, **luspatercept**, que podría ser útil en pacientes con SMD con sideroblastos en anillo, con anemia dependiente de transfusiones refractarias o con baja probabilidad de respuesta a AEE. En el momento de escribir estas guías esta molécula está aprobada por la FDA para talasemia y no está disponible para su empleo fuera de ensayos clínicos.

### Agentes estimulantes de eritropoyesis

Los detalles en relación con el empleo de AEE se presentan en el capítulo de soporte. A continuación, se resume su aplicación en pacientes de bajo riesgo.

Los diferentes AEE han mostrado ser eficaces para 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 (208, 210). Además de los estudios retrospectivos, recientemente se han publicado los datos de dos estudios aleatorizados, en pacientes con SMD de bajo riesgo y anemia con hemoglobina inferior a 10 g/dL, comparando un AEE (eritropoyetina alfa y darbepoietina) con placebo. Ambos fármacos se mostraron superiores al placebo en cuanto a obtención de respuesta eritroide y reducción de la necesidad de transfusiones (198, 199).



Las recomendaciones del uso de AEE en SMD de bajo riesgo son, en esencia, las siguientes:

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 ( $\geq 2$  concentrados de hematíes al mes) y los niveles de eritropoyetina endógena ( $\geq 500$  UI/L) para decidir el empleo de AEE. No se aconseja usar AEE en pacientes con los 2 factores adversos.
3. Iniciar el tratamiento con dosis altas. En el caso de epoetinas (EPO) se proponen dosis de 60.000-80.000 UI/semana (una vez por semana o repartida en 2 ó 3 dosis) y en el caso de darbepoetina (DPO) 300 mcg/semana (dosis única). Ajustar a la mitad si existe insuficiencia renal.
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 no superior a 12 g/dL.
6. En caso de falta de respuesta añadir G-CSF (300 mcg/semanales administrados en 1 a 3 dosis por semana), durante otras 8-16 semanas adicionales.
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.

La respuesta a los AEE es muy variable entre los diferentes pacientes, pero se calcula que alrededor del 50-60% de los pacientes responderán y la duración media de la respuesta se estima en alrededor de 2 años. La ausencia de respuesta a AEE se asocia a un riesgo de evolución a LMA a los 5 años del 16%, mientras que la pérdida de respuesta en pacientes que han respondido inicialmente se asocia a un riesgo del 8%, en ambos casos superior a lo esperable en pacientes de riesgo bajo y por lo tanto un aspecto a tener en cuenta en el seguimiento de los pacientes (175). El tratamiento de los pacientes con SMD de riesgo bajo que no responden o pierden la respuesta a AEE, sigue basándose principalmente en el soporte transfusional y tratamiento quelante, dado que no existen fármacos aprobados en esta indicación (excepto lenalidomida en pacientes con 5q- como veremos más adelante) lo que hace altamente recomendable derivar a estos pacientes a centros en los que se les pueda ofrecer su inclusión en un ensayo clínico con nuevos fármacos.

### 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 ciclo celular e inducir apoptosis en algunos tipos de cáncer (196). El uso de lenalidomida en SMD con 5q se basa en dos ensayos clínicos fase II en pacientes con delección 5q (275, 276) y un ensayo clínico fase III (aleatorizado contra placebo) que incluyó pacientes con delección 5q (asociada o no a anomalías adicionales) y demostró que lenalidomida obtiene alrededor de un 60% respuestas con independencia transfusional y alrededor de un 50% de respuestas citogenéticas. La dosis recomendada de tratamiento es de 10 mg/día, 21 días en ciclos de cuatro semanas, de forma continuada hasta la progresión o la aparición de toxicidad inaceptable (109). En España su aprobación se ha limitado a pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio-1 según el IPSS, con dependencia transfusional, con alteración aislada 5q- y en los que las otras opciones terapéuticas se consideren insuficientes o inadecuadas. 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% con el tercer ciclo (109), por lo que parece razonable suspender el tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado respuesta tras los primeros tres ciclos. Los factores asociados a mayor probabilidad de respuesta eritroide fueron un recuento

plaquetar superior a  $150 \times 10^9/L$  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 (277), los resultados del ensayo en fase III no confirmaron estos datos (109). De hecho, la probabilidad de evolución a LMA en los pacientes tratados con lenalidomida es inferior en aquellos pacientes que presentan independencia transfusional o respuesta citogenética con el tratamiento (274). Estos datos han sido recientemente validados por la experiencia del grupo francés (278), de un grupo cooperativo internacional (279) y del GESMD (280). Esta última serie, que comparó 86 pacientes con SMD y delección 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. Los factores asociados a peor supervivencia libre de LMA fueron: la dependencia transfusional, los niveles elevados de ferritina, una mayor carga transfusional previa y la edad.

Finalmente, aunque el ensayo aleatorizado fase III no demostró ventaja en supervivencia global en los pacientes que recibieron lenalidomida, esto probablemente fue debido al diseño del estudio, que permitía el entrecruzamiento de brazos por lo que muchos pacientes inicialmente aleatorizados a recibir placebo recibieron posteriormente lenalidomida (109). En un estudio de un grupo cooperativo internacional sí se objetivó una ventaja en términos de supervivencia (279). Es importante el hecho de que **los pacientes que no responden a lenalidomida presentan peor supervivencia y mayor riesgo de evolución a LMA (109, 274) por lo que en caso de ausencia de respuesta se deberían considerar tratamientos más intensivos, incluyendo el trasplante en casos seleccionados.**

En la actualidad existen algunos **aspectos controvertidos** en relación con el uso de lenalidomida en pacientes con 5q-:

- **Pacientes sin dependencia transfusional:** En este momento no hay datos que justifiquen el uso de lenalidomida en pacientes con SMD con delección 5q y anemia sin dependencia transfusional. En este contexto, el ensayo Sintra-Rev (EUDRACT2009-013619-36) es un estudio aleatorizado controlado con placebo que está evaluando la utilidad de lenalidomida 5 mg/d versus placebo en esta población. Se han comunicado datos preliminares que son alentadores y sugieren un potencial beneficio del empleo del fármaco en fases más precoces (281), sin embargo, todavía no se han reportado los datos finales y en espera de estos **no se aconseja el empleo de este tratamiento en la práctica clínica diaria en pacientes sin dependencia transfusional.**
- **Duración del tratamiento:** El tratamiento con lenalidomida se plantea inicialmente como un tratamiento indefinido, ya que los ensayos clínicos en que se basa su uso se plantearon como tratamiento hasta la progresión. Aunque no existen ensayos clínicos de discontinuación, se dispone de una pequeña serie de pacientes que han discontinuado el tratamiento por diferentes motivos (exceptuando progresión de la enfermedad) tras alcanzar la independencia transfusional. En esta serie se observó que **algunos pacientes logran mantener la independencia transfusional a pesar de retirar el tratamiento.** El mantenimiento de la independencia transfusional se asoció a una exposición a lenalidomida de al menos 6 meses tras haber alcanzado la remisión completa citogenética (282). A pesar de estos datos, no se puede recomendar la retirada del fármaco como medida estándar en pacientes con remisión completa citogenética, sin embargo, se podría considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que hayan alcanzado una remisión completa citogenética mantenida al menos 6 meses y que presenten toxicidad u otros factores que dificulten la administración del tratamiento. En todo caso se recomienda realizar este tipo de medidas dentro de ensayos clínicos o de estudios bien supervisados antes de incorporarla a la práctica clínica habitual.
- **Presencia de anomalías citogenéticas adicionales:** La indicación en ficha técnica limita el uso de lenalidomida a pacientes con presencia de 5q- aislado. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que **aquellos**

pacientes con una anomalía citogenética adicional (que no incluya al cromosoma 7) tienen una alta probabilidad de respuesta incluyendo independencia transfusional y respuesta citogenética, por lo que desde nuestro punto de vista estos pacientes también serían susceptibles de recibir tratamiento con lenalidomida, aunque probablemente sería aconsejable un control más estricto del paciente (283).

- **Determinación del estado mutacional de TP53:** Las mutaciones de TP53 están presentes en el 15-20% de los pacientes con SMD de bajo riesgo y deleción 5q. Pueden aparecer en estadios precoces de la enfermedad y su presencia se asocia a mal pronóstico a pesar de tratamiento con lenalidomida dado que, aunque se consigue una respuesta eritroide similar a los pacientes sin esta mutación, no se suele alcanzar respuesta citogenética, la duración de la respuesta es más corta y la probabilidad de evolución a LMA es mayor (284-286). El pronóstico adverso de esta mutación hace **recomendable su determinación antes del tratamiento con lenalidomida**, sobre todo en pacientes jóvenes (susceptibles de trasplante alogénico) o candidatos a manejo de alto riesgo.

El tratamiento con lenalidomida **no está aprobado en nuestro país en pacientes con SMD con IPSS bajo e Int-1 sin deleción 5q. Su eficacia en este grupo de pacientes es claramente inferior a la reportada en pacientes con deleción 5q.** Los datos iniciales en el ensayo clínico fase II eran prometedores con un 43% de respuesta eritroide, un 26% de independencia transfusional y una duración de la respuesta cercana a las 40 semanas (287). Posteriormente, un ensayo clínico fase III controlado con placebo mostró que, aunque la lenalidomida es superior al placebo, las respuestas fueron inferiores a lo esperado, con una respuesta eritroide alrededor del 36%, una tasa de independencia transfusional alrededor del 27% y una duración la respuesta de 27 semanas (288). En ambos estudios los factores asociados con una mayor probabilidad de respuesta fueron un nivel de eritropoyetina endógena inferior a 500 UI/L y una baja carga transfusional (inferior a 4 concentrados de hemáties en las últimas 8 semanas). Finalmente, el grupo francés de SMD, ha realizado un estudio aleatorizado en la misma población de pacientes, SMD de bajo riesgo con dependencia transfusional y ausencia de respuesta a los AEE comparando lenalidomida sola versus lenalidomida en combinación con EPO beta. En este ensayo clínico la probabilidad de respuesta eritroide y de independencia transfusional en el grupo que recibió la combinación fue prácticamente el doble que en el de monoterapia, sugiriendo un efecto sinérgico de ambas moléculas (289), y abriendo una nueva posibilidad de tratamiento, aunque hemos de recordar una vez más la ausencia de aprobación de esta estrategia y por lo tanto la necesidad de solicitar las autorizaciones correspondientes.

La toxicidad asociada al tratamiento es fundamentalmente hematológica y es más frecuente en los pacientes con deleción 5q (efecto citotóxico directo sobre el clon 5q-). Entre los pacientes tratados con la dosis de 10 mg/día se observa neutropenia grado 3 ó 4 en un 34-75% y trombocitopenia en un 22-44%. Debido a estos efectos secundarios es frecuente tener que interrumpir el tratamiento de forma transitoria, en general los pacientes toleran bien la reintroducción del fármaco y es poco frecuente que tenga que ser suspendido debido a toxicidad hematológica. A diferencia de la talidomida, no se describe toxicidad neurológica importante. Otras complicaciones menos frecuentes e importantes son los trastornos digestivos (estreñimiento y diarrea), presencia de fatiga y toxicidad cutánea (eritema y prurito). La trombosis venosa profunda ocurre en un 2-5% de los casos y a diferencia de su empleo en pacientes con mieloma, en los SMD no se recomienda el empleo de medidas de profilaxis, finalmente los episodios de fiebre en neutropenia aparecen en un 4-5% (109, 276). Aunque no existe mayor incidencia de segundas neoplasias, es obligatorio su registro y reporte a las autoridades sanitarias si aparecen durante o después de su utilización (ficha técnica).

**La dosis recomendada de lenalidomida es de 10 mg diarios durante 21 días seguidos en ciclos de 28 días.** En caso de toxicidad hematológica (neutropenia o trombopenia grado IV) se recomienda suspender el tratamiento temporalmente y reiniciarlo al 50% de 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 (109). Por otra parte, siempre que sea posible y se resuelva la toxicidad,

sobre todo la hematológica, es recomendable volver a intentar la dosis de 10 mg/día.

### 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 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. Es recomendable realizar el estudio del estado mutacional de TP53 especialmente en pacientes candidatos a manejo de alto riesgo.
6. La duración del tratamiento en los pacientes respondedores es indefinida, hasta fallo de respuesta, progresión o aparición de toxicidad inaceptable.
7. Debe prestarse atención a las toxicidades, fundamentalmente hematológicas, y realizar ajuste de dosis en función de estas.
8. En caso de no respuesta al tratamiento, considerar al paciente como de alto riesgo, descartar si es posible mutaciones de TP53 si no se hizo al diagnóstico.
9. En caso de pérdida de respuesta se debe reevaluar al paciente para descartar progresión de la enfermedad.

### Tratamiento inmunosupresor

Diversos estudios han puesto de manifiesto que en algunos pacientes con SMD, a la alteración clonal se le añade una alteración inmune de los linfocitos T, que produce mielosupresión de origen autoinmune y contribuye a la hematopoyesis ineficaz (1). Esta disfunción inmune es la base fisiopatológica en la que se fundamenta el empleo de tratamiento inmunosupresor (TIS) en los SMD, consistente en el uso de gammaglobulina antitumoral (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 (290). Aunque controvertidos, los factores descritos asociados a una mejor probabilidad de respuesta al TIS son edad inferior a 60 años, HLA DR15, IPSS intermedio-1 (el número de IPSS bajo en la serie era muy pequeño), menor duración del requerimiento transfusional, ausencia de exceso de blastos, médula ósea hipoplásica y cariotipo sin alteraciones o presencia de trisomía 8 (290-292).

Aunque no se pueden recomendar un mínimo número de criterios para iniciar el tratamiento, es aconsejable que estas pruebas estén disponibles antes del inicio del tratamiento inmunosupresor. 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 (290) las respuestas globales con TIS fueron del 30%, de las que un tercio 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 una base de datos internacional de pacientes con SMD que solo habían recibido tratamiento de soporte, se evidenció que los pacientes que respondían al TIS presentaban una mejor supervivencia global y mejor supervivencia libre de evolución a LMA (290). Sin embargo, en un estudio clínico fase III recientemente publicado comparando TIS (ATG/CsA) en 45 pacientes frente al mejor tratamiento de soporte en 43 pacientes, demostró que el tratamiento con ATG/CsA se asociaba a mejor respuesta hematológica, pero sin impacto sobre la supervivencia global (49% versus 63% a los dos años) ni supervivencia libre de transformación

leucémica (46% versus 55% a los dos años) (293). La serie más extensa se ha publicado recientemente y comprende los pacientes con SMD tratados con inmunosupresores en 15 centros de Estados Unidos y Europa, incluyendo un total de 207 pacientes. Alrededor del 50% de los pacientes obtuvieron algún tipo de respuesta, un 30% independencia transfusional y un 10% remisión completa, con una supervivencia global de alrededor de 50 meses, superior en los respondedores *versus* los no respondedores. En este trabajo los únicos factores asociados con una mayor tasa de respuesta fue el empleo de ATG de caballo en combinación con CsA (en comparación con la ATG de conejo o la monoterapia) y una médula ósea hipoplásica (294). Es importante remarcar que estos estudios presentan en general un importante sesgo de selección y que no hay hasta la fecha estudios prospectivos aleatorizados abiertos a toda la población de pacientes con SMD, por lo que el empleo de este tipo de tratamientos ha de ser empleado en casos muy bien seleccionados.

Otro inmunosupresor que se ha utilizado es alemtuzumab, cuyos resultados en una población de SMD altamente seleccionados son alentadores y han sido actualizados con mayor seguimiento recientemente (295, 296).

### Recomendaciones del GESMD sobre el tratamiento inmunosupresor 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 elevada probabilidad de respuesta.
2. El tratamiento inmunosupresor en los SMD de bajo riesgo 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.

### Azacitidina

Azacitidina (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, entre ellos que el primer estudio pivotal incluía también una pequeña población de pacientes de bajo riesgo, lo que fue motivo para la aprobación del fármaco por la FDA, tanto en pacientes de alto como de bajo riesgo (297). Por otra parte, los factores asociados a peor respuesta en pacientes con SMD de alto riesgo (tratamiento previo con citarabina a dosis bajas, presencia de más de 15% de blastos y cariotipo anormal) (273), son menos frecuentes en SMD de bajo riesgo, lo que permite suponer que estos podrían presentar una mejor tasa de respuesta.

En relación con los datos disponibles en estudios específicos desarrollados en SMD de bajo riesgo, en general se demuestra que las respuestas en esta población son al menos iguales a las observadas en pacientes de alto riesgo (297). Un reciente EC aleatorizado, desarrollado en el seno del Grupo Andaluz de SMD que comparó el empleo de azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup>/5 días versus placebo en pacientes específicamente de bajo riesgo, demostró una mayor probabilidad de respuesta eritroide (44% *versus* 5%) e independencia transfusional (33% *versus* 5%) en el grupo de azacitidina versus placebo aunque sin efecto en supervivencia global ni libre de progresión a leucemia aguda (298). En un estudio norteamericano, en el que se valoraban tres diferentes posologías de azacitidina y que incluía mayoritariamente pacientes de bajo riesgo, el tratamiento logró la independencia transfusional en el 50-61% de los pacientes (299). Un trabajo desarrollado por el grupo italiano en pacientes de bajo riesgo, que habían recibido tratamiento en un programa de uso compasivo, mostró una respuesta global del 51% y los pacientes respondedores presentaron una mejor supervivencia global a los 30 meses (94% *versus* 54%) sin que el subtipo de SMD influyese en la probabilidad de respuesta (300). Los datos del registro español de uso compasivo de azaci-

tidina, con 132 pacientes con IPSS de riesgo bajo e intermedio-1 mostraron un 54% de respuestas y un 18% de enfermedad estable (301). En pacientes con SMD de riesgo intermedio-1, con factores de mal pronóstico un estudio reciente realizado en el seno del GESMD ha demostrado que la respuesta a azacitidina se asocia a mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de evolución a LMA (302). **En definitiva, el empleo de azacitidina en pacientes con SMD de riesgo bajo ha mostrado tasas de respuesta similares a las observadas en pacientes de alto riesgo.**

Por otra parte, no se puede negar la posible toxicidad del tratamiento con azacitidina y es necesario subrayar que desde la publicación de la primera edición de estas guías el empleo de agentes hipometilantes no ha logrado demostrar de forma incuestionable su posible utilidad en el global de los pacientes de bajo riesgo, por lo que **el empleo de este tipo de tratamientos en los pacientes de bajo riesgo ha de ser valorado de forma individual y sopesando muy bien los posibles beneficios y riesgos que entraña el tratamiento.**

Recientemente se ha propuesto el empleo de dosis más bajas de agentes hipometilantes, ya sean decitabina 10 mg/m<sup>2</sup>/día x 3 días o azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup>/día x 3 días. El empleo de decitabina en este esquema de tres días logró una tasa de respuesta similar al uso de cinco días, sin embargo, los resultados con azacitidina fueron sensiblemente inferiores y están pendientes los resultados de un esquema de tratamiento con 5 días. Es remarkable que el empleo de dosis más bajas se asocia a menor toxicidad (303).

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 (304). La mortalidad asociada al tratamiento en los estudios fase 3 fue inferior al 5%.

A modo de conclusión, los datos disponibles, sugieren que azacitidina puede ser de utilidad en la obtención de respuesta eritroide en pacientes con SMD de riesgo bajo, si bien la ausencia de mejoría en términos de supervivencia global, así como la posibilidad de efectos secundarios, hacen necesaria una valoración individualizada del riesgo/beneficio.

### Recomendaciones del GESMD sobre el uso de azacitidina en SMD de bajo riesgo

1. Azacitidina podría considerarse en el tratamiento de los pacientes con SMD de bajo riesgo sin respuesta o tras fracaso a AEE, y pacientes con presencia de delección 5q no respondedores a lenalidomida.
2. La dosis de azacitidina en SMD de bajo riesgo no está definida. Además de la dosis recomendada en SMD de alto riesgo de 75 mg/m<sup>2</sup> x 7 días, en estos pacientes se puede valorar el empleo de dosis más bajas (5 días).
3. En ausencia de beneficio clínico (al menos respuesta eritroide) no se aconseja mantener el tratamiento.
4. El manejo global de AZA es el mismo que en los pacientes de alto riesgo.

### Quimioterapia tipo LMA

Los esquemas de quimioterapia intensiva, 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 realizado en la sección dedicada al tratamiento de los pacientes de alto riesgo.

### Trasplante alogénico

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico 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 de esto, la edad superior a 70 años (que es la mediana al diagnóstico) y la presencia de comorbilidades hace que solo una minoría de pacientes sean candidatos a esta estrategia (305).

Clásicamente se ha considerado que los pacientes de bajo riesgo no son candidatos a trasplante dado que los estudios basados en modelos de Markov sugieren que, en pacientes con IPSS bajo e intermedio-1, el retraso del trasplante se asocia con un aumento de la supervivencia, en contraposición con lo que ocurre en pacientes con riesgo intermedio-2 o alto (306, 307). A pesar de que esta es la norma habitual, existe cierta controversia en los pacientes con riesgo intermedio-1, ya que un estudio italiano, utilizando la misma metodología de *Markov*, demostró que en los pacientes con riesgo intermedio-1, la realización del trasplante en esta fase logra mejores resultados que el trasplante en fase de riesgo intermedio-2 o alto riesgo (308). En este sentido, se podría valorar ofrecer el trasplante a pacientes con SMD de riesgo intermedio-1 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 médula ósea, cariotipo de mal pronóstico y neutropenia o trombopenia graves).

Un análisis similar utilizando el IPSS-R para definir el mejor momento de trasplante, ha demostrado que **la realización del trasplante en cuanto el paciente tiene un IPSS-R de riesgo intermedio se asocia a una mejoría en supervivencia en comparación con realizarlo en fases más tardías**. El mismo estudio sugiere que el empleo del IPSS-R en lugar del IPSS para determinar el momento óptimo para ofrecer el trasplante se asocia a mejores resultados (309).

El trasplante alogénico es más eficaz en los pacientes con formas menos agresivas de la enfermedad. Por este motivo es importante reconocer cuando 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 desarrollo o empeoramiento significativo de citopenias, la aparición de nuevas anomalías citogenéticas (no necesariamente de mal pronóstico) y el incremento del porcentaje de blastos deben ser considerados como indicadores de progresión, y en esos casos el paciente debe ser evaluado para trasplante sin demora. En un reciente estudio del GESMD; los resultados de trasplante alogénico en pacientes con SMD de riesgo bajo mostraron una supervivencia global y libre de enfermedad a los 3 años del 67% y 64% respectivamente, siendo la mortalidad asociada al procedimiento la principal causa de muerte (27%). Solo la citogenética mostró impacto negativo en el análisis multivariado, mientras que el tipo de acondicionamiento (convencional versus intensidad reducida) ofreció unos resultados similares (310).

### Recomendaciones del GESMD sobre el trasplante alogénico 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.

### 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 recoge en la sección de tratamiento de soporte.**

### 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, en estudios retrospectivos en pacientes con SMD y en la presentación de los resultados de un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo (TELESTO) que confirma la mayoría de los resultados obtenidos previamente en estudios retrospectivos. 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 dedicada al tratamiento de soporte.**

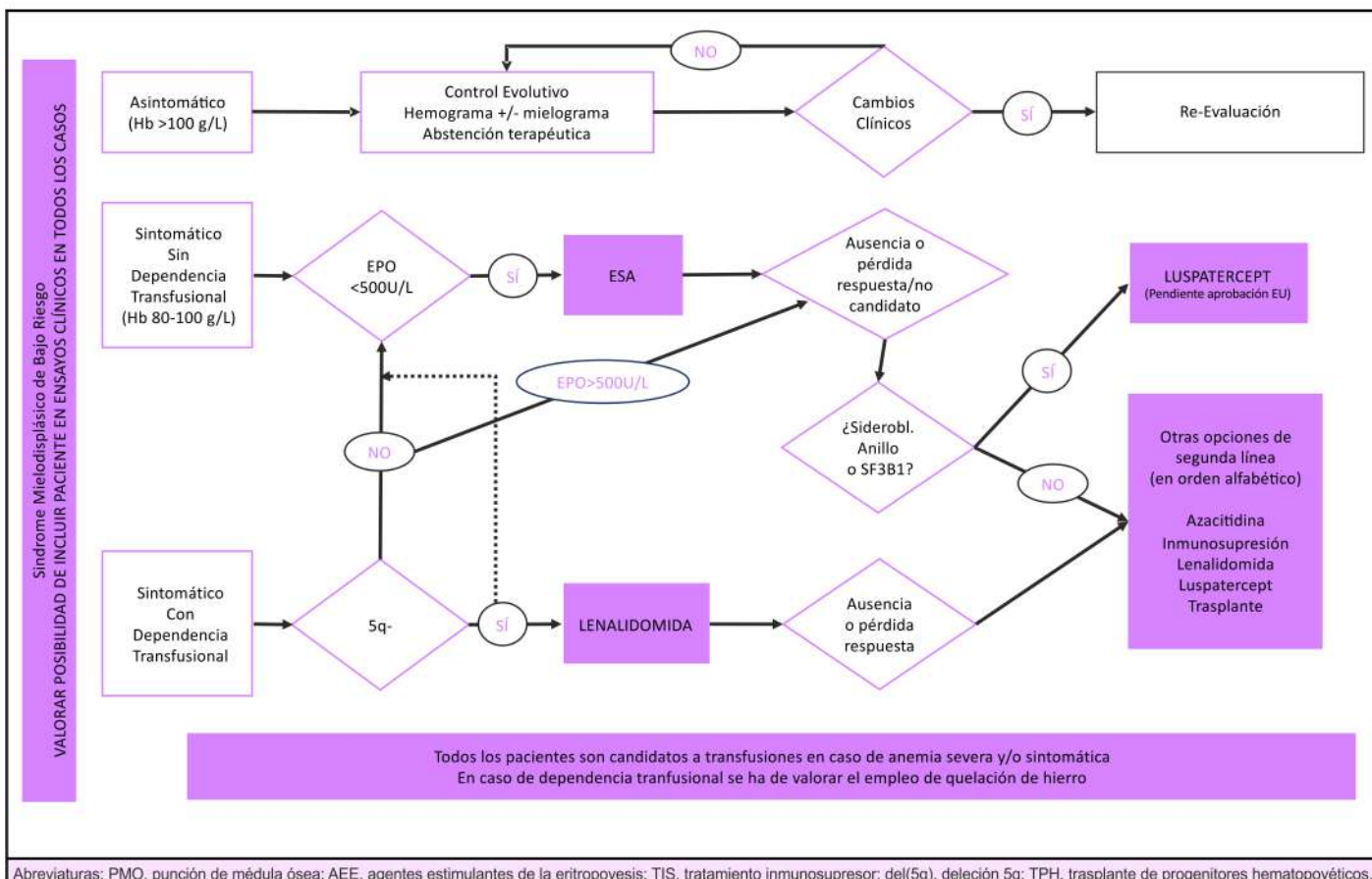
### Luspatercept

Luspatercept es una molécula compuesta por el dominio ActRIIA (receptor de ligandos de TGF-beta) y la fracción constante de la IgG1. Su mecanismo de acción se basa en su capacidad de unirse a ligandos de TGF-beta, impidiendo que dichos ligandos se unan a su receptor y evitando la activación de la vía de TGF-beta. Una explicación detallada de la actividad fisiológica y fisiopatológica de la vía de los receptores de TGF-beta y sus diversos ligandos es compleja y excede la intención de la presente guía, baste señalar que en los SMD de bajo riesgo se ha documentado una activación de la vía de TGF-beta que se asocia a un incremento intracelular de SMAD 2/3 que conduce a una parada del ciclo celular y apoptosis, en las fases finales de la eritropoyesis. El empleo de luspatercept ha demostrado su capacidad para corregir la sobre-activación de la vía de TGF-beta en pacientes con SMD, especialmente en aquellos con sideroblastos en anillo o presencia de la mutación *SF3B1* (311). En el ámbito clínico, hasta el momento actual, se disponen de dos estudios relevantes. Un ensayo clínico fase II que mostró una tasa de respuesta eritroide del 63% y de independencia transfusional del 38% (312) y que sirvió para determinar la dosis inicial del fármaco en 1 mg/kg subcutáneo cada 3 semanas con un perfil de toxicidad muy favorable. Más recientemente se han reportado los resultados de un ensayo clínico fase III que incluyó pacientes con SMD con sideroblastos en anillo, dependencia transfusional, refractarios a AEE o con niveles basales de EPO endógena superiores a 200 UI/ml en el que se comparó luspatercept con placebo; en este estudio se reportó una respuesta eritroide del 53% y una independencia transfusional del 38% que fue superior a la observada en el grupo placebo (13% y 12% respectivamente). La duración mediana de la respuesta fue de 30 semanas, permaneciendo en respuesta un 14% de los pacientes más de un año desde el inicio del tratamiento (313). No existen aún datos acerca de factores predictores de respuesta. Su perfil de seguridad es muy similar al de los agentes estimulantes de eritropoyesis. Recientemente el fármaco ha sido aprobado tanto por la FDA como por la EMA para su empleo en pacientes con SMD con sideroblastos en anillo refractarios a eritropoyetina, si bien por el momento en España todavía no está disponible y se debe solicitar individualmente.

### Otros tratamientos y medidas

Las recomendaciones del GESMD sobre tratamiento de soporte se discuten de forma pormenorizada en la sección de tratamiento de soporte.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento para SMD de bajo riesgo.



### Algoritmo terapéutico

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

Los pacientes asintomáticos no se consideran subsidiarios de tratamiento, se recomienda control evolutivo con análisis cada 3-4 meses y repetir el mielograma periódicamente, especialmente en presencia de empeoramiento del hemograma.

Los pacientes con anemia sintomática (en principio Hb<10 g/dL) se consideran candidatos a recibir tratamiento. **Todos los pacientes deben ser considerados para su inclusión en ensayos clínicos.**

En pacientes con delección 5q con dependencia transfusional, el uso de lenalidomida supone probablemente la mejor opción terapéutica, si bien algunos pacientes pueden responder a AEE, aunque la respuesta suele ser de menor duración (alrededor de 12 meses). Si se opta por lenalidomida en primera línea, en caso de progresión se ha de proceder directamente a una de las opciones de segunda línea, en caso de decantarse por iniciar en primera línea un tratamiento con AEE, los pacientes que muestren falta de respuesta o progresión se serán candidatos a emplear lenalidomida en segunda línea.

En pacientes sin delección 5q, los AEE suponen la primera opción de tratamiento (excepto si la probabilidad de respuesta es baja). En general se puede determinar la probabilidad de respuesta en base a los niveles de eritropoyetina endógena siendo el punto de corte clásico en 500 UI/L (aunque los ensayos clínicos más recientes reducen este punto a 200 UI/L, lo que aumenta la probabilidad de respuesta, aunque reduce sensiblemente el número de pacientes candidatos a recibir el tratamiento). En pacientes con baja probabilidad de respuesta a AEE, o aquellos que no responden o pierden la respuesta se pueden ofrecer otras opciones terapéuticas.

En el momento actual no existen datos suficientes para recomendar ninguna opción de segunda línea por delante de las otras. En los próximos meses se espera que esté disponible luspatercept para tratar a pacientes de bajo riesgo con sideroblastos en anillo, con dependencia transfusional y que no han respondido o han perdido la respuesta a AEE; seguramente en cuanto esta opción terapéutica esté disponible, su empleo supondrá una buena opción terapéutica con escasos efectos adversos.

## Tratamiento de los SMD de alto riesgo

Coordinado por Dr. Guillermo Sanz

Lista de autores de este capítulo en páginas finales

### 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 (105, 149). Además, la única alternativa terapéutica con capacidad curativa demostrada, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico, es aplicable únicamente en una minoría de pacientes y presenta una elevada mortalidad y morbilidad. Por otro lado, la comparación apropiada de los resultados obtenidos con distintos fármacos no ha sido posible hasta disponer de unos criterios de consenso uniformes (215, 314). Recientemente se han publicado una revisión de los criterios de respuesta con cambios fundamentalmente en la respuesta eritroide en SMD de bajo riesgo (216). Finalmente, la probabilidad de éxito de una modalidad terapéutica varía notablemente en función de las características del paciente y de la enfermedad.

En la última década, la aparición de fármacos hipometilantes y 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 han modificado 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 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.

### 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 estratificación pronóstica de esta Guía. Se consideran **pacientes de alto riesgo** (mediana esperada de SG inferior a 30 meses) los que presentan:

1. IPSS de riesgo intermedio-2 y alto y/o IPSS-R con puntuación >3,5
2. IPSS intermedio-1 y/o IPSS-R de riesgo intermedio con puntuación ≤ 3,5 con 1 ó más de las siguientes características:
  - Anomalía citogenética del grupo de riesgo citogenético alto o muy alto del IPSS-R
  - Cifra de plaquetas <30 × 10<sup>9</sup>/L
  - Cifra de neutrófilos <0,5 × 10<sup>9</sup>/L
  - Presencia de mielofibrosis densa y difusa, con o sin formación de colágeno (grados 2-3 de la OMS)
  - Mutación somática de *TP53*

Creemos que, con esta definición, la supervivencia global (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 cumplen tanto al diagnóstico de la enfermedad como durante su evolución.

### 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 leucemia mieloblástica aguda (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 recomendaciones de la sección dedicada al tratamiento de soporte en esta guía).

### Opciones terapéuticas disponibles

#### 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. Azacitidina (AZA) y decitabina (DEC) son agentes hipometilantes que inhiben la ADN metiltransferasa a dosis inferiores a la que producen 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.

#### Azacitidina

Azacitidina ha demostrado en dos ensayos clínicos aleatorizados (nivel de evidencia 1) ser claramente superior al tratamiento convencional (108, 297). En el estudio aleatorizado con entrecruzamiento del grupo cooperativo Cancer and Leukemia Group B (CALGB), que comparó AZA y cuidados de soporte convencionales en 191 pacientes con diferentes subtipos *French American British* (FAB) (297), AZA fue superior en términos de tasa de respuesta global (60% versus 5%), de remisión completa (RC, 7% versus 0) y de remisión parcial (RP, 16% versus 0). Del mismo modo, el riesgo de transformación a LMA fue 2,8 veces superior en el grupo de cuidados de soporte y el tiempo hasta el desarrollo de LMA o 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 (297). 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 (315). La toxicidad más frecuente de AZA fue hematológica, con neutropenia en el 58% y trombocitopenia en el 52% de los casos, pero fue manejable con reducción o retraso de dosis, lo que condicionó que la mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) fuera inferior al 1% (297). Una reevaluación de diversos ensayos del *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) con AZA usando la clasificación morfológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los criterios de respuesta de consenso del *International Working Group* (IWG) ha confirmado el beneficio clínico de AZA en SMD de alto riesgo (316). Así, la tasa de independencia transfusional con AZA fue del 45% y el empleo de AZA no aumentó el riesgo de infección o de hemorragia (316).

El ensayo clínico multinacional confirmatorio de la eficacia de 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 una de tres opciones: cuidados de soporte, citarabina a bajas dosis o quimioterapia (QT) tipo LMA (108). En este estudio 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 versus 15 meses) y la SG a los 2 años (51% versus 26%) fueron claramente mejores con AZA que con el mejor tratamiento convencional (108). El beneficio en términos SG para los pacientes que recibieron AZA fue estadísticamente significativo en diferentes categorías de edad, subtipo morfológico FAB y OMS y riesgo citogenético (108, 317, 318). 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 (108, 319). 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 tipo LMA (mediana, 16 meses) no fue estadísticamente significativa (108). Otros subanálisis de este ensayo clínico han 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 (318) y en los que solo alcanzan mejoría hematológica (320). La eficacia de AZA en SMD de alto riesgo ha sido confirmada en estudios retrospectivos de diversos grupos cooperativos (273, 301, 321). La supervivencia tras azacitidina en la práctica clínica habitual (12 – 18 meses) es inferior a la observada en ensayos clínicos (94, 273, 322). Posiblemente este hecho refleje la importancia de seleccionar muy bien a los pacientes y realizar un seguimiento estrecho para evitar complicaciones graves.

Un estudio reciente del GESMD y *Groupe Francophone des Myélodysplasies* (GFM) ha demostrado la ventaja en SG del tratamiento con AZA en los pacientes de alto riesgo y alteraciones del cromosoma 7 frente a mejor terapia de soporte (323). En un estudio previo el GFM analizó los factores que influyen en la respuesta a AZA, su duración y en la SG. Los factores desfavorables para SG fueron la presencia de blastos en sangre, grupo de riesgo citogenético IPSS intermedio o alto, elevada intensidad transfusional y mal estado general según *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (273). El IPSS-R también predice claramente la SG tras AZA pero no la respuesta (125). Por otro lado, ninguna mutación somática, excepto *TP53* – que se asocia claramente a peor SG, permite predecir la respuesta, su duración y SG tras azacitidina, con resultados contradictorios en múltiples series (44, 273, 324, 325). En SMD secundarios a quimio/radioterapia la tasa de respuesta es similar a la de SMD primarios pero la SG es muy inferior (326). AZA también está siendo ensayada como mantenimiento post-remisión alcanzada con QT tipo LMA (327) y antes (328) y después del TPH alogénico (329-331). Los resultados preliminares de estas estrategias son prometedores pero su utilidad real y posicionamiento 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<sup>2</sup>/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<sup>2</sup>/d x 5 días, dos días de descanso y 75 mg/m<sup>2</sup>/d x 2 días), AZA 5-2-5 (50 mg/m<sup>2</sup>/d x 5 días, dos de descanso y otros 5 días de tratamiento) y AZA 5 (75 mg/m<sup>2</sup>/d x 5 días) indujeron una tasa de respuesta global y completa así como de independencia transfusional similares a las observadas con el esquema convencional de 7 días (299). Aunque estos datos son alentadores, dada la influencia favorable en la SG que presenta obtener mejoría hematológica eritroide (273), la eficacia a largo plazo de los esquemas alternativos es incierta. Así, un estudio retrospectivo del GESMD y

un reciente metaanálisis sugiere que los esquemas de 7 días son más eficaces (301, 332).

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 tipo LMA, con 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 (273). 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 (333). 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. Un panel de expertos recomienda mantener la periodicidad de los ciclos en cada 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 mortalidad relacionada con el tratamiento observada en los ensayos clínicos (334). Sin embargo, no debemos olvidar que en los ensayos clínicos hubo retraso de dosis en cerca de la mitad de los ciclos (333) 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 (334). Las complicaciones no hematológicas más frecuentes son gastrointestinales y las reacciones en los lugares de administración subcutánea, pero son transitorias y manejables (334, 335). 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 (334, 335) 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 (336).

Azacitidina está autorizada en España y Europa para el tratamiento de pacientes con SMD de alto riesgo (IPSS intermedio 2 y alto) no candidatos a TPH alogénico. En Estados Unidos está aprobada en cualquier subtipo FAB de SMD; los pacientes con anemia refractaria o anemia refractaria sideroblástica deben presentar neutropenia, trombopenia o requerir transfusiones (337).

#### **Decitabina**

En comparación con lo observado con AZA, diversos estudios fase I – II con decitabina (DEC) a la dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de 4 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 (338, 339). 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 (340, 341). El efecto adverso más frecuente de DEC fue la mielosupresión, con neutropenia y trombocitopenia en la inmensa mayoría de casos, y la toxicidad extrahematológica fue muy infrecuente (340, 341). Otros esquemas alternativos de dosis que permiten el uso de DEC sin ingreso hospitalario (20 mg/m<sup>2</sup>/d por vía endovenosa durante 5 días, 20 mg/m<sup>2</sup>/d por vía subcutánea durante 5 días y 10 mg/m<sup>2</sup>/d por vía endovenosa durante 10 días) presentan una eficacia similar al es-

quema clásico (145, 342) y en un estudio retrospectivo fueron superiores en SG a la QT tipo LMA (mediana SG, 22 versus 12 meses) (145). En un ensayo aleatorizado en pacientes con LMA (>20% blastos) de edad avanzada y cariotipo de riesgo intermedio o desfavorable, decitabina (20 mg/m<sup>2</sup>/d x 5 días cada 28 días) fue superior en términos de SG (mediana, 7,7 meses) a tratamiento de soporte o citarabina subcutánea a bajas dosis (mediana, 5 meses) pero no se dispone de datos específicos en los pacientes con 20 – 30% blastos (343). Dos estudios han mostrado un alto porcentaje de respuestas en pacientes con mutaciones de *TP53* tratados con DEC, especialmente con un régimen de 10 días consecutivos (344, 345), por lo que podría ser una buena opción como terapia puente al trasplante alogénico. En la primera la SG de los pacientes con mutaciones de *TP53* fue similar a la de los que no la presentaban. Actualmente DEC no está aprobada en Europa para el tratamiento de SMD por no haber demostrado un beneficio sustancial en SG pero podría emplearse en pacientes de edad avanzada con LMA y 20 – 30% de blastos (AREB-T de la FAB). En Estados Unidos está autorizada en pacientes con SMD de novo y secundarios, tratados previamente o no, con cualquier subtipo FAB y un IPSS de riesgo intermedio 1, intermedio 2 o alto.

### Recomendaciones del GESMD sobre agentes hipometilantes en SMD de alto riesgo

1. AZA es preferible a DEC como agente hipometilante en el tratamiento de 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. AZA debe ser considerada como el tratamiento de primera línea en SMD de alto riesgo que no se consideren candidatos a tratamiento intensivo.
3. 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 TPH alogénico. En esta situación la selección del tratamiento inicial (AZA ó QT 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, con comorbilidad y en los que presentan citogenética de alto riesgo es recomendable emplear AZA como primera opción. En los restantes, la elección es incierta.
4. El esquema de dosis de AZA recomendado en ficha técnica y el único que ha demostrado resultados en SG es 75 mg/m<sup>2</sup>/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, puede ser razonable emplear el esquema alternativo que evita el fin de semana (AZA 5-2-2).
5. El número mínimo de ciclos de AZA que se debe administrar en ausencia de progresión para valorar eficacia es de 6 ciclos. En caso de respuesta a los 6 ciclos (mejoría hematológica, RP ó 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, aunque este tipo de respuesta es el de menor beneficio clínico.
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 trombopenia grave y prolongada claramente atribuible 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. Además, en pacientes mayores de 75 años puede ser también recomendable según datos del GESMD para evitar ingresos por neutropenia febril (346).
10. El uso de los criterios de consenso del grupo internacional para evaluar la respuesta es recomendable.

### Quimioterapia intensiva tipo LMA

Con QT intensiva 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% (305, 347-350). Los resultados a largo plazo dejan poco lugar al optimismo con un muy elevado riesgo de recaída (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%) (305, 347-350). El uso de nuevos fármacos y esquemas y el empleo de G-CSF no han mejorado la SG a largo plazo (305, 347-352). La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (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 (353) y en un ensayo aleatorizado la mediana de SG fue 9 meses menor que con AZA, aunque las diferencias no fueron significativas por el escaso número de pacientes candidatos a QT intensiva (108). 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. Como excepción, un estudio reciente retrospectivo de 31 pacientes con SMD o LMMC con mutación de *NPM1* ha observado mejor SG y SLE con QT y posterior trasplante que con AZA (SG no alcanzada versus 16 meses, P=0.047), sugiriendo un comportamiento más parecido a la LMA en este subgrupo de pacientes (354).

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 muy elevada incidencia de recaída (75% en ambas) y escasa SLE (16% y 15% a los 4 años respectivamente (350, 355). 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 (350). De hecho, la duración de la RC con AZA como tratamiento de mantenimiento es probablemente mayor que la observada con TPH autólogo (327).

El papel de la QT tipo LMA antes del TPH alogénico para reducir 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, AZA tiene más eficacia y menor toxicidad que citarabina a bajas dosis (108, 319), el fármaco de esta categoría que más se ha empleado.

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

1. El uso de QT intensiva 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 TPH alogénico 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 tipo LMA en pacientes candidatos a tratamiento intensivo sin donante apropiado para TPH alogénico no es recomendable si la edad es superior a 65 años, tienen comorbilidades graves ó presentan citogenética de riesgo desfavorable.
3. No hay evidencia para recomendar un esquema específico de QT tipo LMA. Es deseable emplear esquemas con experiencia contrastada en SMD como FLAG-IDA (Grupo GESMD), idarrubicina y citarabina (Grupo PETHEMA) o ICE (*Grup cooperatiu d'Estudi i Tractament de les Leucèmies Agudes i Mielodisplàsies-CETLAM*).
4. El TPH autólogo en pacientes en RC tras QT tipo LMA no está indicado.
5. El uso de citarabina o de otros citostáticos a bajas dosis no está justificado.



### Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

El TPH alogénico es la única modalidad con capacidad curativa demostrada en SMD y ha demostrado su superioridad frente a estrategias sin trasplante, incluso en pacientes de 60-70 años con adecuado estado funcional (356). Un estudio prospectivo reciente ha confirmado la superioridad del trasplante sobre azacitidina en pacientes candidatos a trasplante (357). Con TPH alogénico de hermano HLA-idéntico la SLE a los 3 años es del 40% (358). Los factores que más influyen en sus resultados son edad, índice de comorbilidad, estadio de la enfermedad (subtipo FAB u OMS o proporción de blastos al trasplante), grupo de riesgo citogenético según el IPSS, dependencia transfusional, sobrecarga de hierro y tiempo desde el diagnóstico al trasplante (81, 310, 358-364). Así, los índices de comorbilidad de TPH de Sorror (81), IPSS (105) y WPSS (106) predicen adecuadamente la SLE a largo plazo de los pacientes. El valor predictivo de las mutaciones somáticas en el trasplante ha sido recientemente analizado en 3 grandes series de pacientes con resultados controvertidos. El estudio italiano identificó las mutaciones en *ASXL1*, *RUNX1* y *TP53* asociadas a una menor supervivencia (134). En cambio, un estudio japonés con mayor número de pacientes solo identificó tal efecto en la supervivencia con mutaciones en *TP53*. Además, en dicho estudio, el efecto deletéreo de *TP53* fue principalmente asociado a pacientes con cariotipo complejo (135). Una tercera serie de 1514 pacientes con SMD del CIBMTR confirmó las mutaciones de *TP53* como el factor predictivo negativo asociado a supervivencia más potente en los pacientes trasplantados. Además, este estudio mostró que en los pacientes con mutaciones de *TP53*, la presencia de mutaciones de *JAK2* se asociaba a menor supervivencia debido a riesgo aumentado de muerte sin recaída, mientras que la presencia de mutaciones de la vía RAS se asoció a menor supervivencia por aumento de recaídas, aunque únicamente con los esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) (365). Los datos retrospectivos de la experiencia del GESMD en 115 pacientes confirman el pronóstico adverso de la combinación cariotipo complejo y mutaciones de *TP53* y apuntan a una mejoría en el pronóstico con el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped crónica en los pacientes con mutaciones adversas (*TP53* no asociada a cariotipo complejo) o complejidad clonal (137).

Varias preguntas respecto al TPH alogénico 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), empleando un modelo de análisis de decisión 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 (306). Sin embargo, este estudio no tuvo en cuenta la influencia en los resultados del trasplante de la edad, comorbilidad o 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 (308). En pacientes de edad superior a 60 años que reciben un acondicionamiento de intensidad reducida los datos del CIBMTR recomiendan trasplantar de entrada únicamente a los pacientes con IPSS de riesgo intermedio-2 o alto (307). En cambio, en un posterior estudio similar del GITMO estratificando a los pacientes según el IPSS-R, demuestran un beneficio en el trasplante en pacientes con riesgo intermedio, alto y muy alto; con una ganancia de la esperanza de vida de 2 años utilizando el IPSS-R en vez del IPSS para la decisión de trasplante, más marcada en pacientes jóvenes (309). Aunque algunas series retrospectivas muestran mejores resultados con sangre periférica movilizada (366, 367), probablemente por el efecto antitumoral de la enfermedad injerto contra huésped (368), la fuente preferible de progenitores hematopoyéticos es incierta. El régimen ideal de acondicionamiento tampoco está establecido. Generalmente se prefiere esquemas sin irradiación corporal total por su toxicidad a largo plazo, incluyendo segundas neoplasias (369). A falta de un ensayo específico en SMD, el régimen mieloablato más empleado en la actualidad es la combinación de fludarabina y busulfan, basado en los resultados de un ensayo clínico fase III en LMA que lo comparó con busulfan ciclofosfamida y en el que se observó una

menor MRT pero manteniendo el efecto antileucémico (370-372). Asimismo, la fludarabina es la base actual de los regímenes de AIR, en combinación a busulfan o melfalan (373).

Otra cuestión no resuelta y de enorme trascendencia es la conveniencia o no de usar agentes hipometilantes o QT tipo LMA antes del trasplante en pacientes con enfermedad avanzada (p.e. porcentaje medular de blastos mayor al 10%) o citogenética desfavorable y en aquellos que no disponen de un donante apropiado de forma inmediata. Esta estrategia intervencionista se basa en los mejores resultados del TPH cuando se efectúa con la enfermedad en RC (374), 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 que el trasplante sea inviable. En este contexto en los últimos años se están empleando de forma mayoritaria los agentes hipometilantes como AZA (328, 375) y DEC (376). En principio, su menor toxicidad les confiere una clara ventaja sobre la QT tipo LMA pero en contrapartida ofrecen una menor tasa de RC. Los resultados de los estudios retrospectivos disponibles muestran que la eficacia de ambas estrategias (AZA y QT) pre-trasplante es similar, (375, 377). Por otro lado, ninguna de ellas ha demostrado ser preferible al trasplante directo, como ha demostrado un reciente estudio retrospectivo, con similares tasas de SG, MRT y recaída entre las 3 estrategias (378). Un anterior estudio retrospectivo de AZA pretrasplante con AIR no demostró un beneficio apreciable (379). Asimismo, el número de ciclos de AZA a administrar antes del trasplante es incierto, aunque parece recomendable minimizarlos para reducir el riesgo de toxicidad, progresión de la enfermedad y de selección clonal (357, 380, 381). En este sentido, la respuesta a AZA debería evaluarse como máximo cada 3 – 4 ciclos.

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

Aunque la probabilidad de SLE del TPH de DNE adulto es algo inferior a la de hermano HLA-idéntico, cercana al 30% a 2 años en dos grandes series (32, 382), los resultados han mejorado en los últimos años gracias a la mejor tipificación HLA y mejor soporte (383). Aparte del grado de compatibilidad HLA, las características con influencia pronóstica en esta modalidad de trasplante son muy similares a las de hermano HLA-idéntico (32, 382, 383) y se considera el donante más apropiado en ausencia de hermano HLA-idéntico de acuerdo a las recomendaciones de un panel de expertos internacional (384). No se dispone de estudios randomizados que comparen las diferentes modalidades de trasplante con donantes alternativos, varias series retrospectivas muestran resultados preliminares similares con trasplante de SCU (TSCU) y DNE con 1 mismatch (385-387). Asimismo, aunque la experiencia del trasplante familiar haploidéntico es menor, 3 recientes publicaciones muestran su potencial uso como donante alternativo (388-390).

Un estudio del EBMT ha comparado el trasplante haploidéntico con el TSCU y el de DNE con un *mismatch*, mostrando mejores resultados del haploidéntico frente a TSCU y al menos similar al DNE con 1 *mismatch*. Aunque estos datos no permiten avalar su uso generalizado como donante alternativo, puede ser una opción en centros con experiencia. Por lo anterior, se debe iniciar una búsqueda de DNE en los pacientes que no dispone de donante familiar apropiado.

El TPH alogénico 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 (373, 374, 391). El uso de regímenes no mieloablativos de intensidad mínima ofrece peores resultados y no se debería emplear (392). En pacientes con SMD de bajo riesgo el AIR puede ofrecer excelentes resultados (392). Los

datos de TPH alogénico directo en aplasia tras un acondicionamiento secuencial que incluye QT tipo LMA y un acondicionamiento de toxicidad reducida son muy preliminares para pronunciarse sobre su posible papel en SMD (393).

## Recomendaciones del GESMD sobre TPH alogénico 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 TPH alogénico. En la actualidad no es posible establecer unos criterios objetivos absolutos de edad, comorbilidad y estado funcional para considerar un paciente como elegible para TPH alogénico.
2. El TPH alogénico 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 TPH alogénico 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 y valorar el empleo de donante haploidéntico.
4. En los pacientes definidos como de alto riesgo en esta Guía el TPH alogénico 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 o IPSS-R de riesgo intermedio con 3,5 puntos 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 TPH alogénico de entrada tras una evaluación individualizada. En los restantes pacientes de bajo riesgo candidatos a tratamiento intensivo el trasplante se debería realizar únicamente a la progresión.
6. Es recomendable realizar un estudio mutacional en aquellos pacientes que van a someterse a un TPH y no dispongan del mismo al diagnóstico.
7. El uso de AZA ó QT tipo LMA para reducir enfermedad antes del TPH alogénico puede considerarse como una alternativa aceptable, aunque de eficacia no probada, en pacientes con una proporción medular de blastos muy elevada (>10%) o citogenética de alto riesgo o a la espera de un donante alogénico. El uso de AZA ó QT 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 ó QT tipo LMA. Se recomienda administrar el menor número de ciclos de AZA previos al trasplante, hasta disponer de donante o haber reducido el porcentaje de blastos por debajo del 10%. Es aconsejable realizar la evaluación medular de la respuesta lo antes posible (antes de 3-4 ciclos).
8. 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, citogenética adversa o mutaciones de mal pronóstico.
9. El uso de acondicionamiento de intensidad reducida es recomendable para pacientes de edad superior a 55 años o con comorbilidades.
10. 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, DRB1, DQB1 10 de 10), un donante familiar haploidéntico y una unidad de SCU con compatibilidad HLA 4 de 6 (A y B por ADN de baja resolución y DRB1 por ADN alta resolución).
11. Se recomienda limitar la búsqueda de un donante alternativo a pacientes de menos de 70 años, ya que la experiencia por encima de esa edad es muy limitada. En todos los casos se considerará preferible un DNE adulto a otro donante alternativo.
12. El trasplante con donantes alternativos se deberá realizar en centros con experiencia y programa de investigación activa en ese campo.
13. Los pacientes candidatos a trasplante con dependencia transfusional y sobrecarga de hierro deberán recibir tratamiento quelante del hierro.

## 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  $100 \times 10^9/L$  (394).

## 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 TPH alogénico en pacientes que presenten una proporción medular de blastos superior al 10% y cifra de plaquetas superior a  $100 \times 10^9/L$ , y b) tras fracaso de AZA ó QT tipo LMA.

## 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 (rigosertib, ezatiostat, erlotinib), inhibidores de aminopeptidasas (tosedostat), inhibidores de la vía *Hedgehog* (glasdegib) y otros (siltuximab) casi siempre se limita a los resultados preliminares de ensayos fase I/II realizados en un número muy reducido de pacientes, por lo que es imposible establecer recomendaciones sobre su potencial eficacia. 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 combinaciones de AZA con lenalidomida, vorinostat o eltrombopag han sido investigadas en ensayos clínicos aleatorizados sin demostrar beneficios frente a azacitidina en monoterapia (395, 396). Asimismo, las combinaciones de azacitidina con otro segundo fármaco (lenalidomida, valproato o idarrubicina) mejoran la tasa de RC, pero también incrementan la toxicidad, no mejorando, a la larga, los resultados sobre SG en comparación con azacitidina en monoterapia (397). Actualmente las combinaciones con AZA en desarrollo clínico incluyen el inhibidor de enzima activadora de NEDD-8 pevonedistat (398), inhibidores de IDH1 o IDH2, venetoclax e inhibidores de puntos de control inmunitario.

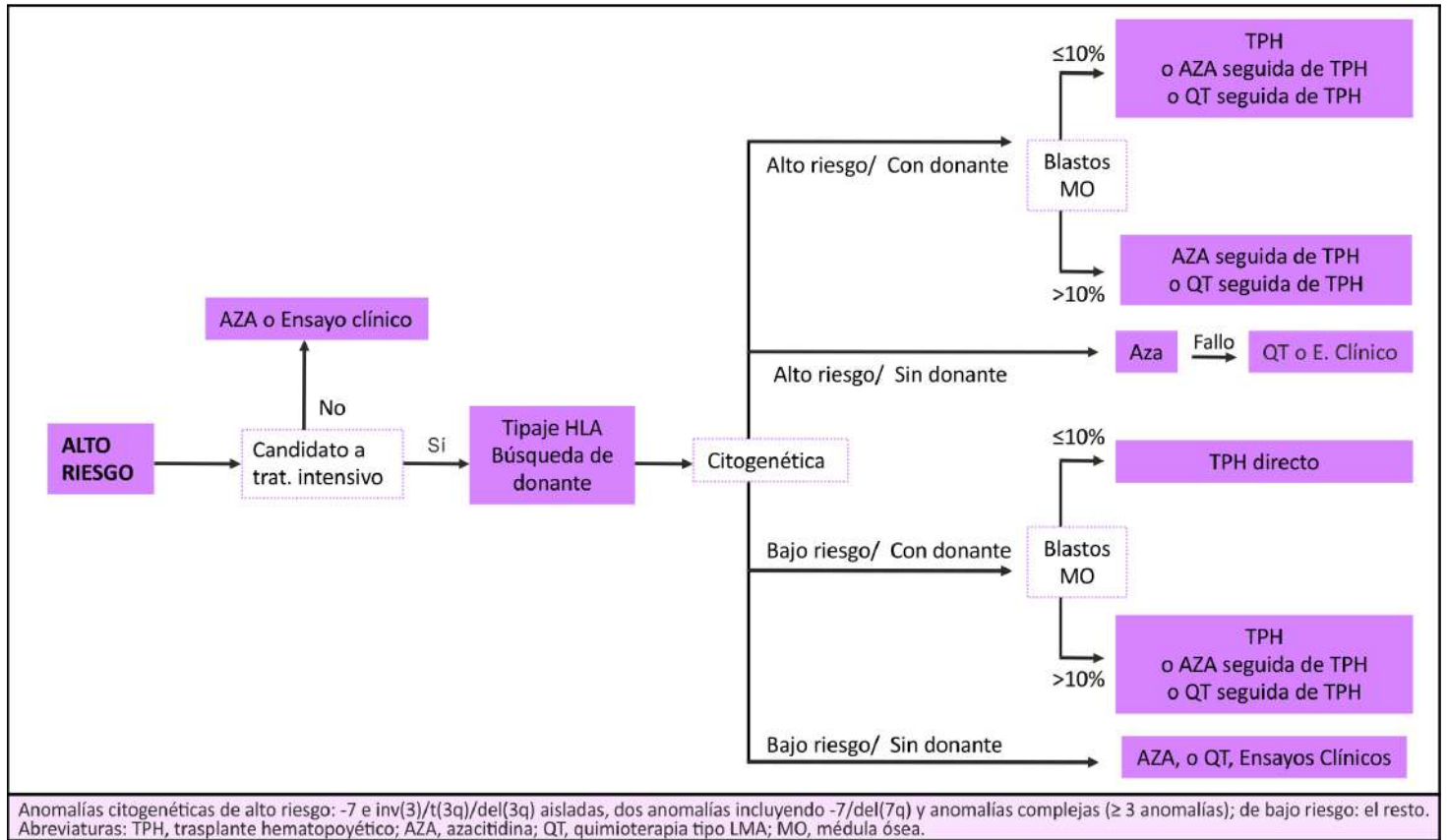
## Fallo de agentes hipometilantes

El fallo o recaída tras tratamiento con agentes hipometilantes es una situación muy frecuente y de pronóstico infausto (mediana SG, 6 meses) y en la que el TPH alogénico y los agentes investigacionales parecen superiores al tratamiento de soporte (399). En el único ensayo fase 3 aleatorizado en esta situación comparando rigosertib y el mejor tratamiento de soporte, la SG de la serie global no difirió significativamente, aunque rigosertib mostró un beneficio en SG en pacientes con fallo primario a agentes hipometilantes e IPSS-R de muy alto riesgo (400) y hay en marcha un estudio en este subgrupo de pacientes. El uso de DEC tras fallo de AZA no parece aconsejable (401). En cambio, guadecitabina, un agente hipometilante de segunda generación que incluye decitabina junto a un nucleósido de deoxiguanosina que prolonga su vida media, ha mostrado 14.4% de respuestas tras fallo de AZA, con una mediana de duración de la respuesta en respondedores de 17.9 meses (402). De momento, en situación de fallo a hipometilantes la única recomendación aceptada es incluir los pacientes en ensayos clínicos siempre que sea posible. Si no es posible, valorar la derivación/coordinación a/con unidades de cuidados paliativos dada la complejidad del manejo multidimensional de estos pacientes en estos momentos finales de su vida.

## Otros tratamientos y medidas

Las recomendaciones del GESMD sobre tratamiento de soporte transfusional y antibiótico, agentes estimulantes de la eritropoyesis, G-CSF, análogos de trombopoyetina, tratamiento inmunosupresor y tratamiento quelante del hierro se discuten de forma pormenorizada en otras secciones de esta Guía.

Figura 3. Algoritmo de tratamiento para SMD de alto riesgo.



### Algoritmo terapéutico

De acuerdo con las recomendaciones anteriores, en la **Figura 3** se muestra el algoritmo de tratamiento propuesto por el GESMD para los SMD de alto riesgo.

## Leucemia mielomonocítica crónica

Coordinado por Dra. Blanca Xicoy

Lista de autores de este capítulo en páginas finales

### Introducción

La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es una enfermedad hematológica clonal con expresión morfológica y clínica heterogénea que comparte características de los síndromes mielodisplásicos (SMD) y de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) y por ello forma parte del grupo de Neoplasias Mielodisplásicas/Mieloproliferativas de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2017 (403, 404). Existen pocos estudios epidemiológicos en esta enfermedad, pero parece predominar en los varones y diagnosticarse entre los 65 y 75 años, con una incidencia de alrededor de 1 caso por 100.000 habitantes y año (405, 406). Esta incidencia se incrementa hasta 2,5 casos por 100.000 habitantes y año en personas mayores de 70 años (407). El diagnóstico se basa en gran parte en la morfología, que se complementa con el estudio de los monocitos en sangre periférica (SP) por citometría de flujo y con el hallazgo de clonalidad por presencia de alteraciones citogenéticas y/o moleculares (la mayoría de los pacientes tienen un cariotipo normal, pero en la mayoría de los casos se detectan alteraciones moleculares y algunas de estas alteraciones genéticas influyen en el pronóstico) (408). Las opciones terapéuticas en la LMMC son escasas y, frecuentemente, ésta queda excluida de los ensayos clínicos desarrollados para los SMD, especialmente el subtipo mieloproliferativo (LMMC-MP). El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico es la única opción curativa, aunque aplicable en pocas ocasiones porque la mayoría de los pacientes con LMMC tiene una edad avanzada. Así, la mayoría de los pacientes, o no reciben tratamiento, o reciben tratamiento de soporte, hidroxiurea o hipometilantes. La supervivencia es variable; algunos pacientes tienen un curso indolente pero un 20%-40% de los casos suelen transformarse a leucemia mieloide aguda (LMA) a los 5 años (409).

### 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 Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos (157) y un mayor número de mutaciones genéticas (*TET2*, *ASXL1*, *SRSF2*, *CBL*, *IDH*, *NRAS*, *KRAS*, *RUNX1*, *UTX*, *EZH2*, *DNMT3*, *JAK2*...), cuya implicación en la patogenia y pronóstico es aún controvertida (410-419). Las mutaciones *SRSF2*, *TET2* y *ASXL1* son las más frecuentes (30-45% de los casos). En la LMMC se postula que existe un orden predeterminado de adquisición de estas mutaciones en los progenitores mieloides y esta secuencia es responsable de su evolución (420). La presencia de *TET2* y *SRSF2* representaría el evento inicial que inclina la mielopoyesis hacia la diferenciación granulo-monocítica, mientras que las mutaciones de la vía *RAS* (*NRAS*, *KRAS*, *CBL*, *PTPN11* y *NF1*) serían eventos tardíos y se asocian al subtipo LMMC-MP (421).

### Clasificación

Originariamente fue considerada por la clasificación *French-American-British* (FAB) como un SMD (6). En 1994, el grupo FAB distinguió dos subtipos de LMMC en base a la cifra de leucocitos en SP: el subtipo mielodisplásico (LMMC-MD), con una cifra de leucocitos  $<13 \times 10^9/L$  y el subtipo LMMC-MP, con una cifra  $\geq 13 \times 10^9/L$  (422). El significado pronóstico de esta distinción fue muy controvertido en aquel momento (115, 423-425) y todavía hoy existe la duda de si ambos subtipos representan enfermedades clínico-biológicas diferentes o son estadios distintos de expresión de una misma enfermedad (426). No obstante, la clasificación de la OMS de 2017 sigue considerando justificado distinguir estos dos tipos de LMMC porque el subtipo LMMC-MP fue factor pronóstico independiente de riesgo adverso en términos de supervivencia global (SG) y de transformación a LMA en diversas cohortes de pacientes con LMMC y porque, a diferencia de la LMMC-MD, se caracteriza por la presencia de alteraciones de las vías de señalización *RAS*/*MAPK*, especialmente *NRAS*, que confieren capacidad de crecimiento autónomo de colonias granulo-monocíticas in vitro en ausencia de factores de crecimiento exógeno (403, 408, 409, 427-432). La proporción LMMC-MD:LMMC-MP varía considerablemente entre las series publicadas en la literatura: 1:1 (424) 1:1,9 (433), 1,5:1 (427), 1:1,2 (434), 1,4:1 (431).

En 2001 la clasificación de la OMS incluyó la LMMC dentro de un nuevo grupo denominado 'Enfermedades Mielodisplásicas/Mieloproliferativas' (435). Además, se diferenciaron dos subtipos, LMMC-1 y LMMC-2, en función de los blastos en SP ( $<5\%$  ó  $\geq 5\%$ , respectivamente) y en médula ósea (MO) ( $<10\%$  y  $\geq 10\%$ , respectivamente). La revisión de la clasificación de la OMS de 2008 denominó a este grupo de enfermedades "Neoplasias Mielodisplásicas/Mieloproliferativas" y, en la LMMC, incluyó una nueva modificación: los pacientes con LMMC que presentaban reordenamientos de los genes de receptores de algunos factores de crecimiento (*PDGFR $\alpha$* , *PDGFR $\beta$*  y *FGFR1*) pasaban a formar parte de un nuevo grupo independiente denominado "Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia asociados a reordenamientos en los genes *PDGFR $\alpha$* , *PDGFR $\beta$*  y *FGFR1*" (8). Esta clasificación se ha mantenido en la revisión de la OMS de 2017 (403, 404) pero incluye una nueva categoría de LMMC de manera que la subdivide en LMMC-0 ( $<2\%$  de blastos en SP y  $<5\%$  en MO, no bastones de *Auer*), LMMC-1 (2%-4% de blastos en SP y/o 5%-9% en MO, no bastones de *Auer*) y LMMC-2 (5%-19% de blastos en SP, 10-19% en MO y/o presencia de bastones de *Auer*) (Figura 4).

### Clínica

La LMMC tiene mucha variabilidad clínica, desde pacientes asintomáticos y/o de curso indolente hasta pacientes con clínica florida con necesidad de tratamiento. La clínica suele ser consecuencia de las citopenias en la variante LMMC-MD, y de la leucocitosis y afección extramedular (adenopatías, lesiones cutáneas, esplenomegalia y afección de serosas) en la variante LMMC-MP, si bien ésta también puede presentar anemia y/o trombocitopenia. 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 LMMC-MP y por una intensificación de las citopenias en la variante LMMC-MD (409, 436). Se ha asociado con neoplasias linfoides diferenciadas y con una gran variedad de enfermedades/manifestaciones autoinmunes, como la vasculitis, la artritis reumatoide y la psoriasis, entre otras (437, 438). La aparición de lesiones cutáneas o eosinofilia durante la evolución puede ser el primer signo de transformación de la enfermedad y, en el segundo supuesto, obliga a descartar la adquisición de los reordenamientos genéticos asociados a eosinofilia (439).

### Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la LMMC es complejo y, como el de toda hemopatía maligna, debe realizarse de forma integrada (409) (Figura 4).

#### Estudio citomorfológico

El estudio citomorfológico de la SP y 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 enfermedad (408). Los criterios actuales de la OMS para el diagnóstico de LMMC incluyen la presencia de: monocitosis ( $\geq 1 \times 10^9/L$ ) que represente  $\geq 10\%$  de los leucocitos en sangre periférica; ausencia de criterios de leucemia mieloide crónica *BCR/ABL1*, mielofibrosis primaria, trombocitemia esencial y policitemia vera; ausencia de reordenamientos de los genes *PDGFRA* y *PDGFRB*, *FGFR1* y *PCM1/JAK2* (deben descartarse en presencia de eosinofilia); cifra de blastos  $< 20\%$  en SP y MO (incluyendo mieloblastos, monoblastos y promonocitos); 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 persistencia de la monocitosis más de tres meses, excluidas otras causas de monocitosis) (403, 404) (Figura 4).

#### Estudio inmunofenotípico

Es característico también de la LMMC la expresión de CD56 en los monocitos (440-442). Además, la separación de los monocitos en tres compartimentos por citometría de flujo permite la distinción de una monocitosis característica de LMMC de una monocitosis reactiva (443-448). La fracción de monocitos clásicos (CD14+/CD16-) también llamados MO1 se distinguen de los monocitos intermedios (CD14+/CD16+) o MO2 y de los monocitos no clásicos (CD14low/CD16+) o MO3. La proporción de MO1 está aumentada en la LMMC y disminuida en monocitosis reactivas (443, 444, 446, 447) y una proporción de MO1  $> 94\%$  tiene una especificidad y sensibilidad  $> 90\%$  en la distinción de la LMMC de una monocitosis reactiva; este umbral del 94% ha sido validado por grupos independientes (443-445, 448, 449). La normalización de la distribución de los monocitos durante el tratamiento puede indicar eficacia del tratamiento (450) (Figura 4)

#### Citogenética convencional

El 20%-30% de los pacientes con LMMC presentan alteraciones citogenéticas (más frecuentes en la LMMC-2) pero éstas no son específicas de la enfermedad; las alteraciones más frecuentes son la trisomía 8 (+8, 7%), las anomalías del cromosoma 7 (-7/del(7q), 4%-8% y la pérdida del cromosoma Y (-Y, 4%); el cariotipo complejo es infrecuente (2%-6%) (2, 153, 155, 157, 166, 416, 433, 434, 451). Algunas anomalías citogenéticas (p.e. el cariotipo complejo y las alteraciones del cromosoma 7) influyen negativamente en el pronóstico y, de hecho, se incluyen en la mayoría de índices pronóstico desarrollados en esta enfermedad. El 20%-30% de pacientes con LMMC adquieren anomalías citogenéticas durante la evolución y ello se asocia a transformación a LMA (452). Los pacientes con LMMC relacionada con el tratamiento (LMMC-t) tienen generalmente una mayor frecuencia de alteraciones citogenéticas que suele ser de alto riesgo (453) (Figura 4).

#### Biología Molecular

Suele haber alteraciones moleculares con un espectro mutacional más homogéneo que el que presentan los SMD y las LMA; la secuenciación de 20 genes puede detectar una anomalía clonal en  $> 90\%$  de los casos (454, 455). Aunque ninguna de estas mutaciones es específica de la enfermedad, las mutaciones en *TET2* (50%-60%), *SRSF2* (30%-50%) y *ASXL1* (30%-40%) son muy frecuentes y se detectan en un porcentaje superior a la de otras enfermedades hematológicas de modo que en el 85%-90% de los pacientes con LMMC encontraremos alguna de estas mutaciones. Por ello, el estudio mutacional puede ser útil para confirmar clonalidad ante la sospecha de monocitosis reactiva y en casos (la mayoría) que tienen cariotipo normal. Es muy frecuente y característica de esta enfermedad la presencia combinada de mutaciones en genes de la epigenética (*TET2* y *ASXL1*) con una mutación que afecta la maquinaria del esplíceosoma (*SRSF2*), y menos frecuente *SF3B1*, *ZRSR2*), siendo lo más frecuente la combinación *TET2* y *SRSF2* (132, 431, 455). Otros genes recurrentemente mutados son *RUNX1* (10%-30%), *NRAS* (10%-20%), *CBL* (8%-18%), *KRAS* (5%-12%) y *STAG2* (10%).

Al diagnóstico se recomienda valorar la determinación de las mutaciones *ASXL1*, *NRAS*, *SETBP1* y *RUNX1* por su relevancia en el pronóstico y de *IDH*,

Figura 4. Diagnóstico y diagnóstico diferencial de la Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

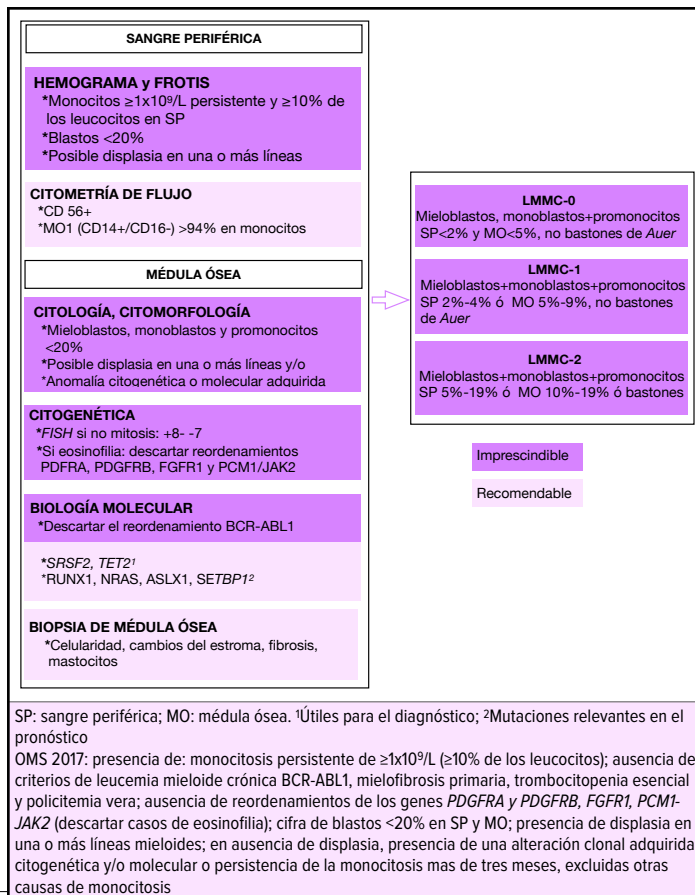


Tabla 23. Panel mínimo recomendado de secuenciación de nueva generación (NGS) en LMMC

Gen	Frecuencia (%)	Vía
<i>TET2</i>	29-61	Modificadores epigenéticos
<i>ASXL1</i>	32-44	
<i>DNMT3A</i>	2-12	
<i>EZH2</i>	5-13	
<i>IDH1</i>	1-2	
<i>IDH2</i>	6-7	
<i>BCOR</i>	6-7	
<i>SRSF2</i>	29-52	Espliceosoma
<i>U2AF1</i>	4-10	
<i>SF3B1</i>	6-10	
<i>ZRSR2</i>	4-8	
<i>CBL</i>	8-22	Señalización
<i>KRAS</i>	7-16	
<i>NRAS</i>	4-22	
<i>NF1</i>	6-7	Otros
<i>JAK2</i>	1-10	
<i>RUNX1</i>	8-23	
<i>SETBP1</i>	4-18	
<i>NPM1<sup>a</sup></i>	1-3	
<i>FLT3<sup>a,b</sup></i>	1-3	

<sup>a</sup>Infrecuente en LMMC, pero ayuda descartar LMA: Leucemia Mieloide Aguda, tipo M4/M5  
<sup>b</sup>Infrecuente en LMMC, pero con posible tratamiento dirigido

*FLT3* y *JAK2* por la posibilidad de administración de un tratamiento dirigido a estas dianas.(431). (Tabla 23, Figura 4).

A diferencia de los pacientes con SMD-t en los que el perfil genético suele ser distinto en comparación con los SMD de novo, la LMMC-t tiene generalmente una frecuencia de mutaciones similar a la LMMC de novo (453).

### Biopsia de médula ósea

La biopsia de médula ósea debería realizarse en casos de aspirado medular hipocelular y ante la sospecha de mielofibrosis por punción medular seca, aunque algunos grupos realizan este procedimiento en todos los casos (Figura 4).

La LMMC con fibrosis suele tener una mediana de edad de 70 años y ser más frecuente en varones (relación 2:1). También parece tener una cifra de leucocitos más elevada, una monocitosis absoluta más alta, mayor por-

Tabla 24 Causas de monocitosis y diagnóstico diferencial de LMMC con las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas.

<b>No neoplásicas</b>	Procesos hemtológicos primarios: neutropenia cíclica, agranulocitosis congénita. Fase de recuperación de la neutropenia. Infecciones crónicas: tuberculosis, endocarditis bacteriana subaguda, infecciones fúngicas, brucelosis, Kala-azar, tripanosomiasis. Infecciones víricas: citomegalovirus, virus varicela-zoster Enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis, colitis ulcerosa, sarcoidosis. Miscelánea: postesplenectomía, administración de glucocorticoides.	
<b>Neoplásicas</b>	Gástrica, ovario, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin LMA con componente monocítico. Neoplasias Mielodisplásicas/Mieloproliferativas*	
<b>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA LMMC CON LAS NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS/MIELOPROLIFERATIVAS*</b>		
<b>Subtipo OMS</b>	<b>SP</b>	<b>MO</b>
<b>LMMC-0</b>	Monocitos $\geq 1 \times 10^9/L$ ( $\geq 10\%$ de los leucocitos) Blastos $< 2\%$	Blastos $< 5\%$ , no bastones de <i>Auer</i> <i>BCR-ABL1</i> negativo <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i> , <i>PCMT1-JAK2</i> , negativos
<b>LMMC-1</b>	Monocitos $\geq 1 \times 10^9/L$ ( $\geq 10\%$ de los leucocitos) Blastos 2%-4%	Blastos 5%-9% y no bastones de <i>Auer</i> <i>BCR-ABL1</i> negativo <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i> , <i>PCMT1-JAK2</i> , negativos
<b>LMMC-2</b>	Monocitos $\geq 1 \times 10^9/L$ ( $\geq 10\%$ de los leucocitos) Blastos 5%-19%	Blastos 10%-19%, o bastones de <i>Auer</i> <i>BCR-ABL1</i> negativo <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i> , <i>PCMT1-JAK2</i> , negativos
<b>LMCa</b>	Leucocitos $\geq 13 \times 10^9/L$ Precursores neutrófilos $\geq 10\%$ , basófilos $< 2\%$ , monocitos $< 10\%$ Blastos $< 20\%$ Disgranulopoyesis	Blastos $< 20\%$ , Disgranulopoyesis <i>BCR-ABL1</i> negativo <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i> , <i>PCMT1-JAK2</i> , negativos
<b>LMMC juvenil</b>	Monocitos $\geq 1 \times 10^9/L$ Blastos $< 20\%$	Blastos $< 20\%$ <i>BCR-ABL1</i> negativo
<b>SMD/NMP Inclasificables</b>	Leucocitos $\geq 13 \times 10^9/L$ Plaquetas $\geq 450 \times 10^9/L$ o Blastos $< 20\%$	Morfología diagnóstica de SMD (salvo SMD con del 5q aislada) Blastos $< 20\%$ <i>BCR-ABL1</i> negativo <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i> , <i>PCMT1-JAK2</i> , negativos

LMA: leucemia mieloblástica aguda; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; OMS: Organización Mundial de la Salud; SP: sangre periférica; MO: médula ósea; LMCa: leucemia mielóide crónica atípica; SMD/NMP: neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa; SMD: síndrome mielodisplásico

centaje de blastos en MO, un nivel más elevado de lactato deshidrogenasa y mayor frecuencia de mutaciones (hasta en el 50% de los casos). A diferencia de los SMD con fibrosis en los que la frecuencia de mutaciones de *TP53* es alta, la frecuencia de alteraciones de *TP53* no aumenta en CMML con fibrosis en comparación con CMML no fibrótica (456, 457)

### Diagnóstico diferencial

Para el diagnóstico de LMMC se debe descartar la monocitosis que puede presentarse en la recuperación de la neutropenia, en infecciones crónicas (tuberculosis, brucelosis y endocarditis) y en enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico). La asplenia o una extirpación previa de bazo puede originar monocitosis persistente. 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*, las gammopatías monoclonales y las leucemias, agudas y crónicas con componente monocítico (222).

De acuerdo con la nueva clasificación de la OMS de 2017 el estudio molecular es necesario para excluir otras neoplasias mieloides como la leucemia mielóide crónica, las neoplasias mieloides/linfoides asociadas a eosinofilia (el reordenamiento más asociado a monocitosis es el *PDGFRB*) y las NMP clásicas. En concreto, las mutaciones *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1* y *JAK2* serían útiles para descartar una monocitosis reactiva o una NMP.

La distinción entre LMMC y leucemia mielóide crónica se basa en la citogenética y la biología molecular, por la ausencia del cromosoma Filadelfia y del reordenamiento *BCR/ABL1*. Más difícil es el diagnóstico diferencial con la leucemia mielóide crónica atípica (LMCa), una enfermedad poco definida y que se diferencia morfológicamente de la LMMC-MP por la presencia de un mayor porcentaje de precursores mieloides inmaduros y menor de monocitos en SP (la cifra de monocitos debe suponer menos del 10% de los leucocitos) y rasgos displásicos más acusados en la serie granulopoyética (422). A pesar de ello, un número no despreciable de LMCa cumpliría los criterios diagnósticos de LMMC según las clasificaciones de la OMS 2001 y 2008. Algunos estudios han comparado las anomalías genéticas y biológicas de las variantes LMMC-MD y LMMC-MP con la LMCa, pero no se han evidenciado diferencias significativas en las características o incidencia de las anomalías citogenéticas, mutaciones de oncogenes o patrones de crecimiento de colonias in vitro (423, 458). No obstante, las mutaciones en *SETBP1*, que se dan en el 25-30% de LMCa, y la mutación *CSF3R*, más característica de leucemia neutrofílica crónica, podrían ser de ayuda para el diagnóstico diferencial de la LMMC con estas dos enfermedades (248, 459-461).

En pacientes de edad avanzada y en ausencia de otros factores que sugieran la presencia de una LMMC, si se detecta la mutación *TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A* o *JAK2* debe valorarse la carga alélica (VAF) para descartar la presencia de una hematopoyesis clonal de significado incierto, que suele presentarse con VAFs mucho más bajas ( $< 10\%$  en la mayoría de casos) (47).

Algunos casos (pocos) de NMP pueden tener monocitosis o la pueden desarrollar a lo largo de su evolución; estos casos podrían simular una LMMC pero una historia documentada previa de NMP excluiría el diagnóstico de LMMC. Además, la presencia de características típicas de NMP en la MO o de mutaciones relacionadas con ellas (*JAK2*, *CARL*, *MPL*) apoyaría el diagnóstico de NMP.(403, 462-467). En caso de observarse abundantes mastocitos en la MO, se debe determinar la presencia de la mutación *c-KIT*, pues puede tratarse de un caso de mastocitosis asociada a LMMC.

Por último, algunos pacientes pueden presentar monocitosis en la MO pero no cumplir el criterio de monocitosis en SP necesario para el diagnóstico de LMMC. Por ello estos pacientes podrían ser diagnosticados inicialmente de SMD o de neoplasia mielodisplásica-mieloproliferativa inclasificable y en realidad representar estadios muy tempranos de LMMC (LMMC-MD). Es importante seguir la evolución de estos pacientes porque hasta un 40% evolucionarán a LMMC (468, 469).

En la tabla 24 se recoge las causas de monocitosis y el diagnóstico diferencial de LMMC con las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas.

### Pronóstico de la LMMC

El pronóstico de la LMMC es variable según las series, con una mediana de supervivencia de 10-70 meses (2, 157, 166, 265, 266, 426, 433) y una frecuencia de transformación a LMA (habitualmente subtipos M4 y M5 de la FAB) entre el 10-20% a los 2 años y 20-40% a los 5 años (2, 157, 265, 269, 433). El porcentaje medular de blastos, la cifra de hemoglobina, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, lactato deshidrogenasa, anomalías citogenéticas y moleculares y la dependencia transfusional son los factores pronósticos con mayor influencia en la evolución (2, 150, 157, 266, 269, 433, 470-473). El cariotipo monosómico (en la mayoría de casos asociado a cariotipo complejo), aunque poco frecuente en esta enfermedad, parece influir negativamente en la supervivencia (451, 474). Las anomalías citogenéticas complejas y del cromosoma 7 son factores de riesgo adverso, mientras que es controvertido el significado pronóstico de la presencia de la trisomía 8 de forma aislada (157, 434, 451, 452). Algunos genes se asocian a pronóstico desfavorable, aunque por ahora, solo la mutación en *ASXL1* ha demostrado ser un factor de riesgo adverso de forma consistente (409, 431, 455, 475).

Dado que los pacientes con cifra de leucocitos >12 x10<sup>9</sup>/L fueron excluidos del Índice Pronóstico Internacional (IPSS) desarrollado para los SMD y que su versión revisada de 2013 excluye a los pacientes con LMMC, es cuestionable su validez en el ámbito de la LMMC, especialmente en la variante LMMC-MP. Es por ello que se desarrollaron varios sistemas pronósticos específicos para la LMMC (266, 269, 433, 472, 476), capaces de predecir supervivencia pero no el riesgo de transformación leucémica.

El Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) (427), desarrolló un nuevo índice pronóstico denominado *CMML-Prognostic Scoring System* (CPSS) que incluye la clasificación FAB, la clasificación de la OMS del año 2001, la dependencia transfusional de concentrados de hematíes al diagnóstico y las anomalías citogenéticas según el índice citogenético desarrollado por el mismo grupo (157). Este índice es capaz de reconocer cuatro grupos de riesgo (bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto) para la SG y evolución a LMA. (Tabla 25).

El CPSS fue validado en una serie independiente y ha demostrado un poder predictivo similar o superior a otros índices que no incluyen el perfil mutacional (IPSS, R-IPSS, MDAPS, MDAPS global, *Düsseldorf*, CPSS (9, 105, 150, 427, 433, 477-479)). También ha sido validado en el ámbito del TPH alogénico (480, 481).

En un estudio realizado en 141 pacientes con LMMC comparando los índices CPSS, *Mayo Prognostic Model* y *MD Anderson Prognostic Score* (MDAPS), el CPSS tuvo un mayor poder predictivo en términos de SG y transformación a LMA y, además, la cifra de plaquetas inferior a 100 x10<sup>9</sup>/L (variable incluida

Tabla 25 CPSS (CMML Prognostic Scoring System)

	0 puntos	1 punto	2 puntos
<b>Categoría OMS</b>	LMMC-1	LMMC-2	
<b>Categoría FAB</b>	LMMC-MD	LMMC-MP	
<b>Dependencia transfusional (concentrados de hematíes)<sup>a</sup></b>	No	Si	
<b>Categoría citogenética</b>	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
<sup>a</sup> Categoría citogenética (GESMD): <b>Bajo</b> (0 puntos); normal, -Y; <b>intermedio</b> (1 punto); otras alteraciones; <b>Alto</b> (2 puntos): +8, anomalías del cromosoma 7 y cariotipo complejo.			
Grupos de riesgo: <b>Bajo</b> : 0 puntos; <b>Intermedio-1</b> : 1 punto; <b>Intermedio-2</b> : 2-3 puntos; <b>Alto</b> : 4-5 puntos			
OMS: Organización Mundial de la Salud; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; FAB: French-American-British Cooperative Leukaemia Group; MD: variante mielodisplásica; MP: variante mieloproliferativa; GESMD: Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos; La variable dependencia transfusional de concentrados de hematíes se puede sustituir por el valor de hemoglobina (<10 g/dL versus ≥ 10g/dL); *Such, Cervera et al 2011; Such, <i>Germaning</i> et al 2013.			

Tabla 26 CPSS-Molecular (CPSS-mol)

	Categoría citogenética* (CPSS)	<i>ASXL1</i>	<i>NRAS</i>	<i>RUNX1</i>	<i>SETBP1</i>
0	Bajo	No mutado	No mutado	No mutado	No mutado
1	Intermedio	Mutado	Mutado		Mutado
2	Alto			Mutado	
*Categoría citogenética (CPSS): <b>Bajo</b> (0 puntos); normal, -Y; <b>Intermedio</b> (1 punto); otras alteraciones; <b>Alto</b> (2 puntos): +8, anomalías del cromosoma 7 y cariotipo complejo.					
Grupos de riesgo genético: <b>Bajo</b> 0; <b>Intermedio-1</b> 1; <b>Intermedio-2</b> 2; <b>Alto</b> ≥3					

CPSS-MOL	GRUPO GENÉTICO	BLASTOS EN MÉDULA ÓSEA	CIFRA DE LEUCOCITOS	DEPENDENCIA TRANSFUSIONAL <sup>a</sup> (CONCENTRADOS DE HEMATÍES)
0	Bajo	<5%	<13x10 <sup>9</sup> /L	No
1	Intermedio-1	≥5%	≥13x10 <sup>9</sup> /L	Si
2	Intermedio-2			
3	Alto			
<sup>a</sup> La variante dependencia transfusional de concentrados de hematíes se puede sustituir por el valor de hemoglobina (<10 g/dL versus ≥ 10g/dL); *Such et al, Such Cervera et al 2011; Such, <i>Germaning</i> et al 2013; Elena, <i>Galli</i> et al 2016				

en el *Mayo Prognostic Model*) era un factor pronóstico adverso e independiente. Así, una cifra de plaquetas inferior a 100 x10<sup>9</sup>/L, incrementaba el riesgo del paciente de manera que quedaba asignado al grupo de riesgo inmediatamente superior del CPSS (427, 433, 479, 482). Este parámetro puede ser útil en pacientes de riesgo intermedio-1 según el índice CPSS candidatos a TPH alogénico, pues quedarían asignados al grupo de alto riesgo y ello tiene implicaciones terapéuticas (479).

La incorporación del perfil mutacional a los índices pronóstico tiene especial importancia en la LMMC dada la frecuencia de alteraciones moleculares y la presencia de un cariotipo normal en dos tercios de los casos (483, 484). En concreto, la presencia de la mutación *ASXL1* (mutaciones *nonsense* y *frameshift*) es un factor de mal pronóstico en el índice del grupo francés y del índice molecular de la clínica Mayo (455, 475).

Pese a que el valor pronóstico de la presencia de ciertas mutaciones es variable según los estudios, éstas deben tenerse en cuenta para estratificar mejor a los pacientes, especialmente en pacientes candidatos a TPH alogénico de riesgo intermedio-1 según el CPSS.

El CPSS-mol integra el riesgo genético, que incluye la puntuación del riesgo citogenético según el CPSS y el estado mutacional no solo de *ASXL1* sino también de *NRAS*, *SETBP1* y *RUNX1* junto a las otras variables incluidas en el CPSS y también identifica 4 grupos de riesgo en términos de SG y de transformación a LMA (431).

Cabe destacar por un lado, que en el CPSS-mol el punto de corte de la cifra de blastos en MO es del 5% (<5% versus ≥5%) a diferencia del 10% (<10% versus 10%-19%) del CPSS y, por otro lado, que con el CPSS-mol aproximadamente la mitad de los pacientes pertenecerán a un grupo de riesgo superior que el asignado por el CPSS, que alrededor de un tercio de los pacientes con riesgo de CPSS bajo o intermedio-1 serán clasificados como de riesgo intermedio-2 o alto y que un 40% de los pacientes con LMMC-0 o LMMC-1 o ca-cariotipo normal tendrán un riesgo intermedio-2 o alto teniendo en cuenta el perfil mutacional (Tablas 25 y 26).

El diferente pronóstico de los subtipos LMMC-0, LMMC-1, LMMC-2 en términos de SG y transformación a LMA demostrado por el grupo alemán no fue confirmado en la serie del RESMD (430, 485).

Al margen de los factores pronóstico dependientes de la enfermedad, algunos factores relacionados con el paciente parecen tener una influencia en el pronóstico, al igual que ocurre en los SMD. En este sentido, la edad es un

factor pronóstico independiente en algunos de los índices pronóstico (455, 486) y en el ámbito del TPH alogénico, el Hematopoietic Cell Transplantation *Comorbidity Index* ha sido validado en pacientes con LMMC (487-489). Con la evidencia disponible no se puede afirmar que las enfermedades autoinmunes asociadas a la LMMC tengan una influencia negativa en el pronóstico (437, 490-494).

## Recomendaciones del GESMD para establecer el pronóstico de los pacientes con LMMC

1. El GESMD recomienda emplear el índice pronóstico CPSS para establecer el pronóstico y seleccionar el tratamiento en el paciente de forma individual.
2. En los pacientes con LMMC se pueden establecer dos grupos de riesgo según el CPSS:
  - Pacientes de bajo riesgo (CPSS bajo e intermedio-1).
  - Pacientes de alto riesgo (CPSS intermedio-2 y alto).
3. En los pacientes candidatos a TPH alogénico del grupo CPSS intermedio-1 es recomendable aplicar el CPSS-mol para identificar a aquellos pacientes que pertenecen al grupo de alto riesgo.

## Tratamiento

La escasa información disponible complica notablemente la evaluación de las diferentes alternativas de tratamiento para la LMMC (409). Por un lado, los pacientes con LMMC (con número muy limitado) casi siempre han sido incluidos en estudios de pacientes con SMD, en los que no se ha realizado un análisis específico de los resultados en esta enfermedad. Además, al no disponerse de unos criterios de respuesta específicos, la eficacia de los nuevos fármacos ha sido hasta ahora evaluada mediante los criterios de respuesta desarrollados para los SMD del *International Working Group* (IWG) (215), lo cual podría no ser del todo apropiado. Dos grupos de expertos internacionales han desarrollado documentos de consenso de respuesta al tratamiento para las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas y, por lo tanto, aplicables a la LMMC (409, 495-497). Estos criterios tienen en cuenta la presencia de fibrosis y los síntomas relacionados con la enfermedad cuantificados con las escalas MPN-SAF (498), consideran una categoría denominada beneficio clínico y tienen definiciones más estrictas de remisión completa comparado con los criterios utilizados en los SMD. Además, han sido validados en pacientes tratados con azacitidina (AZA) (499) pero deberían ser validados en estudios prospectivos aleatorizados.

### Definición de pacientes con LMMC de alto riesgo

Por los motivos que se han detallado en el apartado previo, se consideran de alto riesgo aquellos pacientes que pertenecen a los grupos de riesgo intermedio-2 y alto según el índice pronóstico CPSS (427), cuya esperanza de vida es inferior a 30 meses. Probablemente, como ocurre en los SMD, habrá pacientes del grupo de riesgo intermedio-1 según el CPSS que presentan una supervivencia más corta de la esperada, por lo que en éstos se recomienda determinar el perfil mutacional y así ser identificados con la aplicación del CPSS-mol (431). También deben considerarse de alto riesgo los pacientes con citogenética desfavorable o citopenias graves (plaquetas  $<30 \times 10^9/L$ , transfusión de  $\geq 2$  concentrados de hematies/mes, cifra de neutrófilos  $<0,5 \times 10^9/L$ ).

### Definición de pacientes con LMMC subsidiarios de recibir tratamiento

Muchos pacientes van a presentar un curso favorable sin necesidad de tratamiento durante un tiempo prolongado. Los pacientes con LMMC en los que parece razonable iniciar tratamiento activo son los considerados de alto riesgo según la definición previa y los que presentan anemia sintomática, neutropenia (cifra de neutrófilos  $<0,5 \times 10^9/L$ ), trombocitopenia grave (cifra de plaquetas  $<30 \times 10^9/L$ ), esplenomegalia sintomática, otra afectación extrahematológica (p.e. infiltración cutánea) o leucocitosis intensa; en este

último supuesto se desconoce el umbral a partir del cual es necesario iniciar tratamiento en pacientes asintomáticos ni el valor óptimo a conseguir con el mismo, aunque parece razonable iniciarlo si la cifra de leucocitos  $>35 \times 10^9/L$  porque esta cifra se asociaría a la presencia de daño orgánico (497, 500).

### Objetivo del tratamiento

Como en los SMD parece aconsejable que el objetivo del tratamiento se adapte al riesgo individual valorando en primer lugar si el paciente es candidato a TPH alogénico (por edad, estado general, co-morbilidades) y decidir el tratamiento en función del riesgo y de factores asociados a mal pronóstico, con intención paliativa en LMMC de bajo riesgo y curativa en LMMC de alto riesgo.

### Opciones terapéuticas disponibles

#### Quimioterapia

Aunque la quimioterapia (QT) no es curativa en una proporción sustancial de pacientes ni ha demostrado alterar la historia natural de la enfermedad, sí podría controlar de forma temporal la esplenomegalia e hiperleucocitosis. Así, la QT a bajas dosis con fármacos como hidroxiurea (501), etopósido oral (321, 458, 501) o citarabina (502) ha sido muy utilizada en el tratamiento de la LMMC. En un estudio aleatorizado hidroxiurea fue superior a etopósido oral en términos de respuesta (60 versus 36%), tiempo hasta la respuesta (1,2 versus 3,5 meses) y supervivencia (20 versus 9 meses) (501). Por otro lado, los resultados con citarabina a dosis bajas en LMMC son inciertos, por no haberse analizado su papel de forma específica (503) y porque el número de pacientes en muchas series ha sido muy escaso (350, 502). Por lo anterior, hidroxiurea debe ser considerado como el fármaco de elección en el subtipo LMMC-MP, si se emplea QT a bajas dosis.

Aunque inicialmente se postuló que la asociación de topotecan, un inhibidor de topoisomerasa I, y citarabina a dosis altas podría ser el esquema de QT intensiva tipo LMA de elección en LMMC, la mediana de supervivencia con este esquema es inferior al año (504) y no parece mejor que la alcanzada con otros esquemas más clásicos (347). Otros estudios evaluaron otros inhibidores de topoisomerasa (505, 506).

Un estudio retrospectivo sugería un beneficio en supervivencia de AZA frente a hidroxiurea y que la exposición previa a hidroxiurea podría reducir la respuesta a AZA (507). El ensayo clínico DACOTA compara hidroxiurea con decitabina en pacientes con factores pronósticos desfavorables (citopenias intensas, cifra elevada de neutrófilos, exceso de blastos, esplenomegalia) pero aún no están disponibles los resultados.

#### Fármacos hipometilantes

En la LMMC también se ha demostrado la existencia de metilación aberrante de algunos genes, entre ellos CDKN2B (508) y existe evidencia creciente de la eficacia de los fármacos hipometilantes como AZA y decitabina (DEC).

En Europa la indicación de AZA se limita a pacientes con LMMC-2 no candidatos para TPH alogénico y con variante LMMC-MD. La tasa de respuestas alcanzada con estos fármacos en LMMC (40%-70%) no parece diferente de la observada en SMD de alto riesgo, tanto en el reducido número de pacientes con LMMC incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados fase III que llevaron a su aprobación (108, 297, 340) como en estudios más amplios post-comercialización, algunos de ellos prospectivos fase 2 (509-513). En general, se describen respuestas globales del 50% y completas del 25%. Únicamente uno de los estudios retrospectivos ha evaluado la respuesta según los criterios desarrollados para neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (496, 513). La toxicidad con hipometilantes se observa en un 15%-50% de los pacientes y las infecciones en un 15% de ellos (342, 417, 507, 514-525). Parece menos razonable el uso de AZA en la LMMC-MP sin citopenias relevantes porque a la dosis en la que el fármaco induce hipometilación y poca citotoxicidad podría no controlar los rasgos mieloproliferativos de la enfermedad (526). No obstante, a nivel clínico, la presencia de rasgos mieloproliferativos no parece influir en la respuesta, aunque sí en la supervivencia (419, 507, 515, 518, 527, 528).



La evidencia disponible no permite recomendar un hipometilante sobre el otro (513, 529) y no parece ser beneficioso el cambio a DEC tras fracaso de AZA (401). Son preliminares los datos de eficacia de los nuevos hipometilantes (AZA oral y guadecitabina).

Muchos estudios intentan identificar marcadores clínicos y biológicos predictivos de respuesta y de supervivencia más prolongada en pacientes con LMMC tratados con hipometilantes pero los resultados son controvertidos. (530, 531). Las mutaciones *TET2*, la duplicación de la cifra de plaquetas tras el primer ciclo de tratamiento y la edad más avanzada pueden ser predictivos de respuesta a hipometilantes (419, 532-534). También, la combinación *TET2mut/ASXL1wt* se asociaría a tasas más altas de respuestas globales y completas, pero con beneficio limitado de supervivencia y, por el contrario, los pacientes con mutaciones de *RUNX1* o *CBL* tendrían una supervivencia más corta en comparación con otros genotipos (529). Es posible que la respuesta pueda estar asociada a la hipermetilación localizada en regiones no promotoras del ADN (535). Los pacientes que responden a AZA presentan mejor supervivencia que los no respondedores (417, 419, 518).

#### TPH alogénico

El TPH alogénico es la única opción con capacidad curativa demostrada, con una tasa de supervivencia libre de progresión a largo plazo del 18% al 40% y una tasa de recaída del 27% al 48% (280, 471, 473, 488, 489, 536-541). El desarrollo de enfermedad del injerto contra el receptor parece asociarse a una mayor supervivencia (471). Otras variables que parecen tener influencia sobre los resultados del trasplante son edad, comorbilidad, citogenética, grado de anemia en el momento del TPH y cifra elevada de linfocitos y de blastos pre-TPH (384, 488, 539). Los resultados en pacientes trasplantados después de progresar a LMA son inferiores a los de pacientes que reciben antes el TPH (471). Como en los SMD, no se conoce el momento óptimo de realización del TPH, la necesidad y mejor opción para reducir la carga tumoral antes del TPH ni la fuente de progenitores hematopoyéticos y régimen ideales. Aunque los datos preliminares son alentadores todavía no se puede establecer de forma fidedigna el papel del acondicionamiento de intensidad reducida o del TPH de donante no emparentado/haploidéntico.

Dos estudios retrospectivos demostraron que AZA pre-TPH alogénico en pacientes con SMD y LMMC conseguía resultados similares tras el TPH alogénico comparado con la QT intensiva (377, 542). Sin embargo, como la tasa de remisiones completas es generalmente mayor con QT intensiva que con los hipometilantes, (543), ésta podría ser la mejor opción en pacientes seleccionados que presentan una alta carga tumoral. Los fármacos hipometilantes estarían indicados como puente al TPH alogénico en pacientes con comorbilidades, en aquellos en los que todavía no se dispone de un donante y en presencia de la mutación *TET2* y ausencia de *ASXL1* (529, 544).

#### Nuevos fármacos y combinaciones

Dado los escasos fármacos disponibles y su limitada eficacia se investigan nuevos fármacos y combinaciones, como los inmunomoduladores, inhibidores de deacetilación de histonas, inhibidores de farnesiltransferasa e inhibidores de *JAK2*.

Los inhibidores de farnesiltransferasa, como lonafarnib, tienen actividad en la LMMC pero presentan una importante toxicidad gastrointestinal (545). Los inhibidores de la desacetilación de histonas tienen modesta actividad y una toxicidad no despreciable (506, 546). En cambio, el esquema TADA, que combina talidomida, trióxido de arsénico, dexametasona y ácido ascórbico parece ser bien tolerado y con respuestas en el 20% de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas, incluida la LMMC (520). Un estudio fase 2 demostró que melfalán y lenalidomida a bajas dosis tenía eficacia en pacientes con LMMC, incluido el subtipo LMMC-MP (524) pero un ensayo clínico posterior fase I con el mismo fármaco observó una eficacia muy limitada (547).

En cambio, los inhibidores de la vía *JAK* han demostrado actividad en esta enfermedad, especialmente en el subtipo LMMC-MP. Ruxolitinib fue administrado a 20 pacientes en un ensayo clínico fase 2 (548); la mayoría (70%) de los pacientes era de subtipo mieloproliferativo y el 53% de riesgo bajo según el índice *Global MD Anderson Prognostic Scoring System* (477). Se

evidenció respuesta hematológica y reducción del tamaño del bazo en 4 y 9 pacientes, respectivamente, mientras que 10/11 pacientes presentaron mejoría o resolución de los síntomas. La respuesta combinada (hematológica y reducción del tamaño del bazo) fue del 35% (n=7). Se evidenció una reducción de citocinas inflamatorias y de la fosforilación de STAT5 dependiente de GM-CSF. Tras la finalización del estudio, la dosis recomendada de ruxolitinib en LMMC fue de 20 mg dos veces al día. Está activo un ensayo clínico con lenzilumab (GM-CSF).

#### Otros tratamientos y medidas

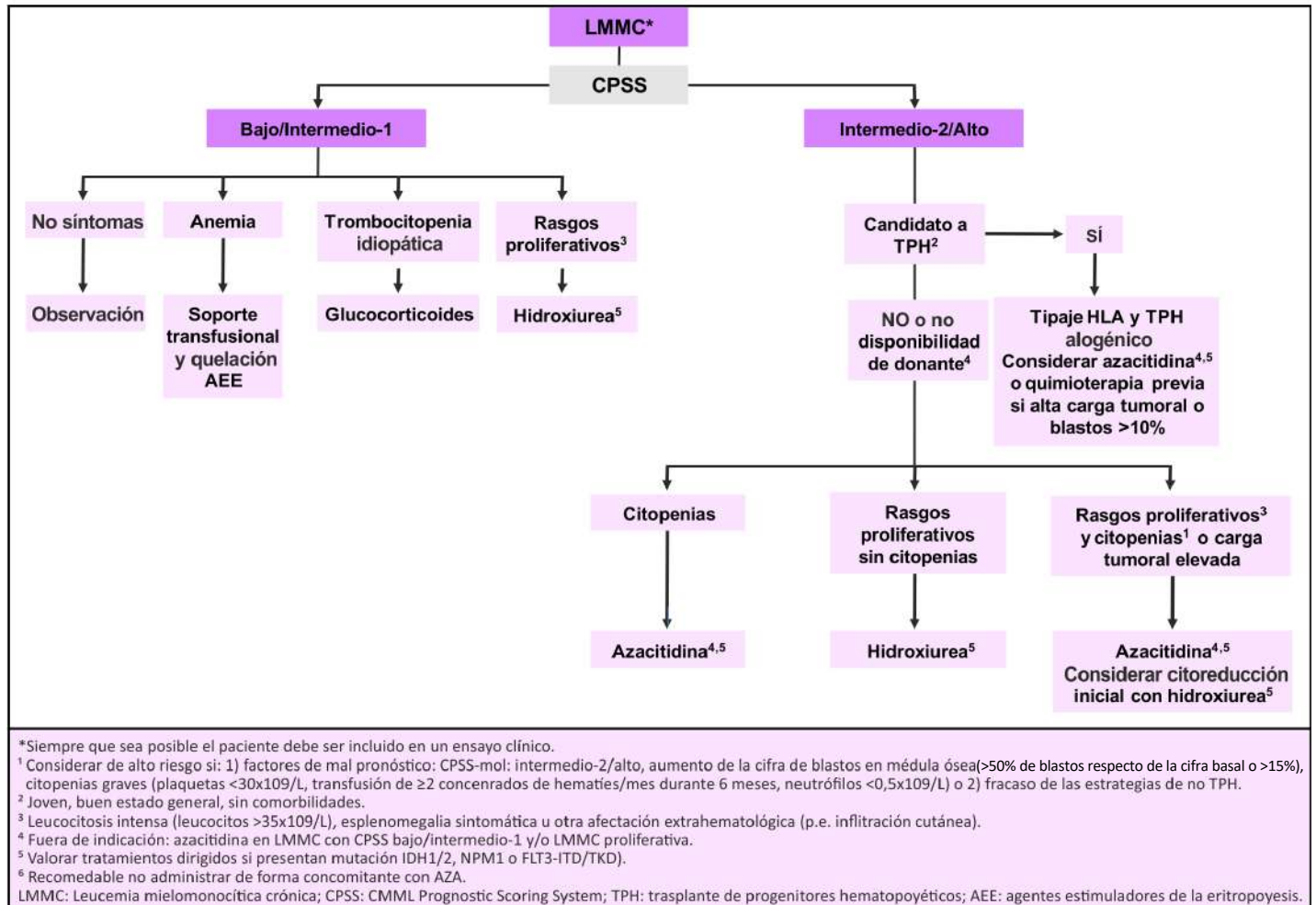
En pacientes con anemia sintomática, el tratamiento de elección son las transfusiones de concentrados de hematíes (417) aunque parece razonable el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) empleando los mismos criterios que se utilizan para SMD en pacientes con anemia sintomática (201, 202, 517). La única serie publicada sobre el uso de AEE en LMMC es la del GESMD y el grupo de *Düsseldorf* que incluyó 94 pacientes; se observó respuesta eritroide en el 64% de los pacientes e independencia transfusional de concentrados de hematíes en el 31%. La mediana de duración de la respuesta fue de 7 meses. El CPSS y el nivel basal de eritropoyetina se asociaron significativamente con respuesta eritroide en el análisis multivariado. Considerando sólo pacientes con CPSS bajo o intermedio-1, la ausencia de dependencia transfusional y el nivel de eritropoyetina eran predictivos de respuesta eritroide. Además, la respuesta eritroide se asociaba con una mejor supervivencia (549). En pacientes con dependencia transfusional debe considerarse la quelación con los mismos criterios que se utilizan en los SMD.

Otros aspectos del tratamiento de soporte no difieren de los considerados en los SMD (ver sección de tratamiento de soporte y de SMD de bajo riesgo de esta Guía). Sin embargo, en la LMMC-MP deben considerarse tres aspectos diferenciales que pueden determinar una mayor intensidad del soporte transfusional para conseguir el beneficio deseado independientemente de la cifra de hemoglobina y síntomas derivados de la anemia: la presencia de esplenomegalia, el tratamiento citorreductor, y los síntomas catabólicos asociados a la mieloproliferación, como la astenia y la pérdida de peso, que pueden contribuir a la sintomatología general del paciente. La trombocitopenia puede ser debida a la presencia de esplenomegalia pero también puede ser de origen inmune; en este último supuesto se pueden utilizar glucocorticoides y, en general, adoptar el mismo enfoque que se utiliza en el tratamiento de la trombocitopenia idiopática (550). La experiencia con eltrombopag es limitada (551) está activo un ensayo clínico con eltrombopag en el subtipo LMMC-0.

### 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 fármacos hipometilantes, especialmente AZA, estarían indicados en pacientes con LMMC de alto riesgo con citopenias intensas que carecen de donante o no son candidatos a TPH alogénico (fuera de indicación en la LMMC-MP y en la LMMC de bajo riesgo).
3. El TPH alogénico es de elección en pacientes de alto riesgo candidatos a tratamiento intensivo y con donante disponible.
4. El uso antes del TPH alogénico de agentes hipometilantes o QT tipo LMA parece razonable en pacientes con elevada carga tumoral (p.e. porcentaje medular de blastos >10%).
5. Los AEE podrán ser usados en pacientes con LMMC y anemia sintomática con los mismos criterios que se utilizan para su empleo en los SMD. Valorar la quelación con los mismos criterios que se utilizan para su empleo en los SMD.
6. En la LMMC con trombocitopenia pueden ser útiles los glucocorticoides.
7. En los pacientes con síntomas derivados de la afección extramedular y/o semiología mieloproliferativa sin citopenias intensas está indicada la hidroxiurea.
8. Es preferible utilizar los criterios de respuesta y progresión propuestos por un grupo de consenso internacional para SMD/neoplasias mieloproliferativas (496).

Figura 5. Algoritmo de tratamiento de la LMM propuesto por el GESMD.



### Propuesta de algoritmo terapéutico de la LMMC

De acuerdo con las recomendaciones anteriores, en la Figura 5 se muestra el algoritmo de tratamiento propuesto por el GESMD para la LMMC

## Bibliografía

- Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1872-85.
- 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;89:905-10.
- 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;28:2847-52.
- Nomdedeu M, Pereira A, Ramos F, Valcárcel D, Costa D, Arnán M, et al. Excess mortality in the myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2017;92:149-54.
- 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;96:441-9.
- 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;51:189-99.
- Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100:2292-302.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC: Lyon 2008.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, García-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120:2454-65.
- Bowen D, Culligan D, Jowitz S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2003;120:187-200.
- Hasserjian RP, Orazi A, Brunning RD, Germing U, Le Beau MM, Porwit A, et al. Myelodysplastic syndromes: Overview. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed, Lyon, IARC. 2017. p. 98-106.
- Institute NC. Myelodysplastic syndromes (PDQ)-Health Professional Version 2. Available online: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mds.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf). 2011.
- Ramos F, Fernández-Ferrero S, Suárez D, Barbón M, Rodríguez JA, Gil S, et al. Myelodysplastic syndrome: a search for minimal diagnostic criteria. *Leuk Res*. 1999;23:283-90.
- 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;31:727-36.
- 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;94:1124-34.
- 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;111:1067-77.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114:937-51.
- 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;26:1730-41.
- Woll PS, Kjallquist U, Chowdhury O, Doolittle H, Wedge DC, Thongjuea S, et al. Myelodysplastic syndromes are propagated by rare and distinct human cancer stem cells in vivo. *Cancer Cell*. 2014;25:794-808.
- Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96:384-9.
- Raza A, Ravandi F, Rastogi A, Bubis J, Lim SH, Weitz I, et al. A prospective multicenter study of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure. *Cytometry B Clin Cytom*. 2014;86:175-82.
- Morado M, Freire Sandes A, Colado E, Subira D, Isusi P, Soledad Noya M, et al. Diagnostic screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Prospective multicentric evaluation of the current medical indications. *Cytometry B Clin Cytom*. 2017;92:361-70.
- Villalba A, Senent L. Differential diagnosis of myelodysplastic syndrome: anemia associated with copper deficiency. *Blood*. 2018;131:1389.
- Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, Robyn J, Loberiza F, Maciejewski JP, et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2002;100:1570-4.
- Gatto S, Ball G, Onida F, Kantarjian HM, Estey EH, Beran M. Contribution of beta-2 microglobulin levels to the prognostic stratification of survival in patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood*. 2003;102:1622-5.
- Camaschella C. Hereditary sideroblastic anemias: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Semin Hematol*. 2009;46:371-7.
- Calvo X, Arenillas L, Luño E, Senent L, Arnán M, Ramos F, et al. Erythroleukemia shares biological features and outcome with myelodysplastic syndromes with excess blasts: a rationale for its inclusion into future classifications of myelodysplastic syndromes. *Mod Pathol*. 2016;29:1541-51.
- Arenillas L, Calvo X, Luño E, Senent L, Alonso E, Ramos F, et al. Considering Bone Marrow Blasts From Nonerythroid Cellularity Improves the Prognostic Evaluation of Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2016;34:3284-92.
- Calvo X, Arenillas L, Luño E, Senent L, Arnán M, Ramos F, et al. Enumerating bone marrow blasts from nonerythroid cellularity improves outcome prediction in myelodysplastic syndromes and permits a better definition of the intermediate risk category of the Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). *Am J Hematol*. 2017;92:614-21.
- Florensa L, Arenillas L, Calvo X, Pérez-Vila E, Montesdeoca S, Ferrer A, et al. The importance of adequate recognition of normal and dysplastic myelopoiesis for the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Histol Histopathol*. 2019;34:857-73.
- Saumell S, Sole F, Arenillas L, Montoro J, Valcárcel D, Pedro C, et al. Trisomy 8, a Cytogenetic Abnormality in Myelodysplastic Syndromes, Is Constitutional or Not? *PLoS One*. 2015;10:e0129375.
- 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;21:1213-6.
- Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, Ades L, Cermak J, Del Canizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122:2943-64.
- Arenillas L, Mallo M, Ramos F, Guinta K, Barragan E, Lumbreras E, et al. Single nucleotide polymorphism array karyotyping: a diagnostic and prognostic tool in myelodysplastic syndromes with unsuccessful conventional cytogenetic testing. *Genes Chromosomes Cancer*. 2013;52:1167-77.
- Matarraz S. The immunophenotype of different immature, myeloid and B-cell lineage-committed CD34+ hematopoietic cells allows discrimination between normal/reactive and myelodysplastic syndrome precursors. 2008.
- Matarraz S, López A, Barrena S, Fernández C, Jensen E, Flores-Montero J, et al. Bone marrow cells from myelodysplastic syndromes show altered immunophenotypic profiles that may contribute to the diagnosis and prognostic stratification of the disease: a pilot study on a series of 56 patients. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78:154-68.
- Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, Brodersen LE, Burbury K, Cremers E, et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes-proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS. *Leukemia*. 2014;28:1793-8.
- Della Porta MG, Picone C, Pascutto C, Malcovati L, Tamura H, Handa H, et al. Multicenter validation of a reproducible flow cytometric score for the diagnosis of low-grade myelodysplastic syndromes: results of a European LeukemiaNET study. *Haematologica*. 2012;97:1209-17.
- Ogata K, Della Porta MG, Malcovati L, Picone C, Yokose N, Matsuda A, et al. Diagnostic utility of flow cytometry in low-grade myelodysplastic syndromes: a prospective validation study. *Haematologica*. 2009;94:1066-74.
- Ito S, Ishida Y, Murai K, Kuriya S. Flow cytometric analysis of aberrant antigen expression of blasts using CD45 blast gating for minimal residual disease in acute leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*. 2001;25:205-11.
- Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2011;364:2496-506.
- Cazzola M, Rossi M, Malcovati L. Biologic and clinical significance of somatic mutations of SF3B1 in myeloid and lymphoid neoplasms. *Blood*. 2013;121:260-9.
- Zhang L, Padron E, Lancet J. The molecular basis and clinical significance of genetic mutations identified in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2015;39:6-17.
- Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, Lindsley RC, Mar BG, Stojanov P, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32:2691-8.
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013;122:3616-27; quiz 99.
- Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014;28:241-7.
- Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371:2488-98.
- Malcovati L, Galli A, Travaglino E, Ambaglio I, Rizzo E, Molteni E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood*. 2017;129:3371-8.
- Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014;371:2477-87.
- Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, Hasserjian RP, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126:9-16.
- Mufti GJ, McLornan DP, van de Loosdrecht AA, Germing U, Hasserjian RP. Diagnostic algorithm for lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2018;32:1679-96.
- Valent P, Orazi A, Steensma DP, Ebert BL, Haase D, Malcovati L, et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodys-

- plastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. *Oncotarget*. 2017;8:73483-500.
53. Bejar R. Implications of molecular genetic diversity in myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Hematol*. 2017;24:73-8.
54. Kennedy AL, Shimamura A. Genetic predisposition to MDS: clinical features and clonal evolution. *Blood*. 2019;133:1071-85.
55. Tawana K, Drazer MW, Churpek JE. Universal genetic testing for inherited susceptibility in children and adults with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: are we there yet? *Leukemia*. 2018;32:1482-92.
56. Churpek JE. Familial myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30:287-9.
57. Peterson LC, Bloomfield CD, Niemeyer CM, Döhner H, Godley LA. Myeloid Neoplasms with Germline Predisposition; in Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th ed). Lyon, IARC, 2017.
58. Ramos F, Robledo C, Pereira A, Pedro C, Benito R, de Paz R, et al. Multidimensional assessment of patient condition and mutational analysis in peripheral blood, as tools to improve outcome prediction in myelodysplastic syndromes: A prospective study of the Spanish MDS group. *Am J Hematol*. 2017;92:E534-e41.
59. Mohle SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36:2326-47.
60. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *Jama*. 2006;295:801-8.
61. 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;35:147-54.
62. Buckstein R, Wells RA, Zhu N, Leitch HA, Nevill TJ, Yee KW, et al. Patient-related factors independently impact overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: an MDS-CAN prospective study. *Br J Haematol*. 2016;174:88-101.
63. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines (Version 1.2019). Older Adult Oncology. 2019.
64. 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;93:663-9.
65. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist*. 2000;5:224-37.
66. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:1824-31.
67. Hurria A. Geriatric assessment in oncology practice. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57 Suppl 2:S246-9.
68. Maas HA, Janssen-Heijnen ML, Olde Rikkert MG, Machteld Wymenga AN. Comprehensive geriatric assessment and its clinical impact in oncology. *Eur J Cancer*. 2007;43:2161-9.
69. Pal SK, Katheria V, Hurria A. Evaluating the older patient with cancer: understanding frailty and the geriatric assessment. *CA Cancer J Clin*. 2010;60:120-32.
70. Repetto L, Fratio L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, 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.
71. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *Jama*. 2011;305:50-8.
72. 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;332:556-61.
73. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, 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:M221-31.
74. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2013;121:4287-94.
75. Hshieh TT, Jung WF, Grande LJ, Chen J, Stone RM, Soiffer RJ, et al. Prevalence of Cognitive Impairment and Association With Survival Among Older Patients With Hematologic Cancers. *JAMA Oncol*. 2018;4:686-93.
76. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1975;23:433-41.
77. Cullen B, O'Neill B, Evans JJ, Coen RF, Lawlor BA. A review of screening tests for cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:790-9.
78. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
79. Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, Kuendgen A, Strupp C, Gattermann N, et al. The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2009;94:729-32.
80. 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;106:2912-9.
81. 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;25:4246-54.
82. Breccia M, Federico V, Loggisci 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:e41-2.
83. van Spronsen MF, Ossenkopppe GJ, Holman R, van de Loosdrecht AA. Improved risk stratification by the integration of the revised international prognostic scoring system with the myelodysplastic syndromes comorbidity index. *Eur J Cancer*. 2014;50:3198-205.
84. Soto-Pérez-de-Celis E, Li D, Yuan Y, Lau YM, Hurria A. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2018;19:e305-e16.
85. Hamaker ME, Mitrovic M, Stauder R. The G8 screening tool detects relevant geriatric impairments and predicts survival in elderly patients with a haematological malignancy. *Ann Hematol*. 2014;93:1031-40.
86. Martínez-Tapia C, Canoui-Poitrine F, Bastuji-Garin S, Soubeyran P, Mathoulin-Pelissier S, Tournigand C, et al. Optimizing the G8 Screening Tool for Older Patients With Cancer: Diagnostic Performance and Validation of a Six-Item Version. *Oncologist*. 2016;21:188-95.
87. Deschler B, Horst G, Platzbecker U, Germing U, Marz E, de Figueroa M, et al. Parameters detected by geriatric and quality of life assessment in 195 older patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia are highly predictive for outcome. *Haematologica*. 2013;98:208-16.
88. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125:2068-74.
89. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, Pérez Persona E, González B, Fernández Lago C, et al. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. *J Geriatr Oncol*. 2015;6:353-61.
90. Cruz-Jentoft AJ, González B, de la Rubia J, Hernández Rivas JA, Soler JA, Fernández Lago C, et al. Development and psychometric validation of the GAH scale: Responsiveness and effect size. *J Geriatr Oncol*. 2017;8:211-5.
91. Hamaker ME, Prins MC, Stauder R. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy—a systematic review. *Leuk Res*. 2014;38:275-83.
92. Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N, van Munster BC, Schiphorst AH, van Huis LH. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - A systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2018;9:430-40.
93. Molga A, Wall M, Chhetri R, Wee LY, Singhal D, Edwards S, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts azacitidine treatment duration and survival in older patients with myelodysplastic syndromes. *J Geriatr Oncol*. 2019.
94. Bernal T, Martínez-Cambor P, Sánchez-García J, de Paz R, Luño E, Nomdedeu B, et al. Effectiveness of azacitidine in unselected high-risk myelodysplastic syndromes: results from the Spanish registry. *Leukemia*. 2015;29:1875-81.
95. Efficace F, Gaidano G, Breccia M, Voso MT, Cottone F, Angelucci E, et al. Prognostic value of self-reported fatigue on overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: a multicentre, prospective, observational, cohort study. *Lancet Oncol*. 2015;16:1506-14.
96. Stauder R, Yu G, Koinig KA, Bagguley T, Fenaux P, Symeonidis A, et al. Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. *Leukemia*. 2018;32:1380-92.
97. Gascón P, Arranz R, Bargay J, Ramos F. Fatigue- and health-related quality-of-life in anemic patients with lymphoma or multiple myeloma. *Support Care Cancer*. 2018;26:1253-64.
98. Abel GA, Klaassen R, Lee SJ, Young NL, Cannella L, Steensma DP, et al. Patient-reported outcomes for the myelodysplastic syndromes: a new MDS-specific measure of quality of life. *Blood*. 2014;123:451-2.
99. Abel GA, Efficace F, Buckstein RJ, Tinsley S, Jurcic JG, Martins Y, et al. Prospective international validation of the Quality of Life in Myelodysplasia Scale (QUALMS). *Haematologica*. 2016;101:781-8.
100. Janssen MF, Pickard AS, Golicki D, Gudex C, Niewada M, Scalone L, et al. Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study. *Qual Life Res*. 2013;22:1717-27.
101. Efficace F, Gaidano G, Lo-Coco F. Patient-reported outcomes in hematology: is it time to focus more on them in clinical trials and hematology practice? *Blood*. 2017;130:859-66.
102. <https://euroqol.org/publications/key-euroqol-references/eq-5d-5l/>.
103. Sanz GF, Sanz MA, Greenberg PL. Prognostic factors and scoring systems in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1998;83:358-68.
104. Cazzola M. Risk assessment in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2011;96:349-52.
105. 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;89:2079-88.
106. 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;25:3503-10.
107. Morel P, Hebban M, Lai JL, Duhamel A, Preudhomme C, Wattel E, 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;7:1315-23.
108. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-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;10:223-32.
109. 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;118:3765-76.
110. Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, Pfeilstöcker 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 Clin Oncol*. 2011;29:1963-70.
111. Valcárcel D, Sanz G, Ortega M, Nomdedeu B, Luño E, Díez-Campelo M, et al. Use of newer prognostic indices for patients with myelodysplastic syndromes in the low and intermediate-1 risk categories: a population-based study. *Lancet Haematol*. 2015;2:e260-6.

112. 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;23:7594-603.
113. 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;91:1596-604.
114. Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes—coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med*. 2005;352:536-8.
115. 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;25:741-7.
116. 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;112:895-902.
117. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, 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.
118. Asemissen AM, Giagounidis A. If it ain't broke, don't fix it! *Haematologica*. 2011;96:e44.
119. Della Porta MG, Tuechler H, Malcovati L, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, et al. Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia*. 2015;29:1502-13.
120. 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;30:820-9.
121. Pfeilstocker M, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood*. 2016;128:902-10.
122. Montoro J, Pomares H, Villacampa G, Merchán B, Molero A, Alonso E, et al. Dichotomization of the new revised international prognostic scoring system for a better clinical stratification of patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2019;60:1522-7.
123. Voso MT, Fenu S, Latagliata R, Buccisano F, Piciocchi A, Aloe-Spiriti MA, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. *J Clin Oncol*. 2013;31:2671-7.
124. Neukirchen J, Lauseker M, Blum S, Giagounidis A, Lubbert M, Martino S, et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study. *Leuk Res*. 2014;38:57-64.
125. Lamarque M, Raynaud S, Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, Dreyfus F, et al. The revised IPSS is a powerful tool to evaluate the outcome of MDS patients treated with azacitidine: the GFM experience. *Blood*. 2012;120:5084-5.
126. Sekeres MA, Swern AS, Fenaux P, Greenberg PL, Sanz GF, Bennett JM, et al. Validation of the IPSS-R in lenalidomide-treated, lower-risk myelodysplastic syndrome patients with del(5q). *Blood Cancer J*. 2014;4:e242.
127. Della Porta MG, Alessandrino EP, Bacigalupo A, van Lint MT, Malcovati L, Pascutto C, et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R. *Blood*. 2014;123:2333-42.
128. Papaemmanuil E, Cazzola M, Boulwood J, Malcovati L, Vyas P, Bowen D, et al. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. *N Engl J Med*. 2011;365:1384-95.
129. Walter MJ, Ding L, Shen D, Shao J, Grillot M, McLellan M, et al. Recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2011;25:1153-8.
130. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature*. 2011;478:64-9.
131. Thol F, Kade S, Schlarmann C, Loeffel P, Morgan M, Krauter J, et al. Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;119:3578-84.
132. Malcovati L, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Elena C, Galli A, Della Porta MG, et al. Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia. *Blood*. 2014;124:1513-21.
133. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. *Blood*. 2013;122:4021-34.
134. Della Porta MG, Galli A, Bacigalupo A, Zibellini S, Bernardi M, Rizzo E, et al. Clinical Effects of Driver Somatic Mutations on the Outcomes of Patients With Myelodysplastic Syndromes Treated With Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2016;34:3627-37.
135. Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, Shiozawa Y, Iijima-Yamashita Y, Yoshida K, et al. Genetic abnormalities in myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation. *Blood*. 2017;129:2347-58.
136. Duncavage EJ, Jacoby MA, Chang GS, Miller CA, Edwin N, Shao J, et al. Mutation Clearance after Transplantation for Myelodysplastic Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:1028-41.
137. Caballero JC, Sánchez Barba M, Hernández Sánchez JM, Such E, Janusz K, Sanz G, et al. Chronic graft-versus-host disease could ameliorate the impact of adverse somatic mutations in patients with myelodysplastic syndromes and hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2019;98:2151-62.
138. Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, Boulwood J, Della Porta MG, Pascutto C, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011;118:6239-46.
139. Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K, Sekeres MA, Radvoyevitch T, Suzuki H, et al. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet*. 2017;49:204-12.
140. Mangaonkar AA, Lasho TL, Finke CM, Gangat N, Al-Kali A, Elliott MA, et al. Prognostic interaction between bone marrow morphology and SF3B1 and ASXL1 mutations in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Blood Cancer J*. 2018;8:18.
141. Tefferi A, Gangat N, Mudireddy M, Lasho TL, Finke C, Begna KH, et al. Mayo Alliance Prognostic Model for Myelodysplastic Syndromes: Integration of Genetic and Clinical Information. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:1363-74.
142. Lambertenghi-Deliliers G, Orazi A, Luksch R, Annaloro C, Soligo D. Myelodysplastic syndrome with increased marrow fibrosis: a distinct clinico-pathological entity. *Br J Haematol*. 1991;78:161-6.
143. 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;27:754-62.
144. 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;22:313-22.
145. 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;109:1705-14.
146. 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;83:765-70.
147. González-Porrás JR, Córdoba I, Such E, Nomdedeu B, Vallespi T, Carbonell F, et al. Prognostic impact of severe thrombocytopenia in low-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2011;117:5529-37.
148. 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;83:477-82.
149. 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;74:395-408.
150. 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;6:52-9.
151. Córdoba I, González-Porrás JR, Such E, Nomdedeu B, Luño E, de Paz R, et al. The degree of neutropenia has a prognostic impact in low risk myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*. 2012;36:287-92.
152. Solé F, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, Calasanz MJ, Luño E, et al. Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes. Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica. *Br J Haematol*. 2000;108:346-56.
153. Solé F, Luño 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;90:1168-78.
154. Bernasconi P, Klersy C, Boni M, Cavigliano PM, Calatroni S, Giardini I, 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.
155. 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;110:4385-95.
156. Valcárcel D, Adema V, Solé F, Ortega M, Nomdedeu B, Sanz G, et al. Complex, not monosomal, karyotype is the cytogenetic marker of poorest prognosis in patients with primary myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2013;31:916-22.
157. Such E, Cervera J, Costa D, Solé F, Vallespi T, Luño E, et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*. 2011;96:375-83.
158. Chen-Liang TH, Casado-Prieto AM, Campos-Rodriguez V, Hurtado AM, Amigo ML, García-Malo MD, et al. An increased percentage of myeloid CD34+ bone marrow cells stratifies intermediate IPSS-R myelodysplastic syndrome patients into prognostically significant groups. *Int J Lab Hematol*. 2018.
159. Quintas-Cardama A, Daver N, Kim H, Dinardo C, Jabbour E, Kadia T, et al. A prognostic model of therapy-related myelodysplastic syndrome for predicting survival and transformation to acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14:401-10.
160. García-Manero G, Shan J, Faderl S, Cortes J, Ravandi F, Borthakur G, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2008;22:538-43.
161. Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, Oh J, Vigil CE, Pierce S, et al. Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome: development of a prognostic model. *J Clin Oncol*. 2011;29:2240-6.
162. Pfeilstocker M, Tuchler H, Schonmetzler A, Nosslinger T, Pittermann E. Time changes in predictive power of established and recently proposed clinical, cytogenetic and comorbidity scores for Myelodysplastic Syndromes. *Leuk Res*. 2012;36:132-9.
163. Hellstrom-Lindberg E, Malcovati L. Supportive care and use of hematopoietic growth factors in myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*. 2008;45:14-22.
164. Hellstrom-Lindberg E, Malcovati L. Supportive care, growth factors, and new therapies in myelodysplastic syndromes. *Blood Rev*. 2008;22:75-91.
165. 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;29:1217-9.
166. Fenaux P, Beuscart R, Lai JL, Jouet JP, Batters F. Prognostic factors in adult chronic myelomonocytic leukemia: an analysis of 107 cases. *J Clin Oncol*. 1988;6:1417-24.
167. Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology*. 1996;84:732-47.
168. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, Boulton F, Bruce M, Cohen H, et al. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol*. 2001;113:24-31.
169. Lin Y, Saskin A, Wells RA, Lenis M, Mamedov A, Callum J, et al. Prophylactic RhCE and Kell antigen matching: impact on alloimmunization in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Vox Sang*. 2017;112:79-86.

170. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos [Internet]. 5ª edición. Barcelona 2015.
171. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Bmj*. 2015;350:h1354.
172. Remacha A, Sanz C, Contreras E, De Heredia CD, Grifols JR, Lozano M, et al. Guidelines on haemovigilance of post-transfusion iron overload. *Blood Transfus*. 2013;11:128-39.
173. 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;111:574-82.
174. 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;115:706-15.
175. Park S, Hamel JF, Toma A, Kelaidi C, Thepot S, Campelo MD, et al. Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol*. 2017;35:1591-7.
176. Ferrini PR, Grossi A, Vannucchi AM, Barosi G, Guarnone R, Piva N, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1998;103:1070-4.
177. 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;104:321-7.
178. 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;114:2393-400.
179. 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;85:174-80.
180. Hellstrom-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;11:221-8.
181. 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;82:737-43.
182. 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;68:163-6.
183. 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;89:831-7.
184. 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;87:4076-81.
185. 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;3:733-9.
186. 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;92:68-75.
187. 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;84:1058-64.
188. 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;109:367-75.
189. 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;118:174-80.
190. 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;122:269-71.
191. 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;84:167-76.
192. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol*. 1995;89:67-71.
193. 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;137:125-32.
194. 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;12:1264-73.
195. 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;87:527-36.
196. 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;26:3607-13.
197. Musto P, Villani O, Martorelli MC, Pietruantuono 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;34:981-5.
198. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-alpha in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018;32:2648-58.
199. Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, Goede JS, Delforge M, Mayer J, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2017;31:1944-50.
200. 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;128:204-9.
201. 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;107:2807-16.
202. Mannone L, Gardin C, Quarre MC, Bernard JF, Vassilief 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;133:513-9.
203. Villegas A, Arrizabalaga B, Fernández-Lago C, Castro M, Mayans JR, González-Porras JR, et al. Darbepoetin alfa for anemia in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes and positive predictive factors of response. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:951-60.
204. 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;120:104-7.
205. Gabrielove 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;142:379-93.
206. Park S, Greenberg P, Yucel A, Farmer C, O'Neill F, De Oliveira Brandao C, et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. *Br J Haematol*. 2019;184:134-60.
207. Santini V. Clinical use of erythropoietic stimulating agents in myelodysplastic syndromes. *Oncologist*. 2011;16 Suppl 3:35-42.
208. Jadersten M, Montgomery SM, Dybedal I, Porwit-MacDonald A, Hellstrom-Lindberg E. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood*. 2005;106:803-11.
209. Hellstrom-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;99:344-51.
210. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol*. 2003;120:1037-46.
211. 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;87:1286-306.
212. 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;100:2303-20.
213. 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;111:25-41.
214. Remacha AF, Altés A, García Erce JA, López Rubio M. Manejo del déficit de hierro en distintas situaciones clínicas. Papel del hierro intravenoso. Barcelona: Ambos Marketing Services; 2018.
215. 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;108:419-25.
216. Platzbecker U, Fenaux P, Ades L, Giagounidis A, Santini V, van de Loosdrecht AA, et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood*. 2019;133:1020-30.
217. Kelaidi C, Park S, Sapena R, Beyne-Rauzy O, Coiteux V, Vey N, et al. Long-term outcome of anemic lower-risk myelodysplastic syndromes without 5q deletion refractory to or relapsing after erythropoiesis-stimulating agents. *Leukemia*. 2013;27:1283-90.
218. Sloan 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 U S A*. 2006;103:14483-8.
219. 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;52:537-41.
220. Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:172-8.
221. 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;337:1870-5.
222. 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;11:293-7.
223. Kantarjian HM, Shan J, Jones D, O'Brien S, Rios MB, Jabbour E, et al. Significance of increasing levels of minimal residual disease in patients with Philadelphia chromosome-

- positive chronic myelogenous leukemia in complete cytogenetic response. *J Clin Oncol*. 2009;27:3659-63.
224. Fenaux P, Muus P, Kantarjian H, Lyons RM, Larson RA, Sekeres MA, et al. Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: long-term safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2017;178:906-13.
225. Platzbecker U, Sekeres MA, Kantarjian H, Giagounidis A, Mufti GJ, Jia C, et al. Relationship of different platelet response criteria and patient outcomes in a romiplostim myelodysplastic syndromes trial. *Leukemia*. 2014;28:2418-21.
226. Kantarjian HM, Fenaux P, Sekeres MA, Szer J, Platzbecker U, Kuendgen A, et al. Long-term follow-up for up to 5 years on the risk of leukaemic progression in thrombocytopenic patients with lower-risk myelodysplastic syndromes treated with romiplostim or placebo in a randomised double-blind trial. *Lancet Haematol*. 2018;5:e117-e26.
227. Oliva EN, Alati C, Santini V, Poloni A, Molteni A, Niscola P, et al. Etlrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e127-e36.
228. 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 thalassaemia major. *N Engl J Med*. 1994;331:567-73.
229. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassaemia. *Blood*. 1997;89:739-61.
230. Hershko C. Oral iron chelators: new opportunities and new dilemmas. *Haematologica*. 2006;91:1307-12.
231. Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G, Cianciulli P. LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18:277-87.
232. 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;95:1433-4.
233. Wood JC, Glynn T, Thompson A, Giardina P, Hartz P, Kang BP, et al. Relationship between labile plasma iron, liver iron concentration and cardiac response in a deferasirox monotherapy trial. *Haematologica*. 2011;96:1055-8.
234. de Swart L, Hendriks JC, van der Vorm LN, Cabantchik ZI, Evans PJ, Hod EA, et al. Second international round robin for the quantification of serum non-transferrin-bound iron and labile plasma iron in patients with iron-overload disorders. *Haematologica*. 2016;101:38-45.
235. 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;78:487-94.
236. Remacha AF, Arrizabalaga B, Del Cañizo C, Sanz G, Villegas A. Iron overload and chelation therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes with transfusion requirements. *Ann Hematol*. 2010;89:147-54.
237. Di Tucci AA, Matta G, Deplano S, Gabbas A, Depau C, Derudas J, et al. Myocardial iron overload assessment by T2\* magnetic resonance imaging in adult transfusion dependent patients with acquired anemias. *Haematologica*. 2008;93:1385-8.
238. Roy NB, Myerson S, Schuh AH, Bignell P, Patel R, Wainscoat JS, et al. Cardiac iron overload in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2011;154:521-4.
239. Malcovati L, Della Porta MG, Cazzola M. Predicting survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2006;91:1588-90.
240. Mainous AG, 3rd, Tanner RJ, Hulihan MM, Amaya M, Coates TD. The impact of chelation therapy on survival in transfusional iron overload: a meta-analysis of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2014;167:720-3.
241. Remacha AF, Arrizabalaga B, Villegas A, Duran MS, Hermosín L, de Paz R, et al. Evolution of iron overload in patients with low-risk myelodysplastic syndrome: iron chelation therapy and organ complications. *Ann Hematol*. 2015;94:779-87.
242. Lyons RM, Marek BJ, Paley C, Esposito J, McNamara K, Richards PD, et al. Relation between chelation and clinical outcomes in lower-risk patients with myelodysplastic syndromes: Registry analysis at 5 years. *Leuk Res*. 2017;56:88-95.
243. Angelucci E, Li J, Greenberg PL, D, W, Hou M, Montaña Figueroa EH, et al. Safety and efficacy, including event-free survival, of deferasirox versus placebo in iron-overloaded patients with low- and int-1-risk myelodysplastic syndromes (MDS): outcomes from the randomized, doubleblind TELESTO study [ASH abstract 234]. *Blood* 2018;132(suppl 1).
244. Altés A, Remacha AF, Sardà 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;86:443-7.
245. 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;109:4586-8.
246. Guariglia R, Martorelli MC, Villani O, Pietrantonio 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;35:566-70.
247. Gattermann N, Finelli C, Della Porta M, Fenaux P, Stadler M, Guerci-Bresler A, et al. Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2012;97:1364-71.
248. Pardanani A, Lasho TL, Laborde RR, Elliott M, Hanson CA, Knudson RA, et al. CSF3R T618I is a highly prevalent and specific mutation in chronic neutrophilic leukemia. *Leukemia*. 2013;27:1870-3.
249. Angelucci E, Santini V, Di Tucci AA, Quaresmini G, Finelli C, Volpe A, et al. Deferasirox for transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: safety, efficacy, and beyond (GIMEMA MDS0306 Trial). *Eur J Haematol*. 2014;92:527-36.
250. Piciocchi A, Sargentini V, Cotugno F, Bontempi K, Beltrami G, Di Tucci AA, et al. Update of the GIMEMA MDS0306 study: Deferasirox for lower risk transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*. 2019;102:442-3.
251. Rose C, Lenoir C, Gyan E, Hacini M, Ame S, Corront B, et al. Prospective evaluation of the effect of deferasirox on hematologic response in transfusion-dependent patients with low-risk MDS and iron overload. *Eur J Haematol*. 2018.
252. Taher AT, Origa R, Perrotta S, Kourakli A, Ruffo GB, Katamis A, et al. New film-coated tablet formulation of deferasirox is well tolerated in patients with thalassaemia or lower-risk MDS: Results of the randomized, phase II ECLIPSE study. *Am J Hematol*. 2017;92:420-8.
253. Taher A, Cappellini MD, Vichinsky E, Galanello R, Piga A, Lawnczek 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;147:752-9.
254. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D, Capra M, Cohen A, et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassaemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood*. 2011;118:884-93.
255. 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;35:1131-5.
256. González FA, Arrizabalaga B, Villegas A, Alonso D, Castro M, Remacha A, et al. [Study of deferoxamine in subcutaneous profusion treatment of iron overload in myelodysplastic syndromes]. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:645-7.
257. 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;73:247-52.
258. Cermak J, Jonasova A, Vondrakova J, Cervinek L, Belohlavkova P, Neuwirtova R. A comparative study of deferasirox and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2013;37:1612-5.
259. Zeidan AM, Griffiths EA. To chelate or not to chelate in MDS: That is the question! *Blood Rev*. 2018;32:368-77.
260. Kattamis A, Kassou C, Berdousi H, Ladis V, Pappasotiropoulos I, Kattamis C. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in thalassaemic patients: effect on urinary iron excretion. *Haematologica*. 2003;88:1423-5.
261. Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, Zannikos K, Berdousi E, Ladis V. The efficacy of iron chelator regimes in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:20.
262. Berdoukas V, Carson S, Nord A, Donglyan A, Gavin S, Hofstra TC, et al. Combining two orally active iron chelators for thalassaemia. *Ann Hematol*. 2010;89:1177-8.
263. Pinto V, Balocco M, Ambaglio I, Derchi G, Malcovati L, Forni GL. Iron overload-related heart failure in a patient with transfusion-dependent myelodysplastic syndrome reversed by intensive combined chelation therapy. *Clin Case Rep*. 2015;3:952-4.
264. Wood JC. Impact of iron assessment by MRI. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:443-50.
265. 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;92:974-7.
266. Worsley A, Oscier DG, Stevens J, Darlow S, Figs 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;68:17-21.
267. Leitch HA. Controversies surrounding iron chelation therapy for MDS. *Blood Rev*. 2011;25:17-31.
268. Pongtanakul B, Viprakasit V. Twice daily deferasirox significantly improves clinical efficacy in transfusion dependent thalassaemias who were inadequate responders to standard once daily dose. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;51:96-7.
269. González-Medina I, Bueno J, Torrequebrada A, López A, Vallespi T, Massagué I. Two groups of chronic myelomonocytic leukaemia: myelodysplastic and myeloproliferative. Prognostic implications in a series of a single center. *Leuk Res*. 2002;26:821-4.
270. Villegas-Martínez A. Sobrecarga de Hierro. ¿Por qué tratar?. *ANALES RANM [Internet] Real Academia Nacional de Medicina de España*. 2018;135:20-7.
271. Pascal L, Beyne-Rauzy O, Brechignac S, Marechaux S, Vassiloff D, Ernst O, et al. Cardiac iron overload assessed by T2\* magnetic resonance imaging and cardiac function in regularly transfused myelodysplastic syndrome patients. *Br J Haematol*. 2013;162:413-5.
272. Kulasekararaj AG, Smith AE, Mian SA, Mohamedali AM, Krishnamurthy P, Lea NC, et al. TP53 mutations in myelodysplastic syndrome are strongly correlated with aberrations of chromosome 5, and correlate with adverse prognosis. *Br J Haematol*. 2013;160:660-72.
273. 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;117:403-11.
274. List AF, Bennett JM, Sekeres MA, Skikne B, Fu T, Shammo JM, et al. Extended survival and reduced risk of AML progression in erythroid-responsive lenalidomide-treated patients with lower-risk del(5q) MDS. *Leukemia*. 2014;28:1033-40.
275. 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;352:549-57.
276. 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;355:1456-65.
277. Gohring G, Giagounidis A, Busche G, Kreipe HH, Zimmermann M, Hellstrom-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;89:365-74.
278. 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;97:213-8.
279. Kuendgen A, Lauseker M, List AF, Fenaux P, Giagounidis AA, Brandenburg NA, et al. Lenalidomide does not increase AML progression risk in RBC transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk MDS with del(5q): a comparative analysis. *Leukemia*. 2013;27:1072-9.
280. Sánchez-García J, Del Cañizo C, Lorenzo I, Nomdedeu B, Luño E, de Paz R, et al. Multivariate time-dependent comparison of the impact of lenalidomide in lower-risk myelodysplastic

- syndromes with chromosome 5q deletion. *Br J Haematol.* 2014;166:189-201.
281. López Cadenas F, Lumbres E, Xicoy B, Sánchez-García J, Fenaux P, Coll R, et al. Phase 3 Study of Lenalidomide (LEN) Vs Placebo in Non-Transfusion Dependent (TD) Low Risk Del(5q) MDS Patients with Del(5q) — Preliminary Blinded Analysis of the European Sintra-REV Trial. *Blood* (2018) 132 (Supplement 1): 468.
282. Giagounidis AA, Kulasekararaj A, Germsing U, Radkowski R, Haase S, Petersen P, et al. Long-term transfusion independence in del(5q) MDS patients who discontinue lenalidomide. *Leukemia.* 2012;26:855-8.
283. Mallo M, Del Rey M, Ibáñez M, Calasanz MJ, Arenillas L, Larrayoz MJ, et al. Response to lenalidomide in myelodysplastic syndromes with del(5q): influence of cytogenetics and mutations. *Br J Haematol.* 2013;162:74-86.
284. Saft L, Karimi M, Ghaderi M, Matolcsy A, Mufti GJ, Kulasekararaj A, et al. p53 protein expression independently predicts outcome in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with del(5q). *Haematologica.* 2014;99:1041-9.
285. Jadersten M, Saft L, Smith A, Kulasekararaj A, Pomplun S, Gohring G, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol.* 2011;29:1971-9.
286. Mossner M, Jann JC, Nowak D, Platzbecker U, Giagounidis A, Gotze K, et al. Prevalence, clonal dynamics and clinical impact of TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome with isolated deletion (5q) treated with lenalidomide: results from a prospective multicenter study of the german MDS study group (GMSD). *Leukemia.* 2016;30:1956-9.
287. 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;111:86-93.
288. Santini V, Almeida A, Giagounidis A, Gropper S, Jonasova A, Vey N, et al. Randomized Phase III Study of Lenalidomide Versus Placebo in RBC Transfusion-Dependent Patients With Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes and Ineligible for or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol.* 2016;34:2988-96.
289. Toma A, Kosmider O, Chevret S, Delaunay J, Stamatoullas A, Rose C, et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. *Leukemia.* 2016;30:897-905.
290. Sloan 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;26:2505-11.
291. Saunthararajah 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;102:3025-7.
292. Lim ZY, Killick S, Germsing 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;21:1436-41.
293. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, Aul C, Dobbelsstein 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;29:303-9.
294. Stahl M, DeVeaux M, de Witte T, Neukirchen J, Sekeres MA, Brunner AM, et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv.* 2018;2:1765-72.
295. Sloan 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;28:5166-73.
296. Lai C, Ranpura V, Wu C, Olnes MJ, Parikh AR, Shenoy A, et al. Long-term outcomes in myelodysplastic syndrome patients treated with alemtuzumab. *Blood Adv.* 2019;3:980-3.
297. 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;20:2429-40.
298. Sánchez-García J, Falantes J, Medina Pérez A, Hernández-Mohedo F, Hermosín L, Torres-Sabariago A, et al. Prospective randomized trial of 5 days azacitidine versus supportive care in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes without 5q deletion and transfusion-dependent anemia. *Leuk Lymphoma.* 2018;59:1095-104.
299. 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;27:1850-6.
300. 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;116:1485-94.
301. García-Delgado R, de Miguel D, Bailén A, González JR, Bargay J, Falantes JF, et al. Effectiveness and safety of different azacitidine dosage regimens in patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2014;38:744-50.
302. Falantes J, Delgado RG, Calderón-Cabrera C, Márquez-Malaver FJ, Valcárcel D, de Miguel D, et al. Multivariable time-dependent analysis of the impact of azacitidine in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and unfavorable specific lower-risk score. *Leuk Res.* 2015;39:52-7.
303. Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, Huang X, Bueso-Ramos C, Qiao W, et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine versus low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. *Blood.* 2017;130:1514-22.
304. 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;116:3163-70.
305. Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. *J Clin Oncol.* 2007;25:1908-15.
306. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Perez 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;104:579-85.
307. Koreth J, Pidala J, Perez WS, Deeg HJ, Garcia-Manero G, Malcovati L, et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31:2662-70.
308. Alessandrino EP, Porta MG, Malcovati L, Jackson CH, Pascutto C, Bacigalupo A, et al. Optimal timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol.* 2013;88:581-8.
309. Della Porta MG, Jackson CH, Alessandrino EP, Rossi M, Bacigalupo A, van Lint MT, et al. Decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome stratified according to the revised International Prognostic Scoring System. *Leukemia.* 2017;31:2449-57.
310. Díez Campelo M, Sánchez-Barba M, de Soria VG, Martino R, Sanz G, Insunza A, et al. Results of allogeneic stem cell transplantation in the Spanish MDS registry: prognostic factors for low risk patients. *Leuk Res.* 2014;38:1199-206.
311. Fenaux P, Kiladjian JJ, Platzbecker U. Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. *Blood.* 2019;133:790-4.
312. Platzbecker U, Germsing U, Gotze KS, Kiewe P, Mayer K, Chromik J, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol.* 2017;18:1338-47.
313. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2020;382:140-51.
314. 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;96:3671-4.
315. Kornblith AB, Herndon JE, 2nd, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, et al. Impact of azacitidine 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;20:2441-52.
316. 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;24:3895-903.
317. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germsing 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;28:562-9.
318. Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, Mufti GJ, Hellstrom-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;76:218-27.
319. Fenaux P, Gattermann N, Seymour JF, Hellstrom-Lindberg E, Mufti GJ, Dueshsen U, et al. Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C. *Br J Haematol.* 2010;149:244-9.
320. Gore SD, Fenaux P, Santini V, Bennett JM, Silverman LR, Seymour JF, et al. A multivariate analysis of the relationship between response and survival among patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated within azacitidine or conventional care regimens in the randomized AZA-001 trial. *Haematologica.* 2013;98:1067-72.
321. Ogata K, Yamada T, Ito T, Gomi S, Tanabe Y, Ohki I, et al. Low-dose etoposide: a potential therapy for myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1992;82:354-7.
322. Mozesohn L, Cheung MC, Fallahpour S, Gill T, Maloul A, Zhang L, et al. Azacitidine in the 'real-world': an evaluation of 1101 higher-risk myelodysplastic syndrome/low blast count acute myeloid leukaemia patients in Ontario, Canada. *Br J Haematol.* 2018;181:803-15.
323. Díez-Campelo M, Lorenzo JJ, Itzykson R, Rojas SM, Berthon C, Luño E, et al. Azacitidine improves outcome in higher-risk MDS patients with chromosome 7 abnormalities: a retrospective comparison of GESMD and GFM registries. *Br J Haematol.* 2018;181:350-9.
324. Iossa D, Lasho TL, Finke CM, Ketterling RP, Patnaik MM, Pardanani A, et al. Mutations and karyotype predict treatment response in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2018;93:1420-6.
325. Takahashi K, Patel K, Bueso-Ramos C, Zhang J, Gumbs C, Jabbour E, et al. Clinical implications of TP53 mutations in myelodysplastic syndromes treated with hypomethylating agents. *Oncotarget.* 2016;7:14172-87.
326. Bally C, Thepot S, Quesnel B, Vey N, Dreyfus F, Fadlallah J, et al. Azacitidine in the treatment of therapy related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia (tMDS/AML): a report on 54 patients by the Groupe Francophone Des Myelodysplasies (GFM). *Leuk Res.* 2013;37:637-40.
327. Grovdal M, Karimi M, Khan R, Aggerholm A, Antunovic P, Astermark J, et al. Maintenance treatment with azacitidine for patients with high-risk myelodysplastic syndromes (MDS) or acute myeloid leukaemia following MDS in complete remission after induction chemotherapy. *Br J Haematol.* 2010;150:293-302.
328. 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;45:255-60.
329. Guieze R, Damaj G, Pereira B, Robin M, Chevallier P, Michallet M, et al. Management of Myelodysplastic Syndrome Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:240-7.
330. 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;26:381-9.
331. Schroeder T, Rachlis E, Bug G, Stelljes M, Klein S, Steckel NK, et al. Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions—a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative



- Transplant Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:653-60.
332. Shapiro RM, Lazo-Langner A. Systematic review of azacitidine regimens in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *BMC Hematol*. 2018;18:3.
333. Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Hellstrom-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;117:2697-702.
334. Fenaux P, Bowen D, Gattermann N, Hellstrom-Lindberg E, Hofmann WK, Pfeilstocker M, et al. Practical use of azacitidine in higher-risk myelodysplastic syndromes: an expert panel opinion. *Leuk Res*. 2010;34:1410-6.
335. Santini V, Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-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;85:130-8.
336. García-Manero G, Gore SD, Cogle C, Ward R, Shi T, Macbeth KJ, et al. Phase I study of oral azacitidine in myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29:2521-7.
337. 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;11:3604-8.
338. 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;114:349-57.
339. 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;18:956-62.
340. 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;106:1794-803.
341. Lubbert M, Suci 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;29:1987-96.
342. 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;109:52-7.
343. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30:2670-7.
344. Chang CK, Zhao YS, Xu F, Guo J, Zhang Z, He Q, et al. TP53 mutations predict decitabine-induced complete responses in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2017;176:600-8.
345. Welch JS, Petti AA, Miller CA, Fronick CC, O'Laughlin M, Fulton RS, et al. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2016;375:2023-36.
346. Xicoy B, Jiménez MJ, García O, Bargay J, Martínez-Robles V, Brunet S, et al. Results of treatment with azacitidine in patients aged  $\geq 75$  years included in the Spanish Registry of Myelodysplastic Syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:1300-3.
347. 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;92:1999-2015.
348. 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;98:3575-83.
349. 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;106:1099-109.
350. 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;79:138-42.
351. 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;93:2478-84.
352. 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;13:1207-13.
353. 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;109:1133-7.
354. Montalban-Bravo G, Kanagal-Shamanna R, Sasaki K, Patel K, Ganan-Gomez I, Jabbour E, et al. NPM1 mutations define a specific subgroup of MDS and MDS/MPN patients with favorable outcomes with intensive chemotherapy. *Blood Adv*. 2019;3:922-33.
355. 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;91:373-6.
356. Platzbecker U, Schetelig J, Finke J, Trensche R, Scott BL, Kobbe G, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients age 60-70 years with de novo high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myelogenous leukemia: comparison with patients lacking donors who received azacitidine. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:1415-21.
357. Kroeger N, Sockel K, Wolschke C, Bethge W, Schlenk R, Wolf D, et al. Prospective Multicenter Phase 3 Study Comparing 5-Azacitidine (5-Aza) Induction Followed by Allogeneic Stem Cell Transplantation Versus Continuous 5-Aza According to Donor Availability in Elderly MDS Patients (55-70 years) (VidazaAllo Study). *Blood*. 2018;132:208-.
358. 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;100:1997-2004.
359. 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;112:590-7.
360. 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;87:51-8.
361. 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;88:358-65.
362. 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 transplantation. *Blood*. 1998;92:1910-7.
363. 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;110:620-30.
364. 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;95:476-84.
365. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, Redd R, Wang T, Haagenon MD, et al. Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;376:536-47.
366. 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;99:4370-8.
367. del Cañizo 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;32:987-92.
368. Valcárcel D, Martino R, Caballero D, Martín J, Ferra 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;26:577-84.
369. Adhikari J, Sharma P, Bhatt VR. Risk of secondary solid malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and preventive strategies. *Future Oncol*. 2015;11:3175-85.
370. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, Boschini C, Mico MC, Busca A, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1525-36.
371. Deeg HJ. Optimization of transplant regimens for patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:167-73.
372. 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;14:672-84.
373. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2017;35:1154-61.
374. 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;108:836-46.
375. Gerds AT, Gooley TA, Estey EH, Appelbaum FR, Deeg HJ, Scott BL. Pretransplantation therapy with azacitidine versus induction chemotherapy and posttransplantation outcome in patients with MDS. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:1211-8.
376. 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;43:839-43.
377. Damaj G, Duhamel A, Robin M, Beguin Y, Michallet M, Mohty M, et al. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myelodysplasies. *J Clin Oncol*. 2012;30:4533-40.
378. Schroeder T, Wegener N, Lauseker M, Rautenberg C, Nachtkamp K, Schuler E, et al. Comparison between upfront transplantation and different Pretransplant Cytoreductive Treatment Approaches in Patients with High-Risk Myelodysplastic Syndrome and Secondary Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:1550-9.
379. Damaj G, Mohty M, Robin M, Michallet M, Chevallier P, Beguin Y, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity/nonmyeloablative conditioning for patients with myelodysplastic syndrome: a study by the Societe

- Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:1349-55.
380. Woo J, Howard NP, Storer BE, Fang M, Yeung CC, Scott BL, et al. Mutational analysis in serial marrow samples during azacitidine treatment in patients with post-transplant relapse of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. Haematologica. 2017;102:e216-e18.
381. Jacoby MA, Duncavage EJ, Chang GS, Miller CA, Shao J, Elliott K, et al. Subclones dominate at MDS progression following allogeneic hematopoietic cell transplant. JCI Insight. 2018;3.
382. 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;99:1943-51.
383. Parmar S, de Lima M, Deeg HJ, Champlin R. Hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome: a review. Semin Oncol. 2011;38:693-704.
384. de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129:1753-62.
385. 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;25:75-81.
386. 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;46:257-61.
387. Gerds AT, Woo Ahn K, Hu ZH, Abdel-Azim H, Akpek G, Aljurf M, et al. Outcomes after Umbilical Cord Blood Transplantation for Myelodysplastic Syndromes. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23:971-9.
388. Mo XD, Zhang XH, Xu LP, Wang Y, Yan CH, Chen H, et al. Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23:2143-50.
389. Wang Y, Wang HX, Lai YR, Sun ZM, Wu DP, Jiang M, et al. Haploidentical transplant for myelodysplastic syndrome: registry-based comparison with identical sibling transplant. Leukemia. 2016;30:2055-63.
390. Robin M, Porcher R, Ruggeri A, Blaise D, Wolschke C, Koster L, et al. HLA-Mismatched Donors in Patients with Myelodysplastic Syndrome: An EBMT Registry Analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25:114-20.
391. Kroger N, Iacobelli S, Franke GN, Platzbecker U, Uddin R, Hubel K, et al. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). J Clin Oncol. 2017;35:2157-64.
392. Martino R, de Wreede L, Fiocco M, van Biezen A, von dem Borne PA, Hamladji RM, et al. Comparison of conditioning regimens of various intensities for allogeneic hematopoietic SCT using HLA-identical sibling donors in AML and MDS with <10% BM blasts: a report from EBMT. Bone Marrow Transplant. 2013;48:761-70.
393. 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;18:466-72.
394. 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;113:3947-52.
395. Sekeres MA, Othus M, List AF, Odenike O, Stone RM, Gore SD, et al. Randomized Phase II Study of Azacitidine Alone or in Combination With Lenalidomide or With Vorinostat in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia: North American Intergroup Study SWOG S1117. J Clin Oncol. 2017;35:2745-53.
396. Dickinson M, Cherif H, Fenaux P, Mittelman M, Verma A, Portella MSO, et al. Azacitidine with or without eltrombopag for first-line treatment of intermediate- or high-risk MDS with thrombocytopenia. Blood. 2018;132:2629-38.
397. Ades L, Guerci-Bersler A, Duploye N et al. A randomized phase II study of azacitidine alone or with lenalidomide, valproic acid or idarubicin in higher-risk MDS. 15th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes Copenhagen 8-11 May 2019.
398. Swords RT, Erba HP, DeAngelo DJ, Bixby DL, Altman JK, Maris M, et al. Pevonedistat (MLN4924), a First-in-Class NEDD8-activating enzyme inhibitor, in patients with acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes: a phase 1 study. Br J Haematol. 2015;169:534-43.
399. 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;29:3322-7.
400. García-Manero G, Fenaux P, Al-Kali A, Baer MR, Sekeres MA, Roboz GJ, et al. Rigosertib versus best supportive care for patients with high-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating drugs (ONTIME): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17:496-508.
401. Harel S, Cheraït A, Berthon C, Willekens C, Park S, Rigal M, et al. Outcome of patients with high risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) and advanced Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) treated with decitabine after azacitidine failure. Leuk Res. 2015;39:501-4.
402. Sebert M, Renneville A, Bally C, Peterlin P, Beyne-Rauzy O, Legros L, et al. A phase II study of guadecitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and low blast count acute myeloid leukemia after azacitidine failure. Haematologica. 2019;104:1565-71.
403. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127:2391-405.
404. Orazi A, Bain B, Bennett JM, et al. Chronic myelomonocytic leukemia. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues
- International Agency for Research on Cancer – IARC Press Lyon. 2017; 2017. p. 82-6.
405. Beran M. Chronic myelomonocytic leukemia. Cancer Treat Res. 2008;142:107-32.
406. Osca-Gelis G, Puig-Vives M, Saez M, Gallardo D, Sole F, Marcos-Gragera R. Incidence and survival of chronic myelomonocytic leukemia in Girona (Spain): a population-based study, 1993-2007. Leuk Res. 2012;36:1262-6.
407. Dinmohamed AG, Brink M, Visser O, Sonneveld P, van de Loosdrecht AA, Jongen-Lavrencic M, et al. Trends in incidence, primary treatment and survival in chronic myelomonocytic leukaemia: a population-based study of 1359 patients diagnosed in the Netherlands from 1989 to 2012. Br J Haematol. 2015;171:436-9.
408. Arber DA, Orazi A. Update on the pathologic diagnosis of chronic myelomonocytic leukemia. Mod Pathol. 2019;32:732-40.
409. Itzykson R, Fenaux P, Bowen D, Cross NCP, Cortes J, De Witte T, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemias in Adults: Recommendations From the European Hematology Association and the European Leukemia-Net. Hemasphere. 2018;2:e150.
410. 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;106:3370-3.
411. 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;106:3377-9.
412. Steensma DP, Dewald GW, Lasho TL, Powell HL, McClure RF, Levine RL, et al. The JAK2V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both "atypical" myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. Blood. 2005;106:1207-9.
413. Kuo MC, Liang DC, Huang CF, Shih YS, Wu JH, Lin TL, 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;23:1426-31.
414. Reiter A, Invernizzi R, Cross NC, Cazzola M. Molecular basis of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Haematologica. 2009;94:1634-8.
415. 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;28:3858-65.
416. 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;153:149-67.
417. Cazzola M, Malcovati L, Invernizzi R. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:264-72.
418. 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;118:3932-41.
419. Ades L, Sekeres MA, Wolfromm A, Teichman ML, Tiu RV, Itzykson R, et al. Predictive factors of response and survival among chronic myelomonocytic leukemia patients treated with azacitidine. Leuk Res. 2013;37:609-13.
420. Patnaik MM, Parikh SA, Hanson CA, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukaemia: a concise clinical and pathophysiological review. Br J Haematol. 2014;165:273-86.
421. Itzykson R, Solary E. An evolutionary perspective on chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia. 2013;27:1441-50.
422. 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;87:746-54.
423. Michaux JL, Martiat P. Chronic myelomonocytic leukaemia (CMML)—a myelodysplastic or myeloproliferative syndrome? Leuk Lymphoma. 1993;9:35-41.
424. Germing U, Gattermann N, Minning H, Heyll A, Aul C. Problems in the classification of CMML-dysplastic versus proliferative type. Leuk Res. 1998;22:871-8.
425. 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;25:493-9.
426. 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;89:866-8.
427. Such E, Germing U, Malcovati L, Cervera J, Kuendgen A, Della Porta MG, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2013;121:3005-15.
428. Cervera N, Itzykson R, Coppin E, Prebet T, Murati A, Legall S, et al. Gene mutations differently impact the prognosis of the myelodysplastic and myeloproliferative classes of chronic myelomonocytic leukemia. Am J Hematol. 2014;89:604-9.
429. Ricci C, Fermo E, Corti S, Molteni M, Faricciotti A, Cortelezzi A, et al. RAS mutations contribute to evolution of chronic myelomonocytic leukemia to the proliferative variant. Clin Cancer Res. 2010;16:2246-56.
430. Schuler E, Schroeder M, Neukirchen J, Strupp C, Xicoy B, Kundgen A, et al. Refined medullary blast and white blood cell count based classification of chronic myelomonocytic leukemias. Leuk Res. 2014;38:1413-9.
431. Elena C, Galli A, Such E, Meggendorfer M, Germing U, Rizzo E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2016;128:1408-17.
432. Geissler K, Jager E, Barna A, Alendar T, Ljubuncic E, Sliwa T, et al. Chronic myelomonocytic leukemia patients with RAS pathway mutations show high in vitro myeloid colony formation in the absence of exogenous growth factors. Leukemia. 2016;30:2280-1.
433. Onida F, Kantarjian HM, Smith TL, Ball G, Keating MJ, Estey EH, et al. Prognostic factors and scoring systems in chronic

- myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients. *Blood*. 2002;99:840-9.
434. Tang G, Zhang L, Fu B, Hu J, Lu X, Hu S, et al. Cytogenetic risk stratification of 417 patients with chronic myelomonocytic leukemia from a single institution. *Am J Hematol*. 2014;89:813-8.
435. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumours (2001). IARC. Press: Lyon
436. 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;36:72-80.
437. Mekinian A, Grignano E, Braun T, Decaux O, Liozon E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:291-300.
438. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2018;93:824-40.
439. Loghavi S, Khoury JD. Recent Updates on Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13:446-54.
440. Lacronique-Gazaille C, Chaury MP, Le Guyader A, Faucher JL, Bordessoulle D, Feuillard J. A simple method for detection of major phenotypic abnormalities in myelodysplastic syndromes: expression of CD56 in CMML. *Haematologica*. 2007;92:859-60.
441. Subira D, Font P, Villalón L, Serrano C, Askari E, Gongora E, et al. Immunophenotype in chronic myelomonocytic leukemia: is it closer to myelodysplastic syndromes or to myeloproliferative disorders? *Transl Res*. 2008;151:240-5.
442. Cargo C, Cullen M, Taylor J, Short M, Glover P, Van Hoppe S, et al. The use of targeted sequencing and flow cytometry to identify patients with a clinically significant monocytosis. *Blood*. 2019;133:1325-34.
443. Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V, Bardet V, Itzykson R, Bencheikh L, et al. Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2015;125:3618-26.
444. Talati C, Zhang L, Shaheen G, Kuykendall A, Ball M, Zhang Q, et al. Monocyte subset analysis accurately distinguishes CMML from MDS and is associated with a favorable MDS prognosis. *Blood*. 2017;129:1881-3.
445. Patnaik MM, Timm MM, Vallapureddy R, Lasho TL, Ketterling RP, Gangat N, et al. Flow cytometry based monocyte subset analysis accurately distinguishes chronic myelomonocytic leukemia from myeloproliferative neoplasms with associated monocytosis. *Blood Cancer J*. 2017;7:e584.
446. Hudson CA, Burack WR, Bennett JM. Emerging utility of flow cytometry in the diagnosis of chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Res*. 2018;73:12-5.
447. Hudson CA, Burack WR, Leary PC, Bennett JM. Clinical Utility of Classical and Nonclassical Monocyte Percentage in the Diagnosis of Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Am J Clin Pathol*. 2018;150:293-302.
448. Tarfi S, Harrivel V, Dumezy F, et al. Multicentric validation of the "monocyte assay" for chronic myelomonocytic leukemia diagnosis by flow cytometry. *Blood* 2017;130 (suppl 1).
449. Tarfi S, Harrivel V, Dumezy F, Guy J, Roussel M, Mimoun A, et al. Multicenter validation of the flow measurement of classical monocyte fraction for chronic myelomonocytic leukemia diagnosis. *Blood Cancer J*. 2018;8:114.
450. Picot T, Aanei CM, Flandrin Gresta P, Noyel P, Tondeur S, Tavernier Tardy E, et al. Evaluation by Flow Cytometry of Mature Monocyte Subpopulations for the Diagnosis and Follow-Up of Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Front Oncol*. 2018;8:109.
451. Wassie EA, Itzykson R, Lasho TL, Kosmider O, Finke CM, Hanson CA, et al. Molecular and prognostic correlates of cytogenetic abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia: a Mayo Clinic-French Consortium Study. *Am J Hematol*. 2014;89:1111-5.
452. Tang G, Fu B, Hu S, Lu X, Tang Z, Li S, et al. Prognostic impact of acquisition of cytogenetic abnormalities during the course of chronic myelomonocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2015;90:882-7.
453. Patnaik MM, Vallapureddy R, Yalzn FF, Hanson CA, Ketterling RP, Lasho TL, et al. Therapy related-chronic myelomonocytic leukemia (CMML): Molecular, cytogenetic, and clinical distinctions from de novo CMML. *Am J Hematol*. 2018;93:65-73.
454. Meggendorfer M, Roller A, Haferlach T, Eder C, Dicker F, Grossmann V, et al. SRSF2 mutations in 275 cases with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Blood*. 2012;120:3080-8.
455. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, Gelsi-Boyer V, Meggendorfer M, Morabito M, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2013;31:2428-36.
456. Loghavi S, Al-Ibraheemi A, Zuo Z, Garcia-Manero G, Yabe M, Wang SA, et al. TP53 overexpression is an independent adverse prognostic factor in de novo myelodysplastic syndromes with fibrosis. *Br J Haematol*. 2015;171:91-9.
457. Gur HD, Loghavi S, Garcia-Manero G, Routbort M, Kanagal-Shamanna R, Quesada A, et al. Chronic Myelomonocytic Leukemia With Fibrosis Is a Distinct Disease Subset With Myeloproliferative Features and Frequent JAK2 p.V617F Mutations. *Am J Surg Pathol*. 2018;42:799-806.
458. Oscier D, Chapman R. The classification of chronic myelomonocytic leukaemia. *Leuk Res*. 1998;22:879-80.
459. Maxson JE, Gotlib J, Polley DA, Fleischman AG, Agarwal A, Eide CA, et al. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. *N Engl J Med*. 2013;368:1781-90.
460. Meggendorfer M, Bacher U, Alpermann T, Haferlach C, Kern W, Gambacorti-Passerini C, et al. SETBP1 mutations occur in 9% of MDS/MPN and in 4% of MPN cases and are strongly associated with atypical CML, monosomy 7, isochromosome i(17)(q10), ASXL1 and CBL mutations. *Leukemia*. 2013;27:1852-60.
461. Piazza R, Valletta S, Winkelmann N, Redaelli S, Spinielli R, Pirola A, et al. Recurrent SETBP1 mutations in atypical chronic myeloid leukemia. *Nat Genet*. 2013;45:18-24.
462. Elliott MA, Verstovsek S, Dingli D, Schwager SM, Mesa RA, Li CY, et al. Monocytosis is an adverse prognostic factor for survival in younger patients with primary myelofibrosis. *Leuk Res*. 2007;31:1503-9.
463. Boiocchi L, Espinal-Witter R, Geyer JT, Steinhilber J, Bonzheim I, Knowles DM, et al. Development of monocytosis in patients with primary myelofibrosis indicates an accelerated phase of the disease. *Mod Pathol*. 2013;26:204-12.
464. Barraco D, Cerquozzi S, Gangat N, Patnaik MM, Lasho T, Finke C, et al. Monocytosis in polycythemia vera: Clinical and molecular correlates. *Am J Hematol*. 2017;92:640-50.
465. Tefferi A, Shah S, Mudireddy M, Lasho TL, Barraco D, Hanson CA, et al. Monocytosis is a powerful and independent predictor of inferior survival in primary myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2018;183:835-8.
466. Chapman J, Geyer JT, Khanlari M, Moul A, Casas C, Connor ST, et al. Myeloid neoplasms with features intermediate between primary myelofibrosis and chronic myelomonocytic leukemia. *Mod Pathol*. 2018;31:429-41.
467. Hu Z, Ramos CEB, Medeiros LJ, Zhao C, Yin CC, Li S, et al. Utility of JAK2 V617F allelic burden in distinguishing chronic myelomonocytic leukemia from Primary myelofibrosis with monocytosis. *Hum Pathol*. 2019;85:290-8.
468. Geyer JT, Tam W, Liu YC, Chen Z, Wang SA, Bueso-Ramos C, et al. Oligomonocytic chronic myelomonocytic leukemia (chronic myelomonocytic leukemia without absolute monocytosis) displays a similar clinicopathologic and mutational profile to classical chronic myelomonocytic leukemia. *Mod Pathol*. 2017;30:1213-22.
469. Schuler E, Frank F, Hildebrandt B, Betz B, Strupp C, Rudelius M, et al. Myelodysplastic syndromes without peripheral monocytosis but with evidence of marrow monocytosis share clinical and molecular characteristics with CMML. *Leuk Res*. 2018;65:1-4.
470. Molica S, Iannaccaro P, Alberti A. Chronic myelomonocytic leukemia: a test of a proposed staging system. *Am J Hematol*. 1990;35:129-30.
471. 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;118:67-73.
472. 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;48:1150-60.
473. 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;14:246-55.
474. Alshlawi A, Alkhateeb H, Patnaik M, Begna K, Elliott M, Hogan WJ, et al. Monosomal karyotype predicts adverse prognosis in patients diagnosed with chronic myelomonocytic leukemia: a single-institution experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15:e39-41.
475. Patnaik MM, Itzykson R, Lasho TL, Kosmider O, Finke CM, Hanson CA, et al. ASXL1 and SETBP1 mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia: a two-center study of 466 patients. *Leukemia*. 2014;28:2206-12.
476. Germing U, Kundgen A, Gattermann N. Risk assessment in chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Leuk Lymphoma*. 2004;45:1311-8.
477. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Cortes J, Shan J, Bennett JM, et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008;113:1351-61.
478. Padron E, Garcia-Manero G, Patnaik MM, Itzykson R, Lasho T, Nazha A, et al. An international data set for CMML validates prognostic scoring systems and demonstrates a need for novel prognostication strategies. *Blood Cancer J*. 2015;5:e333.
479. Calvo X, Nomdedeu M, Santacruz R, Martínez N, Costa D, Pereira A, et al. Comparison of three prognostic scoring systems in a series of 146 cases of chronic myelomonocytic leukemia (CMML): MD Anderson prognostic score (MDAPS), CMML-specific prognostic scoring system (CPSS) and Mayo prognostic model. A detailed review of prognostic factors in CMML. *Leuk Res*. 2015.
480. Motohashi K, Fujisawa S, Doki N, Kobayashi T, Mori T, Usuki K, et al. Cytogenetic risk stratification may predict allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes for chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59:1332-7.
481. Liu HD, Ahn KW, Hu ZH, Hamadani M, Nishihori T, Wirk B, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:767-75.
482. Patnaik MM, Padron E, LaBorde RR, Lasho TL, Finke CM, Hanson CA, et al. Mayo prognostic model for WHO-defined chronic myelomonocytic leukemia: ASXL1 and spliceosome component mutations and outcomes. *Leukemia*. 2013;27:1504-10.
483. Arbab Jafari P, Ayatollahi H, Sadeghi R, Sheikh M, Asghari A. Prognostic significance of SRSF2 mutations in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia: a meta-analysis. *Hematology*. 2018;23:778-84.
484. Onida F. Models of Prognostication in Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12:513-21.
485. Xicoy B, Triguero A, Such E, García O, Jiménez MJ, Arnán M, et al. The division of chronic myelomonocytic leukemia (CMML)-1 into CMML-0 and CMML-1 according to 2016 World Health Organization (WHO) classification has no impact in outcome in a large series of patients from the Spanish group of MDS. *Leuk Res*. 2018;70:34-6.
486. Patnaik MM, Wassie EA, Padron E, Onida F, Itzykson R, Lasho TL, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in younger patients: molecular and cytogenetic predictors of survival and treatment outcome. *Blood Cancer J*. 2015;5:e280.
487. Sharma P, Shinde SS, Damlaj M, Hefazi Rorghabeh M, Hashmi SK, Litzow MR, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant in adult patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm (MDS/MPN) overlap syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2017;58:872-81.
488. 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;17:908-15.
489. 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;11:713-20.
490. Zahid MF, Barraco D, Lasho TL, Finke C, Ketterling RP, Gangat N, et al. Spectrum of autoimmune diseases and systemic inflammatory syndromes in patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017;58:1488-93.
491. Grignano E, Mekinian A, Braun T, Liozon E, Hamidou M, Decaux O, et al. Autoimmune and inflammatory diseases associated with myelomonocytic leukemia: A series of 26 cases and literature review. *Leuk Res*. 2016;47:136-41.
492. Komrokji RS, Kulasekararaj A, Al Ali NH, Kordasti S, Bart-Smith E, Craig BM, et al. Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2016;91:E280-3.
493. Enright H, Miller W. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 1997;24:483-9.
494. Giannouli S, Voulgarelis M, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:626-32.
495. Onida F, Barosi G, Leone G, Malcovati L, Morra E, Santini V, et al. Management recommendations for chronic myelomonocytic leukemia: consensus statements from the SIE, SIES, GITMO groups. *Haematologica*. 2013;98:1344-52.
496. Savona MR, Malcovati L, Komrokji R, Tiu RV, Mughal TI, Orazi A, et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. *Blood*. 2015;125:1857-65.
497. Hunter AM, Zhang L, Padron E. Current Management and Recent Advances in the Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19:67.
498. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjan JJ, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012;30:4098-103.
499. Duchmann M, Braun T, Micol JB, Platzbecker U, Park S, Pilorge S, et al. Validation of response assessment according to international consortium for MDS/MPN criteria in chronic myelomonocytic leukemia treated with hypomethylating agents. *Blood Cancer J*. 2017;7:e562.
500. Hunter A, Al ali N, Mai A, Talati C, Kuykendall A, Sweet K, et al. Leukocytosis Is Associated with End Organ Damage in Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) and Can be Mitigated with Cytoreductive Therapy. *Blood*. 2018;132:3109-.
501. 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 Français des Myelodysplasies and European CMML Group. *Blood*. 1996;88:2480-7.
502. Fenaux P, Joutel JP, Bautres F. Low-dose cytosine arabinoside in adult chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 1987;5:1129-30.
503. Cheson BD, Jaspere 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.
504. 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;17:2819-30.
505. 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;107:1525-9.
506. Siitonen T, Timonen T, Juvonen E, Terava V, Kuttila 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;92:1119-22.
507. Pleyer L, Germing U, Sperr WR, Linkesch W, Burgstaller S, Stauder R, et al. Azacitidine in CMML: matched-pair analyses of daily-life patients reveal modest effects on clinical course and survival. *Leuk Res*. 2014;38:475-83.
508. 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;17:910-8.
509. Tendas A, Cupelli L, Siniscalchi A, Scaramucci L, Giovannini M, Dentamaro T, et al. Azacitidine in chronic myelomonocytic leukemia: an effective and manageable approach. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6:e2014020.
510. Iastrebner M, Jang JH, Nucifora E, Kim K, Sackmann F, Kim DH, et al. Decitabine in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia: Argentinian/South Korean multi-institutional clinical experience. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:2250-7.
511. Tantravahi SK, Szankasi P, Khorashad JS, Dao KH, Kovacsocics T, Kelley TW, et al. A phase II study of the efficacy, safety, and determinants of response to 5-azacitidine (Vidaza(R)) in patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2016;57:2441-4.
512. Santini V, Allione B, Zini G, Gioia D, Lunghi M, Poloni A, et al. A phase II, multicentre trial of decitabine in higher-risk chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia*. 2018;32:413-8.
513. Alfonso A, Montalbán-Bravo G, Takahashi K, Jabbour EJ, Kadia T, Ravandi F, et al. Natural history of chronic myelomonocytic leukemia treated with hypomethylating agents. *Am J Hematol*. 2017;92:599-606.
514. Drummond MW, Pocock C, Boissinot M, Mills J, Brown J, Cauchy P, et al. A multi-centre phase 2 study of azacitidine in chronic myelomonocytic leukaemia. *Leukemia*. 2014;28:1570-2.
515. Aribi A, Borthakur G, Ravandi F, Shan J, Davison J, Cortes J, et al. Activity of decitabine, a hypomethylating agent, in chronic myelomonocytic leukemia. *Cancer*. 2007;109:713-7.
516. 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;32:587-91.
517. 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;84:15-20.
518. Costa R, Abdulhaq H, Haq B, Shadduck RK, Latsko J, Zenati M, et al. Activity of azacitidine in chronic myelomonocytic leukemia. *Cancer*. 2011;117:2690-6.
519. 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:e2011011.
520. 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*. 2012;118:3968-76.
521. Thorpe M, Montalvao A, Pierdomenico F, Moita F, Almeida A. Treatment of chronic myelomonocytic leukemia with 5-Azacitidine: a case series and literature review. *Leuk Res*. 2012;36:1071-3.
522. Fianchi L, Criscuolo M, Breccia M, Maurillo L, Salvi F, Musto P, et al. High rate of remissions in chronic myelomonocytic leukemia treated with 5-azacytidine: results of an Italian retrospective study. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:658-61.
523. Wong E, Seymour JF, Kenealy M, Westerman D, Herbert K, Dickinson M. Treatment of chronic myelomonocytic leukemia with azacitidine. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:878-80.
524. Buckstein R, Kerbel R, Cheung M, Shaked Y, Chodirker L, Lee CR, et al. Lenalidomide and metronomic melphalan for CMML and higher risk MDS: a phase 2 clinical study with biomarkers of angiogenesis. *Leuk Res*. 2014;38:756-63.
525. Beguin Y, Selleslag D, Meers S, Graux C, Bries G, Deeren D, et al. Safety and efficacy of azacitidine in Belgian patients with high-risk myelodysplastic syndromes, acute myeloid leukaemia, or chronic myelomonocytic leukaemia: results of a real-life, non-interventional post-marketing survey. *Acta Clin Belg*. 2015;70:34-43.
526. Tsai HC, Li H, Van Neste L, Cai Y, Robert C, Rassool FV, et al. Transient low doses of DNA-demethylating agents exert durable antitumor effects on hematological and epithelial tumor cells. *Cancer Cell*. 2012;21:430-46.
527. Subari S, Patnaik M, Alfakara D, Zblewski D, Hook C, Hashmi S, et al. Hypomethylating agents are effective in shrinking splenomegaly in patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2016;57:1714-5.
528. Braun T, Nathalie 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) *Blood* 2010;116.
529. Duchmann M, Yalniz FF, Sanna A, Sallman D, Coombs CC, Renneville A, et al. Prognostic Role of Gene Mutations in Chronic Myelomonocytic Leukemia Patients Treated With Hypomethylating Agents. *EBioMedicine*. 2018;31:174-81.
530. Braun T, Itzykson R, Renneville A, de Renzis B, Dreyfus F, Laribi K, et al. Molecular predictors of response to decitabine in advanced chronic myelomonocytic leukemia: a phase 2 trial. *Blood*. 2011;118:3824-31.
531. Yi JH, Huh J, Kim HJ, Kim SH, Kim KH, et al. Genome-wide single-nucleotide polymorphism array-based karyotyping in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia and its impact on treatment outcomes following decitabine treatment. *Ann Hematol*. 2013;92:459-69.
532. Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, Mansat-De Mas V, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia*. 2011;25:1147-52.
533. 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;155:599-606.
534. Bejar R, Lord A, Stevenson K, Bar-Natan M, Perez-Ladaga A, Zaneveld J, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood*. 2014;124:2705-12.
535. Meldi K, Qin T, Buchi F, Droin N, Sothen J, Micol JB, et al. Specific molecular signatures predict decitabine response in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Invest*. 2015;125:1857-72.
536. Mittal P, Saliba RM, Giral 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;33:1005-9.
537. 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;37:1003-8.
538. Ocheni S, Kroger N, Zabelina T, Zander AR, Bacher U. Outcome of allo-SCT for chronic myelomonocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:659-61.
539. 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;45:1502-7.
540. Cheng H, Kiritani VG, Gergis U. Current status of allogeneic HST for chronic myelomonocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:535-41.
541. Park S, Labopin M, Yakoub-Agha I, Delaunay J, Dhedin N, Deconinck E, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Eur J Haematol*. 2013;90:355-64.
542. Potter VT, Iacobelli S, van Biezen A, Maertens J, Bourhis JH, Passweg JR, et al. Comparison of Intensive Chemotherapy and Hypomethylating Agents before Allogeneic Stem Cell Transplantation for Advanced Myelodysplastic Syndromes: A Study of the Myelodysplastic Syndrome Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1615-20.
543. Symeonidis A, van Biezen A, de Wreede L, Piciocchi A, Finke J, Beelen D, et al. Achievement of complete remission predicts outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia. A study of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. 2015;171:239-46.

544. Robin M, Fenaux P. Hypomethylating Agents as Bridging Therapy before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:1-2.
545. Feldman EJ, Cortes J, DeAngelo DJ, Holyoake T, Simonsen B, O'Brien SG, et al. On the use of lonafarnib in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia.* 2008;22:1707-11.
546. 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;104:1266-9.
547. Burgstaller S, Stauder R, Kuehr T, Lang A, Machherndl-Spandl S, Mayrbaeurl B, et al. A phase I study of lenalidomide in patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML) - AGMT\_CMML-1. *Leuk Lymphoma.* 2018;59:1121-6.
548. Padron E, Dezern A, Andrade-Campos M, Vaddi K, Scherle P, Zhang Q, et al. A Multi-Institution Phase I Trial of Ruxolitinib in Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML). *Clin Cancer Res.* 2016;22:3746-54.
549. Xicoy B, Germing U, Jiménez MJ, García O, García R, Schemenau J, et al. Response to erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Eur J Haematol.* 2016;97:33-8.
550. Hadjadj J, Michel M, Chauveheid MP, Godeau B, Papo T, Sacre K. Immune thrombocytopenia in chronic myelomonocytic leukemia. *Eur J Haematol.* 2014;93:521-6.
551. Ramadan H, Duong VH, Al Ali N, Padron E, Zhang L, Lancet JE, et al. Eltrombopag Use in Patients With Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML): A Cautionary Tale. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16 Suppl:S64-6.

## Lista de autores

GESMD

### Listado por capítulo

#### Diagnóstico

Lourdes Florensa (Hospital del Mar, Barcelona), Leonor Arenillas (Hospital del Mar, Barcelona), Xavier Calvo (Hospital del Mar, Barcelona), Leonor Senent (Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia), Ana Alfonso (Clínica Universidad de Navarra, Pamplona), Esther Alonso (Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat (Barcelona)), Sara Alonso (Hospital Central de Asturias, Oviedo), Sara Álvarez (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid), Gemma Azaceta (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza), Mónica Ballesteros (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid), Celina Benavente (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), Dolores Costa (Hospital Clínic Barcelona), José Cervera (Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia), Joaquín Breña (Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife), María José Calasanz (Universidad de Navarra, Pamplona), Enrique Colado (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo), Miquel Díaz Valls (Hospital Mútua de Terrassa), María Antonia Durán (Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca), Javier Grau (Hospital Germans Trias i Pujol-Institut Català d'Oncologia, Badalona (Barcelona)), Andrés Jerez (Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia), Angelina Lemes (Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria), Félix López Cadenas (Hospital Universitario de Salamanca), Elisa Luño (Hospital Central de Asturias, Oviedo), Sergio Matarráz (Hospital Universitario de Salamanca), Julia Montoro (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona), Francisco Ortuño (Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia), Felipe Prosper (Universidad de Navarra, Pamplona), Silvia Saumell (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona), Francesc Solé (Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona), Esperanza Such (Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia), Esperanza Tuset (Hospital Universitari Josep Trueta, Girona), Ana Isabel Vicente (Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia), Lurdes Zamora (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), María Díez Campelo (Hospital Universitario de Salamanca)

#### Evaluación Basal

Fernando Ramos (Hospital Universitario de León), Beatriz Arrizabalaga (Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo (Bizkaia)), José Ángel Hernández Rivas (Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid), Celina Benavente (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), Ana Alfonso (Clínica Universidad de Navarra, Pamplona), Tzu-Hua Chen-Liang (Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia), Rosa Coll (Institut Català d'Oncologia Josep Trueta, Girona), María Díez Campelo (Hospital Universitario de Salamanca)

#### Pronóstico

Elvira Mora (Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia), Laura Palomo (Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona), David Valcárcel (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona), Marina Díaz Beya (Hospital Clínic de Barcelona), Fernando Ramos (Hospital Universitario de León), Celina Benavente (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), Francesc

Solé (Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona), Enrique Colado (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo), Guillermo Sanz (Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia), María Díez Campelo (Hospital Universitario de Salamanca)

#### Soporte

Beatriz Arrizabalaga (Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo (Bizkaia)), Ángel Remacha (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), Ana Villegas (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), José Ángel Hernández Rivas (Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid), Ana Alfonso (Clínica Universidad de Navarra, Pamplona), Celina Benavente (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), Tzu-Hua Cheng Liang (Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia), Asunción Mora (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), Lourdes Hermosín (Hospital Universitario de Jérez), Rosa Coll (Institut Català d'Oncologia Josep Trueta, Girona), Rafael del Orbe (Hospital Universitario Cruces, Barakaldo), Joan Bargay (Hospital Universitario Son Llatzer, Palma de Mallorca), David Valcárcel (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona), María Díez Campelo (Hospital Universitario de Salamanca)

#### Bajo Riesgo

David Valcárcel (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona), Regina García (Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga), Ángel Remacha (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), Teresa Bernal (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo), Beatriz Arrizabalaga (Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo (Bizkaia)), Raquel de Paz (Hospital Universitario La Paz, Madrid), Patricia Font (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), Bernardo González (Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife), Joaquín Sánchez-García (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba), Asunción Mora (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), Gloria Pérez-Rus (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), Ana Villegas (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), Elisa Luño (Hospital Central de Asturias, Oviedo), Lourdes Florensa (Hospital del Mar, Barcelona), Rosa Coll (Institut Català d'Oncologia Josep Trueta, Girona), Ana Alfonso (Clínica Universidad de Navarra, Pamplona), Valle Gómez (Hospital de la Princesa Madrid.), Celina Benavente (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), Gema Azaceta (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza), Elvira Mora (Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia), Francisca Hernández (H.U. Virgen de las Nieves, Granada), Ana Jiménez (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), Julia Montoro (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona), Ángeles Medina (Hospital Costa del Sol, Málaga), Rafael del Orbe (Hospital Universitario Cruces, Barakaldo), Francisca López Chuliá (Hospital Arnau de Vilanova Liria de Valencia), Alfonso Fernández (H.U. Virgen de la Victoria, Málaga), Marina Díaz Beya (Hospital Clínic de Barcelona), José Falantes (H.U. Virgen del Rocío, Sevilla), Meritxell Nomdedeu (H. Plató, Barcelona), Valle Recasens (Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza), Jose Miguel Torregrosa Díaz (Oncologie et Thérapie cellulaire. CHU de Poitiers, Francia), Javier Ortín (Hospital Verge de la Cinta de Tortosa), Lucía Villalón (Hospital Fundación Alcorcón, Madrid), María Ángeles Pérez Sáenz (Hospital

Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid), Montserrat Arnán (Institut Català d'Oncologia - Hospital Duran i Reynals, Barcelona), María Díez Campelo (Hospital Universitario de Salamanca)

#### Alto Riesgo

Guillermo Sanz (Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia), Marina Díaz Beya (Hospital Clínic de Barcelona), David Valcárcel (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona), Teresa Bernal (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo), Tzu-Hua Cheng Liang (Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia), Fernando Ramos (Hospital Universitario de León), Joan Bargay (Hospital Universitario Son Llatzer, Palma de Mallorca), Félix López Cadenas (Hospital Universitario de Salamanca), Luz Amigó (Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia), Rosa Coll (Institut Català d'Oncologia Josep Trueta, Girona), Elvira Mora (Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia), María Díez Campelo (Hospital Universitario de Salamanca), Mar Tormo (Hospital Clínico Universitario de Valencia).

#### LMMC

Blanca Xicoy (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)), Laura Palomo (Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona), Xavier Calvo (Hospital del Mar, Barcelona), Mónica Ballesteros (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid), Andrés Jerez (Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia), Ana Alfonso (Clínica Universidad de Navarra, Pamplona), Gloria Pérez-Rus (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), Marisa Calabuig (H.C.U. De Valencia), Leonor Arenillas (Hospital del Mar, Barcelona), Ángeles Medina (H. Costa del Sol, Málaga), Marina Díaz Beya (Hospital Clínic de Barcelona), Enrique Colado (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo), Luis García Alfonso (H. de Getafe, Madrid), Ana M<sup>a</sup>Hurtado López (Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia), José Miguel Torregrosa (Oncologie et Thérapie cellulaire. CHU de Poitiers, Francia), María Ángeles Pérez Sáenz (Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid), Julia Montoro (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona), Raquel de Paz (Hospital Universitario La Paz, Madrid), Lurdes Zamora (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), María Díez Campelo (Hospital Universitario de Salamanca)

### Listado global de autores

Ana Alfonso (Clínica Universidad de Navarra, Pamplona), (Diagnóstico, Evaluación Basal, Soporte, Bajo Riesgo, LMMC); Esther Alonso (Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat (Barcelona)), (Diagnóstico); Sara Alonso (Hospital Central de Asturias, Oviedo), (Diagnóstico); Sara Álvarez (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid), (Diagnóstico); María Luz Amigó (Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia), (Alto Riesgo); Rafael Andreu, (Hospital Doctor Peset, Valencia) (Bajo Riesgo); Leonor Arenillas (Hospital del Mar, Barcelona), (Diagnóstico, LMMC); María Jesús Arilla (Hospital de Sagunto, Sagunto) (Evaluación Basal, Soporte, Alto Riesgo); Montserrat Arnán (Institut Català d'Oncologia - Hospital Duran i

Reynals, Barcelona), (Bajo Riesgo); Beatriz Arrizabalaga (Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo), (Evaluación Basal, Soporte, Bajo Riesgo); Gemma Azaceta (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza), (Diagnóstico); Mónica Ballesteros (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid), (Diagnóstico, Alto Riesgo, LMMC); Joan Bargay (Hospital Universitario Son Llatzer, Palma de Mallorca), (Evaluación Basal, Soporte, Alto Riesgo); Celina Benavente (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), (Diagnóstico, Evaluación Basal, Pronóstico, Soporte, Bajo Riesgo); Teresa Bernal (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo), (Bajo Riesgo, Alto Riesgo); Santiago Bonanad (Hospital Universitario de La Ribera, Alzira) (Diagnóstico, Evaluación Basal, Pronóstico, Soporte, Bajo Riesgo, Alto Riesgo, LMMC); Joaquín Breña (Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife), (Diagnóstico); Salut Brunet (Hospital Sant Pau, Barcelona) (Alto Riesgo); Marisa Calabuig (H.C.U. De Valencia), (LMMC); María José Calasanz (Universidad de Navarra, Pamplona), (Diagnóstico); María Calbacho (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid) (Alto Riesgo); Xavier Calvo (Hospital del Mar, Barcelona), (Diagnóstico, LMMC); José Cervera (Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia), (Diagnóstico, Evaluación Basal, Pronóstico, Soporte, Bajo Riesgo, Alto Riesgo, LMMC); Tzu-Hua Cheng Liang (Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia), (Evaluación Basal, Soporte, Alto Riesgo); Enrique Colado (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo), (Diagnóstico, Pronóstico, LMMC); Rosa Coll (Institut Català d'Oncologia Josep Trueta, Girona), (Evaluación Basal, Soporte, Bajo Riesgo, Alto Riesgo); Dolors Costa (Hospital Clínic Barcelona), (Diagnóstico); Juan Cruz Cigudosa (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid) (Diagnóstico); Javier de la Serna (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid) (Alto Riesgo); Raquel de Paz (Hospital Universitario La Paz, Madrid), (Bajo Riesgo, LMMC); Consuelo del Cañizo (Hospital Universitario, Salamanca) (Alto Riesgo); Rafael del Orbe (Hospital Universitario Cruces, Barakaldo), (Soporte, Bajo Riesgo); Marina Díaz Beya (Hospital Clínic de Barcelona), (Pronóstico, Bajo Riesgo, Alto Riesgo, LMMC); Miquel Díaz Valls (Hospital Mútua de Terrassa), (Diagnóstico); María Díez-Campelo (Hospital Universitario de Salamanca) (Diagnóstico, Evaluación Basal, Pronóstico, Soporte, Bajo Riesgo, Alto Riesgo, LMMC); María Antonia Durán (Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca), (Diagnóstico); José Falantes (H. U. Virgen del Rocío, Sevilla), (Bajo Riesgo); Alfonso Fernández (H.U. Virgen de la Victoria, Málaga), (Bajo Riesgo); Lourdes Florensa (Hospital del Mar, Barcelona), (Diagnóstico, Evaluación Basal, Pronóstico, Soporte, Bajo Riesgo, Alto Riesgo, LMMC); Patricia Font (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), (Bajo Riesgo, Alto Riesgo); Luís García Alfonso (H. de Getafe, Madrid), (LMMC); Regina García (Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga), (Evaluación Basal, Soporte, Bajo Riesgo); Juan García-Talavera (Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife) (Diagnóstico); Elvira Gómez (Hospital del Sureste, Madrid) (Bajo Riesgo); Valle Gómez (Hospital de la Princesa Madrid.), (Bajo Riesgo, Alto Riesgo); Bernardo González (Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife), (Bajo Riesgo); Javier Grau (Hospital Germans Trias i Pujol-Institut Català d'Oncologia, Badalona), (Diagnóstico); Lourdes Herminos (Hospital Universitario de Jérez), (Evaluación Basal, Soporte); Francisca Hernández (H.U. Virgen de las Nieves, Granada), (Bajo Riesgo); José Ángel Hernández Rivas (Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid), (Evaluación Basal, Soporte); Nuria Hernanz (Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife) (Alto Riesgo); AnaMaría Hurtado (Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia), (LMMC); Andrés Jerez (Hospital General Universitario

Morales Meseguer, Murcia), (Diagnóstico, LMMC); Ana Jiménez (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), (Bajo Riesgo); Angelina Lemes (Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria), (Diagnóstico); Félix López Cadenas (Hospital Universitario de Salamanca), (Diagnóstico, Alto Riesgo); Francisca López Chuliá (Hospital Arnau de Vilanova Llíria de Valencia), (Bajo Riesgo); Laura López (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona) (Diagnóstico); Elisa Luño (Hospital Central de Asturias, Oviedo), (Diagnóstico, Bajo Riesgo); Sergio Matarraz (Hospital Universitario de Salamanca), (Diagnóstico); Ángeles Medina (Hospital Costa del Sol, Málaga), (Bajo Riesgo, LMMC); José Miguel Torregrosa (Oncologique et Thérapie Célulaire. CHU de Poitiers, Francia), (Bajo Riesgo, LMMC); Fuensanta Millá (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona) (Diagnóstico); Julia Montoro (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona), (Diagnóstico, Bajo Riesgo, LMMC); Asunción Mora (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), (Evaluación Basal, Soporte, Bajo Riesgo); Elvira Mora (Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia), (Pronóstico, Bajo Riesgo, Alto Riesgo); Blanca Navarro (Hospital Clínico Universitario, Valencia), (Diagnóstico); Josep Nomdedéu (Hospital Sant Pau, Barcelona) (Diagnóstico); Meritxell Nomdedeu (H. Plató, Barcelona), (Bajo Riesgo); Javier Ortín (Hospital Verge de la Cinta de Tortosa), (Bajo Riesgo); Maribel Orts (Hospital de Sagunto, Sagunto) (Bajo Riesgo); Francisco Ortuño (Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia), (Diagnóstico); Laura Palomo (Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona), (Pronóstico, LMMC); María Ángeles Pérez Sáenz (Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid), (Bajo Riesgo, LMMC); Gloria Pérez-Rus (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), (Bajo Riesgo, LMMC); Felipe Prosper (Universidad de Navarra, Pamplona), (Diagnóstico); Fernando Ramos (Hospital Universitario de León), (Evaluación Basal, Pronóstico, Soporte, Alto Riesgo); Valle Recasens (Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza), (Bajo Riesgo); Ángel Remacha (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), (Evaluación Basal, Soporte, Bajo Riesgo); Joaquín Sánchez-García (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba), (Bajo Riesgo); José Sanchis (Hospital de la Plana, Villarreal) (Evaluación Basal, Soporte); Esther Sancho (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona) (Evaluación Basal, Soporte, Bajo Riesgo); Reyes Sancho-Tello (Hospital Arnau de Vilanova, Valencia) (Evaluación Basal, Soporte); Guillermo Sanz (Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia), (Diagnóstico, Evaluación Basal, Pronóstico, Soporte, Bajo Riesgo, Alto Riesgo, LMMC); Silvia Saumell (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona), (Diagnóstico); Leonor Senent (Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia), (Diagnóstico); Francesc Solé (Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras, Badalona), (Diagnóstico, Pronóstico); Esperanza Such (Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia), (Diagnóstico, LMMC); Mar Tormo (Hospital Clínico Universitario, Valencia) (Alto Riesgo); Esperanza Tuset (Hospital Universitari Josep Trueta, Girona), (Diagnóstico); David Valcárcel (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona), (Diagnóstico, Evaluación Basal, Pronóstico, Soporte, Bajo Riesgo, Alto Riesgo, LMMC); Teresa Valle-spí (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona) (Diagnóstico, Pronóstico); Ana Isabel Vicente (Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia), (Diagnóstico); Lucía Villalón (Hospital Fundación Alcorcón, Madrid), (Bajo Riesgo); Ana Villegas (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), (Evaluación Basal, Soporte, Bajo Riesgo); Blanca Xicoy (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), (Diagnóstico, Evaluación Basal, Pronóstico, Soporte, Bajo Riesgo, Alto Riesgo, LMMC); Lurdes Zamora (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), (Diagnóstico, LMMC).



GRUPO ESPAÑOL DE  
SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS





**GRUPO ESPAÑOL DE  
SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**