

El sistema de predicción de riesgo para la leucemia mielomonocítica crónica (CPSS) en el contexto de la nueva clasificación de la OMS 2016.



ARTÍCULO ORIGINAL

The prognostic scoring system for chronic myelomonocytic leukemia (CPSS) in the context of the new classification of the World Health Organization 2016.

González J[#], Perusini A², Romagnoli C¹, Fantl D², Correa W^{2#},
Rosenhain M^{4#}, Pintos N^{5#}, Macedo Lima W³, Larripa I⁶,
Arbelbide J^{2#}, Velloso E³, Belli C^{6#}.

¹ HGA "C. Durand"; Buenos Aires

² Hospital Italiano de Buenos Aires;

³ Hospital das Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Sao Paulo, Brasil

⁴ Hematología, Hospital General de Agudos "E. Tornú"

⁵ Hematología, Sanatorio Municipal "Dr. J. Méndez"

⁶ Laboratorio de Genética Hematológica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET)/Academia Nacional de Medicina (ANM); Buenos Aires

En representación del Grupo de SMD de la SAH

Dra Jacqueline González
Servicio de Hematología
Hospital General de Agudos "C. Durand"
Buenos Aires, Argentina
gonzalezjacqui@yahoo.com.ar

TRABAJO CON MENCIÓN ESPECIAL EN MARCO DEL XXIII CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA.

Fecha recepción: 20/11/2018

Fecha aprobación: 23/04/2018

HEMATOLOGÍA

Volumen 23 n° 1: 13-23

Enero - Abril 2019

Palabras claves: leucemia mielomonocítica crónica, sistema de predicción de riesgo CPSS, OMS-2016, pronóstico, sobrevida, evolución leucémica.

Keywords: chronic myelomonocytic leukemia, CMML-prognostic-scoring-system, WHO-2016, prognosis, survival, leukemic evolution.

Resumen

La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es una enfermedad clonal que comparte características de los síndromes mielodisplásicos (SMD) y trastornos mieloproliferativos (MP). El sistema de predicción de riesgo para LMMC (CPSS) fue diseñado específicamente para estos pacientes y, en el año 2016, la OMS plantea subdividirlos en LMMC-0, -1 y -2. Nuestro objetivo fue validar ambas propuestas y evaluar diferentes factores de riesgo. Se analizaron 277 pacientes con LMMC (197-Argentina y 80-Brasil, edad mediana: 72,6 años, relación M/F: 2,1). La media de supervivencia fue de 32,6 meses, 61 (22,0%) evolucionaron a leucemia mieloide aguda (LMA) y 157 (56,7%) fallecieron. Todas las variables evaluadas y los sistemas de riesgo aplicados fueron útiles para predecir pronóstico (Kaplan-Meier y análisis de rangos logarítmicos, $p < 0,05$). El CPSS-Hb (hemoglobina 10 g/dL) mantuvo su independencia para predecir tanto supervivencia ($p < 0,001$, HR 1,856) como evolución a LMA ($p < 0,001$, HR 2,275) al ser comparado (regresión de Cox) con las otras propuestas para el cálculo del CPSS (requerimiento transfusional o hemoglobina ajustada al género). Posteriormente, se incluyeron los parámetros no contemplados en el modelo original, mostrando el riesgo adicional e independiente de la OMS-2016 para predecir supervivencia y evolución leucémica ($p = 0,005$ y $p = 0,001$, HR 1,420 y 1,964) en comparación con la variante CPSS-Hb ($p < 0,001$, HR 1,741 y 1,890). Además, el punto de corte de las plaquetas-IPSSR fue relevante para predecir evolución leucémica ($p = 0,003$, HR 2,929). Nuestros resultados mostraron la superioridad del CPSS-Hb y que tanto la nueva propuesta de OMS-2016 como el recuento de plaquetas añaden información para el establecimiento del pronóstico de los pacientes con LMMC.

Abstract

Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) is a clonal disorder sharing features of myelodysplastic syndromes (MDS) and myeloproliferative (MP) disorders. The CMML-Prognostic-Scoring-System (CPSS) was designed specifically for these patients. Recently, the WHO committee proposed classifying them into: CMML-0, -1 and 2. Since both proposals have not been widely reproduced, our aim was to validate them and to evaluate different prognostic

factors in a series of 277 patients with CMML from South America (197-Argentina and 80-Brazil).

CMML patients showed a median age of 72.6 years and a gender ratio M/F: 2.1. With a median overall survival of 32.6 months, 61(22.0%) evolved to AML and 157(56.7%) died. All evaluated variables, including the WHO-2016 proposal and all prognostic scoring systems, were useful to predict the outcome in our population (Kaplan-Meier and log-rank test, $p < 0.05$). The CPSS-Hb (hemoglobin threshold of 10 g/dL) sustained its independence for survival ($p < 0.001$, HR 1.856) and evolution to acute myeloid leukemia (AML) ($p < 0.001$, HR 2.275) in a multivariate model including the other CPSS variants (Cox-Regression, Backward-Stepwise method). Afterward, variables not originally considered into the CPSS were included in multivariate analyses. The WHO proposal sustained its independency as an adverse prognostic factor to predict survival and evolution to AML ($p = 0.005$ and $p = 0.001$, HR 1.420 and 1.964) when compared with the CPSS-Hb variant ($p < 0.001$, HR 1.741 and 1.890). Also, IPSS-R platelet cut-points were relevant to predict leukemic evolution ($p = 0.003$, HR 2.929).

Our results showed that the new WHO-2016 proposal adds prognostic information to the CPSS, and that platelet count is also important to predict leukemic evolution in CMML patients.

Introducción

La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es un trastorno clonal de células madre hematopoyéticas con características de superposición, ya que presenta rasgos compartidos con los síndromes mielodisplásicos (SMD) y las neoplasias mieloproliferativas (NM)⁽¹⁾. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 71-74 años, con una preponderancia masculina (1,5-3:1) y una incidencia estimada en 0,4 por 100.000 personas por año⁽²⁾.

Este subtipo morfológico se encontraba originalmente dentro de los SMD en la clasificación Franco-Americana-Británica (FAB) desde el año 1976⁽³⁾. En 2001, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso incluir a la LMMC en un nuevo grupo denominado desórdenes mielodisplásicos/ mieloproliferativos (SMD/SMP), sub-clasificándolos en LMMC-1 y LMMC-2, dependiendo del porcentaje de blastos en médula ósea (MO) y sangre periférica (SP) (límite de 9%

y de 5%, respectivamente)⁽⁴⁾. En su última revisión, en 2016, plantea la subdivisión de la LMMC-1 en LMMC-0 y LMMC-1, basándose en los hallazgos del Grupo Alemán quienes observaron diferencias en la supervivencia global (SG) y en la evolución a leucemia mieloide aguda (LMA) en relación al límite de blastos en MO del 5%⁽⁵⁾ e incorporando la presencia de blastos en SP⁽¹⁾.

La LMMC presenta una evolución heterogénea con una expectativa de vida que varía de meses a varios años y una frecuencia de transformación a LMA (habitualmente subtipos M4 y M5 de la FAB) del 10-20% a 2 años y el 20-40% a 5 años⁽⁶⁻⁷⁾. Por lo tanto, han sido propuestos varios sistemas de predicción para esta patología los cuales incluyen, además del porcentaje de blastos en MO, otros parámetros como los hallazgos citogenéticos, el recuento de glóbulos blancos y el requerimiento transfusional. Dentro de éstos, el sistema de predicción de riesgo para LMMC (CPSS), tanto usando la dependencia transfusional como el nivel de hemoglobina, pudo estratificar a los pacientes en 4 grupos de riesgo claramente diferentes para SG y evolución a LMA⁽⁸⁾.

El CPSS es el sistema recomendado en diversas guías de diagnóstico y tratamiento^(6,9,10). Sin embargo, fue planteado previo a las últimas modificaciones de la OMS⁽¹⁾ sin sopesar el impacto del límite de blastos en MO recientemente reconocido. Por lo tanto, nuestros principales objetivos fueron reproducir las diferentes propuestas de estratificación de riesgo, evaluar si la clasificación OMS 2016 aportaría a la estratificación del CPSS e identificar factores de pronóstico independientes para la SG y el riesgo de evolución de LMA.

Pacientes y métodos

Pacientes

En el presente estudio, de carácter multicéntrico y retrospectivo, se evaluaron 277 pacientes con diagnóstico confirmado de LMMC de Argentina (197) y de Brasil (80). De la población general de Argentina, diagnosticada entre marzo de 1985 y junio de 2016, 100 pacientes pertenecen al Registro de SMD promovido por la Sociedad Argentina de Hematología (última actualización enero-2017) donde 14 instituciones de Buenos Aires, El Palomar, Pilar, Córdoba y La Plata han reportado datos de pacientes diagnosticados desde 2007. Los restantes pacientes de Argentina pertenecen a un registro anterior del

Departamento de Genética de la Academia Nacional de Medicina, al Hospital Italiano de Buenos Aires y al Hospital General "C. Durand". La cohorte brasileña fue identificada a partir de la base de datos del Servicio de Hematología y Medicina Transfusional del Hospital das Clínicas de la Universidad de Sao Paulo y fue diagnosticada entre noviembre de 1987 y marzo de 2015.

Los pacientes fueron clasificados siguiendo los criterios según FAB⁽³⁾, OMS 2016⁽¹⁾, y se calcularon las tres variantes del CPSS incluyendo la dependencia transfusional (CPSS-Trf), el corte de 10 g/dL en el nivel de hemoglobina (CPSS-Hb) y los puntos de corte en el nivel de hemoglobina según el género (CPSS-Hb/género)⁽⁸⁾.

De acuerdo con nuestros registros, 83 (30,0%) pacientes recibieron quimioterapia incluyendo hidroxiurea, 73 (26,4%) agentes hipometilantes, 2 (0,7%) terapia quelante de hierro y 12 (4,3%) trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH).

Análisis estadístico

Cada variable se analizó mediante la prueba univariada de rangos logarítmicos (Mantel-Cox) y el método de Kaplan-Meier se utilizó para la estimación del tiempo de supervivencia y de evolución a LMA, calculado desde el día del diagnóstico hasta la fecha del evento respectivo (muerte o progresión) o último seguimiento. Los pacientes sometidos a TACPH fueron censados hasta el momento del procedimiento. Cada variable, además, se analizó mediante la regresión de Cox (método *entrada*) calculando el *cociente de riesgos instantáneos* (HR) con su respectivo intervalo de confianza (IC95%). El análisis multivariado también se realizó utilizando la regresión de Cox según el método *hacia atrás-paso a paso*, incluyendo en el modelo aquéllas para las que había alguna indicación de asociación en el análisis univariado ($P < 0,20$). El umbral de significación estadística se fijó en 0,05. Todos los análisis se realizaron utilizando el programa SPSS versión 25.00 (SPSS, Chicago, EE. UU.).

Resultados

Características demográficas y clínicas

Las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio se resumen en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 72 años (rango, 15-95 años) con una

relación de género M/F de 2,1. De acuerdo con los criterios FAB⁽³⁾, 164 de los pacientes (59,4%) presentaban características LMMC-MD ($<13 \times 10^9/L$) y 112 (40,5%) LMMC-MP ($\geq 13 \times 10^9/L$). Según la clasificación de la OMS 2016⁽¹⁾, 140 pacientes (52,6%) eran LMMC-0, 65 pacientes (24,4%) LMMC-1 y 61 pacientes (22,9%) LMMC-2.

El cariotipo estuvo disponible en 229 pacientes (anormal en 59 [25,7%]) y, de acuerdo con la clasificación de riesgo citogenético específico de LMMC⁽¹¹⁾, 175 (76,4%) presentaron cariotipos de riesgo bueno, 18 (7,8%) de riesgo intermedio y 36 (15,7%) de riesgo malo. Un total de 77 de 188 pacientes (41%) recibían transfusiones de glóbulos rojos en el momento del diagnóstico.

Análisis univariado y multivariado

La mediana de SG fue de 32,6 meses y durante el período de seguimiento el 22% evolucionó a LMA. La Tabla 2 muestra en detalle los resultados del análisis univariado para SG y el tiempo de evolución de LMA (meses, 25%) para las variables analizadas. Se observa que todos los parámetros, incluyendo la nueva propuesta de la OMS 2016 (Figura 1), fueron útiles para predecir el resultado en nuestra población ($p < 0,05$), a excepción de la clasificación FAB, cuyo impacto estuvo al borde de la significancia estadística para predecir progresión a LMA. Además, todos los sistemas de predicción de riesgo (Tabla 3) aplicados permitieron establecer los grupos de riesgo correspondientes y, en la Figura 2, se muestra el incremento de los HR al comparar cada grupo con el de menor riesgo de cada sistema de predicción evaluado individualmente.

Posteriormente, las tres variantes del CPSS (CPSS-Trf, CPSS-Hb y CPSS-Hb/género)^(8,12) fueron comparadas en un modelo multivariado en términos de sobrevida y progresión leucémica. El CPSS-Hb (Figura 3) mantuvo su independencia para predecir tanto sobrevida ($p < 0,001$, HR 1,856) como evolución a LMA ($p < 0,001$, HR 2,275). Estos resultados muestran la superioridad del CPSS-Hb respecto de las otras propuestas.

Finalmente, se incluyeron parámetros no evaluados originalmente en los modelos multivariados para SG y evolución a LMA, como los valores de corte para el recuento de plaquetas según el IPSS-R⁽¹²⁾ y la clasificación de la OMS 2016⁽¹⁾. La propuesta de la OMS mostró un valor aditivo para predecir

la supervivencia y evolución a la LMA ($p=0,005$ y $p=0,001$, HR 1,420 y 1,964) en relación la variante CPSS-Hb ($p < 0,001$, HR 1,741 y 1,890). Además, el punto de corte de las plaquetas IPSS-R (Figura 4) fue relevante para predecir la evolución leucémica ($p= 0,003$, HR 2,929).

Discusión

En el presente estudio pudimos confirmar el impacto de la nueva clasificación de la OMS 2016⁽¹⁾ en la sobrevida y en la evolución a LMA en una serie de 277 pacientes con LMMC provenientes de Argentina y Brasil.

El estudio original del Grupo Alemán⁽⁵⁾, utilizando el Registro de Dusseldorf de SMD que incluía pacientes diagnosticados desde 1975 and 2012, evaluó 6 subgrupos de LMMC. Inicialmente, los autores clasificaron los 376 pacientes en LMMC MD y LMMC MP, y los subdividieron de acuerdo al porcentaje de blastos en MO en 3 subgrupos: LMMC-0 con $<5\%$, LMMC-1 con 5-9% y LMMC-2 con 10-19%. Los resultados mostraron que el grupo LMMC-0 tuvo mejor pronóstico en ambos subtipos FAB y que el resultado de los pacientes empeoraba con el aumento de blastos medulares y en presencia de características proliferativas. A partir de estos hallazgos e incorporando la presencia de blastos en SP (haciendo cierto paralelismo con los puntos de corte de los blastos en MO y SP de los pacientes con SMD), la OMS propuso subdividir los pacientes con LMMC en 3 categorías a fin de obtener un pronóstico más preciso⁽¹⁾.

Esta propuesta final no ha sido ampliamente validada y, hasta nuestro conocimiento, sólo hay un estudio de Loghavi y col., en donde la subdivisión de LMMC-0 y -1 mostró una diferencia marginal en términos de sobrevida, la cual se sostuvo en el análisis multivariado, sin utilidad en la predicción de evolución a LMA⁽¹³⁾. Sin embargo, los autores utilizaron el test de incidencia acumulada, un abordaje estadístico diferente al del abordaje original y al del presente estudio, para arribar a la última conclusión. Padrón y col. proponen otro punto de corte en 7,5%⁽¹⁴⁾ a diferencia del punto del 10% original mayoritariamente aceptado^(1,15). En nuestra serie pudimos dividir a los pacientes según las nuevas categorías en tres grupos bien definidos con sobrevidas de 53,7 meses, 24,9 meses y 9 meses (Figura 1A), y el 25% de los pacientes evolucionó a LMA a los

92,7 meses, 25,7 meses y 6,4 meses (Figura 1B), respectivamente.

Además de la validación de la nueva propuesta de la OMS 2016, las restantes variables analizadas fueron estadísticamente significativas con respecto a la supervivencia global y a la evolución a LMA en nuestra serie (Tabla 2). Además, también pudimos validar los diferentes sistemas de predicción de riesgo uti-

lizados en la práctica clínica para los pacientes con LMMC, ya que el IPSS y el IPSS-R fueron originalmente desarrollados excluyendo las variantes proliferativas (Tabla 3; Figura 2).

La LMMC se caracteriza por una monocitosis no reactiva usualmente acompañada de anemia y/o plaquetopenia y, alrededor del 30% de los pacientes presentan cariotipo alterado al diagnóstico.

Tabla 1. Características de la población

Variable	Mediana (rango)	N (%)
Edad		
>60 años	72 (15-95)	234 (83%)
Género		
Masculino		189 (68,2)
Femenino		88 (31,7)
Subtipo de OMS 2016		
LMMC-0		140 (52,6)
LMMC-1		65 (24,4)
LMMC-2		61 (22,9)
Hemoglobina		
<10 g/dL	10,2 (3,3-17,3)	151 (54,7)
≥10 g/dL		125 (45,2)
M<9-F<8 g/dL#		71 (25,7)
M≥9-F≥8 g/dL		205 (74,3)
Recuento de leucocitos		
<13 x 10 ⁹ /L (LMMC-MD)	10400	164 (59,4)
≥13 x 10 ⁹ /L (LMMC-MP)	(2100-366000)	112 (40,5)
Plaquetas		
<100 x10 ⁹ /L	90500	150 (54,7)
≥100 x 10 ⁹ /L	(1500-895000)	124 (45,2)
Nivel LDH		
Elevada		130 (54,1)
Normal		110 (45,8)
Nivel ferritina		
≤500 mg/dL	502 (8-5000)	73 (65,7)
>500 mg/dL		38 (34,2)
Dependencia transfusional		
No		111 (59)
Sí		77 (41)
Riesgo citogenético *		
Bajo		175 (76,4)
Intermedio		18 (7,8)
Alto		36 (15,7)

LMMC-MD: subtipo mielodisplásico según el grupo Franco-Americano-Británico (FAB); LMMC-MP: subtipo FAB mieloproliferativo; * Riesgo citogenético específico para LMMC(11); # límites de hemoglobina de acuerdo al género M: masculino, F: femenino; LDH: lactato deshidrogenasa; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Tabla 2. Sobrevida y evolución a LMA según las diferentes variables clínicas

		SG# (50%, meses)	HR* (IC95%)	Valor p#	Evolución a LMA# (25%, meses)	HR* (IC95%)	Valor p#
FAB	LMMC- SMD LMMC-SMP	49,2 16,8	<i>Ref.</i> 2,23 (1,61-3,06)	<0,0001	46,22 15,07	<i>Ref.</i> 2,36 (1,71-3,26)	0,05
OMS 2016	LMMC-0 LMMC-1 LMMC-2	53,72 24,97 9,08	<i>Ref.</i> 1,9 (1,25-2,89) 4,25 (2,87-6,29)	<0,0001	92,73 25,76 6,48	<i>Ref.</i> 1,62 (0,75-3,49) 8,93 (4,85-16,46)	<0,0001
Hb	>10gr/dL <10gr/dL	52,43 14,21	<i>Ref.</i> 2,58 (1,86-3,58)	<0,0001	92,0 10,1	<i>Ref.</i> 3,91 (2,27-6,93)	<0,0001
Hb y género	M≥9-F≥8g/dL M<9-F<8 g/dL	41,10 10,63	<i>Ref.</i> 2,94 (2,04-4,23)	<0,0001	66,28 8,39	<i>Ref.</i> 3,42 (1,96-5,96)	<0,0001
Transfusiones	NO SI	60,13 20,63	<i>Ref.</i> 2,29 (1,50-3,48)	<0,0001	NA 75,92	<i>Ref.</i> 3,40 (1,60-7,14)	<0,0001
Plaquetas	≥100 x10 ⁹ /L <100-50 x10 ⁹ /L <50.000 x10 ⁹ /L	47,80 24,97 15,53	<i>Ref.</i> 1,37 (0,97-2,00) 1,89 (1,26-2,81)	0,006	NA 19,80 11,58	<i>Ref.</i> 2,29 (1,16-4,52) 3,94 (2,04-7,61)	0,0001
LDH	Normal Alta	42,37 24,74	<i>Ref.</i> 1,79 (1,21-2,43)	0,002	92,7 12,0	<i>Ref.</i> 2,85 (1,60-5,06)	<0,0001
Ferritina	< 500 mg/dL ≥ 500 mg/dL	60,13 15,72	<i>Ref.</i> 4,03 (1,67-9,70)	<0,0001	92,7 10,5	<i>Ref.</i> 3,08 (1,25-7,60)	0,01
Blastos MO según IPSS-R	0 a 2% >2 a <5% 5 a 10% >10%	49,70 41,71 20,07 8,75	<i>Ref.</i> 1,95 (0,75-5,07) 3,96 (1,98-7,93) 9,66 (4,54-20,55)	<0,0001	92,73 NA 15,33 6,48	<i>Ref.</i> 1,85 (0,72-4,73) 3,55 (1,79-7,04) 9,71 (4,49-20,98)	<0,0001
Cariotipo según IPSS-R	Muy Bueno/ Bueno/Inter Malo /M Malo	42,37 17,57	<i>Ref.</i> 3,03 (1,75-5,24)	0,0001	34,67 13,95	<i>Ref.</i> 2,47 (1,27-5,94)	0,007

LMMC-MD: subtipo FAB mielodisplásica; LMMC-MP: subtipo FAB mieloproliferativa, Hb: hemoglobina; NA: no alcanzada; HR: cociente de riesgos instantáneos; IC: intervalo de confianza; IPSS-R: sistema de pronóstico internacional revisado; MO: médula ósea; LDH: lactato deshidrogenasa; Inter: intermedio; ref: referencia; SG: sobrevida global; LMA: leucemia mieloide aguda

#: Kaplan-Meier y rangos logarítmicos según Mantel-Cox; *: regresión de Cox- método entrada)

Figura 1. Curvas según Kaplan-Meier de acuerdo a la propuesta de la OMS 2016 para la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) en a) sobrevida, b) sobrevida libre de evolución a LMA.

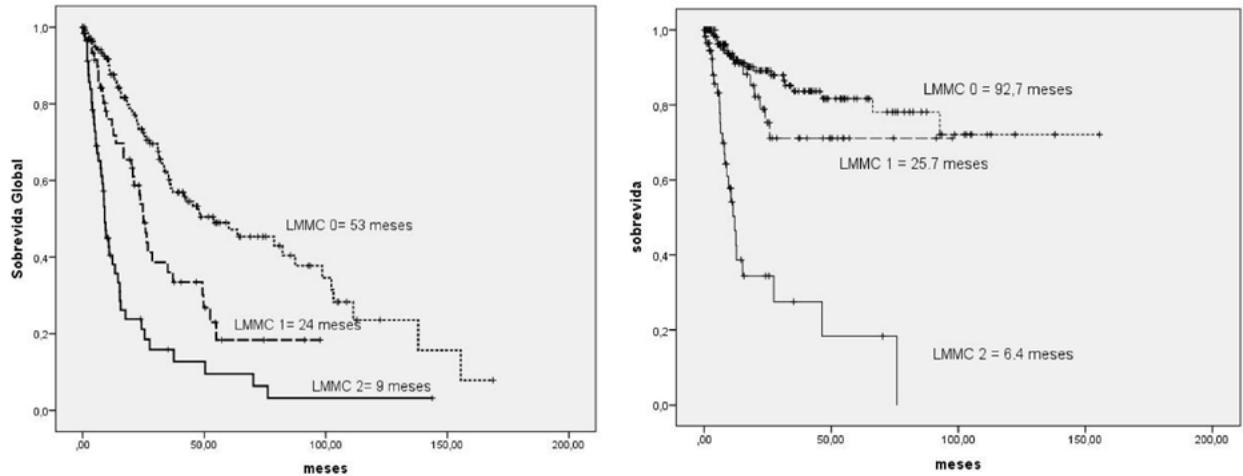


Tabla 3. Sobrevida y evolución a LMA según los distintos de sistemas de predicción de riesgo

		SG# (50%, meses)	Valor p#	Evolución a LMA# (meses, 25%)	Valor p#
Grupos de riesgo según IPSS	Bajo	78,7	<i><0,0001</i>	NA	<i><0,0001</i>
	Intermedio-1	28,5		25,7	
	Intermedio-2	10,8		7,7	
	Alto	4,6		3,1	
Grupos de riesgo según IPSS-R	Muy bajo	98,5	<i><0,0001</i>	NA	<i><0,0001</i>
	Bajo	27,1		46,2	
	Intermedio	27,5		19,8	
	Alto	13,7		9,6	
	Muy alto	9,0		3,2	
Grupos de riesgo según CPSS (dependencia transfusional)	Bajo	98,5	<i>0,0001</i>	NA	<i>0,0001</i>
	Intermedio-1	33,4		92,7	
	Intermedio-2	14,5		10,5	
	Alto	13,9		3,2	
Grupos de riesgo según CPSS (Hb 10 g/dL)	Bajo	98,5	<i>0,0001</i>	NA	<i>0,0001</i>
	Intermedio-1	35,0		26,2	
	Intermedio-2	22,0		12,4	
	Alto	13,9		7,1	
Grupos de riesgo según CPSS (Hb de acuerdo al género&)	Bajo	98,5	<i>0,0001</i>	NA	<i>0,0001</i>
	Intermedio-1	28,5		25,7	
	Intermedio-2	14,5		11,9	
	Alto			3,2	

Figura 2. Sistemas de predicción de riesgo para: a) sobrevida global; b) evolución a leucemia mieloide. Los cocientes de riesgos instantáneos (HR) y los respectivos intervalos de confianza (IC95%) se muestran en escala log5 (regresión de Cox, método entrada). Ref.: referencia.

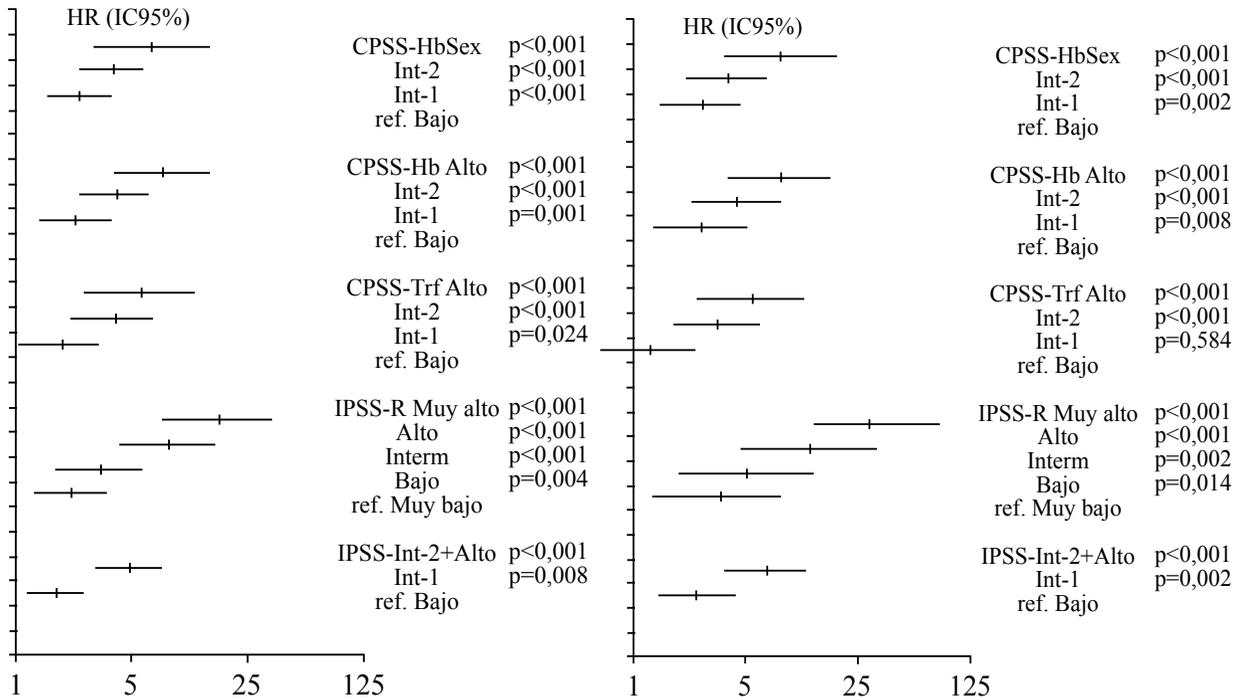


Figura 3. Curvas según Kaplan-Meier de acuerdo al CPSS-Hb 10g/dL en a) sobrevida, b) sobrevida libre de evolución a LMA

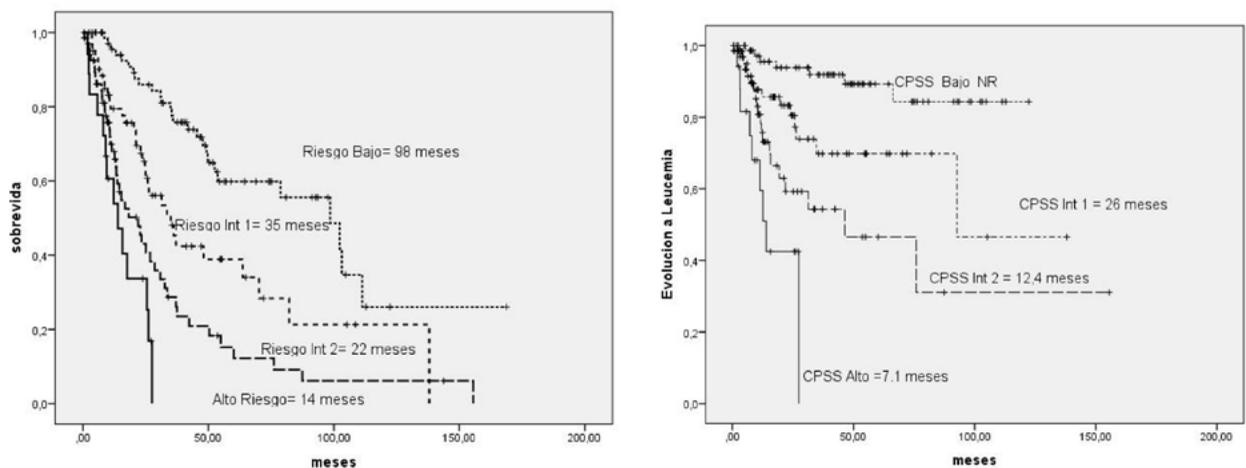
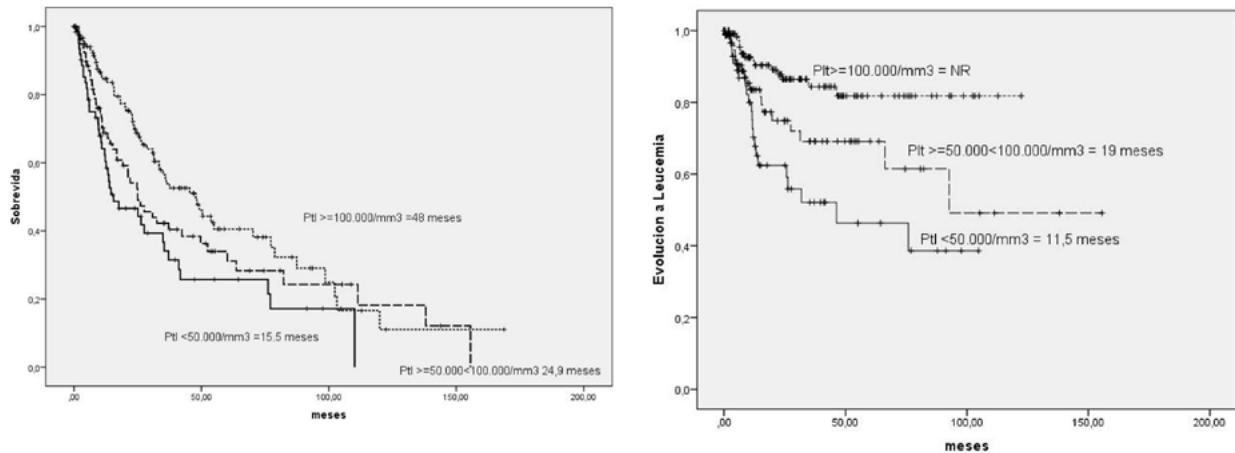


Figura 4. Curvas según Kaplan-Meier de acuerdo al recuento de plaquetas según los puntos de corte del IPSS-R para a) supervivencia, b) supervivencia libre de evolución a LMA



La severidad de la anemia ha sido evaluada en diversas series incluyendo diferentes puntos de corte, los cuales varían entre 8 a 12 g/dL o valores ajustados al sexo^(11,16-19). En cuanto al estudio citogenético, el grupo español desarrolló una clasificación propia para este subtipo morfológico⁽¹¹⁾ que ha sido discutida recientemente proponiendo re-localizar a la trisomía 8 como de riesgo intermedio⁽²⁰⁾.

Los factores mencionados influyen en el pronóstico de los pacientes, al igual que la característica mielodisplásica o mieloproliferativa, y fueron incluidos en las diferentes versiones del CPSS original⁽⁸⁾. El CPSS-Hb demostró ser el sistema con más fuerza estadística en nuestra serie, tanto para evaluar la supervivencia global (HR 1,856) como para la evolución a leucemia aguda (HR 2,275). Posteriormente se incluyó en el modelo multivariado la propuesta de la OMS 2016 y las restantes variables no contempladas. Se pudo confirmar que esta clasificación mostró un valor aditivo para predecir la supervivencia (HR 1,420) y la evolución a la LMA (HR 1,964) en comparación con la variante CPSS-Hb (HR 1,741 y 1,890, respectivamente). Y, aunque el recuento de plaquetas es un parámetro importante en la evolución clínica de estos pacientes^(18,16,21), no fue reconocido en la construcción del CPSS, nuestros datos indican que sería relevante para predecir el riesgo de evolución leucémica (HR 2,929).

El desafío es encontrar herramientas pronósticas adecuadas para establecer pautas de tratamiento con-

creto en esta patología heterogénea con dificultades en la identificación morfológica y la cuantificación de blastos/promonocitos. El compromiso potencial de la reproducibilidad es continuo y conlleva al desarrollo de modelos en los cuales se incluye información molecular⁽²¹⁻³³⁾. Entre ellos, el candidato con mayor fuerza es el *ASXL1*⁽²¹⁾. El modelo pronóstico molecular de la Clínica Mayo incorpora este parámetro⁽²⁵⁾ y los hallazgos del Padrón y col. le adicionan las mutaciones en *CBL*⁽²⁶⁾. Por su parte, el Grupo Español ha modificado recientemente el CPSS (CPSS MOL) incluyendo una serie de genes como *ASXL1*, *NRAS*, *RUNX1* y *SETBP1*⁽²⁷⁾. En relación al *SRSF2*, gen frecuentemente alterado en LMMC, en un meta-análisis realizado por Jafari y col. no demostró tener ninguna implicancia pronóstica en estos pacientes⁽²⁸⁾. La presencia y combinaciones de genes también se evaluaron en respuesta a los agentes hipometilantes. Según estudios publicados por Duchmann y col, tener *TET2* mutado y *ASXL1* nativo conferiría buen pronóstico con mejor respuesta al tratamiento⁽²⁹⁾. Sin embargo, según Meldi y col., la respuesta a decitabina estaría relacionada a regiones diferencialmente metiladas localizadas en regiones regulatorias⁽³⁰⁾. Si bien la detección de estas mutaciones es lo que hoy forma parte de la mayoría de las publicaciones⁽²¹⁻³³⁾, estos métodos no están estandarizados, ni validados en grandes series, ni al alcance de la mayoría de los pacientes, sobre todo en nuestro medio.

Encontrar parámetros clínicos, accesibles en la práctica cotidiana, es de suma importancia para valorar el pronóstico y las necesidades terapéuticas de los pacientes con LMMC. Por lo tanto, creemos que la valoración de los blastos según OMS 2016 puede ser de suma utilidad para sumar precisión a una herramienta tan utilizada como el CPSS, sobre todo el que utiliza como punto de corte la Hb 10 g/dL, y que el recuento de plaquetas puede colaborar en la predicción del riesgo de progresión a LMA.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los miembros del Grupo de SMD de la Sociedad Argentina de Hematología por compartir los datos del Registro de SMD para el presente trabajo. Si bien los autores no reciben un subsidio específico para la realización del mismo, resultados parciales han sido obtenidos gracias a la participación en Subsidios de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (PID 0044 y PICT 0480) y del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (PIP0056).

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declara que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R y col. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127:2391-2406.
- Itzykson R, Duchmann M, Lucas N, Solary E. CMML: Clinical and molecular aspects. *Int J Hematol*. 2017; 105:711-719.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT y col. Proposals for the classification of the acute leukemias. *Br J Haematol*. 1976; 33:451-458.
- Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002; 100:2292-2302.
- Schuler E, Schroeder M, Neukirchen J y col. Refined medullary blast and white blood cell count based classification of chronic myelomonocytic leukemias. *Leuk Res*. 2014; 38:1413-1419.
- Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia. Guías españolas para el diagnóstico y tratamiento de los SMD y la LMMC. 2013:15-20.
- Alfonso A, Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Current management of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2017;29:79-87.
- Such E, Germing U, Malcovati L y col. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2013;121:3005-3015.
- Benton CB, Nazha A, Pemmaraju N, Garcia-Manero G. Chronic myelomonocytic leukemia: Forefront of the field in 2015. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Aug;95(2):222-42.
- Alfonso G, Arbelvide J, Basquiera AL y col. Guía de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología Edición 2017. Tomo 1 y 2. Capítulo: "Síndromes Mielodisplásicos y Síndromes de Superposición Neoplasias Mieloproliferativas/ Síndromes Mielodisplásicos". pp611-638. ISBN 978-987-46625-0-7. Sociedad Argentina de Hematología, Estudio Sigma SRL, Buenos Aires, 2017.
- Such E, Cervera J, Costa D y col. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*. 2011; 96:375-383.
- Voso MT, Fenu S, Latagliata R y col. 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. *J Clin Oncol*. 2013; 31:2671-2677.
- Loghavi S, Sui D, Wei P y col. Validation of the 2017 revision of the WHO chronic myelomonocytic leukemia categories. *Blood Adv*. 2018;2:1807-1816.
- Padron E, Garcia-Manero G, Patnaik MM y col. An international data set for CMML validates prognostic scoring systems and demonstrates a need for novel prognostication strategies. *Blood Cancer J*. 2015; 5:e333.

15. Onida F. Models of Prognostication in Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017; 12:513-521.
16. Catalano L, Improta S, De Laurentiis M y col. Prognosis of chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica.* 1996; 81:324-329.
17. Itzykson R, Kosmider O y col. Prognostic score including gene mutations in chronic Myelomonocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2013; 31:2428-2436.
18. Calvo X, Nomdedeub M, Santacruz R y col. Comparison of three prognostic scoring systems in a series of 146 cases of chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Res.* 2015; 39:1146-1153.
19. Onida F, Kantarjian H, Smith TL y col. Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients. *Blood.* 2002; 99:840-849.
20. Tang G, Zhang L, Fu B y col. Cytogenetic Risk Stratification of 417 Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia from a Single Institution. *Am J Hematol.* 2014; 89:813-818.
21. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A y col. Prognostic score including gene mutations in chronic Myelomonocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2013; 31:2428-2436.
22. Patnaik MM, Tefferi A, Lanier WL, Jopke TL, Sankey KD, Smith NM. Chronic Myelomonocytic Leukemia: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clin Proc.* 2016; 91:259-272.
23. Santini V, Allione B, Zini G y col. A phase II, multi-centre trial of decitabine in higher-risk chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia.* 2018; 32:413-418.
24. Nazha A, Patnaik MM. Making Sense of Prognostic Models in Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018 Oct;13(5):341-347.
25. Patnaik MM, Padron E, Laborde RR y col. Mayo prognostic model for WHO-defined chronic myelomonocytic leukemia: ASXL1 and spliceosome component mutations and outcomes. *Leukemia.* 2013; 27:1504-1510.
26. Padron E. Surveying the landscape of MDS/MPN research: overlap among the overlap syndromes? *ASH Educ Progr B.* 2015:349-354.
27. Elena C, Gall A, Such E y col. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2016 Sep 8;128(10):1408-17.
28. Arbab Jafari P, Ayatollahi H, Sadeghi R, Sheikhi M, Asghari A. Prognostic significance of SRSF2 mutations in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia: a meta-analysis. *Hematology.* 2018;10: 778-784.
29. Duchmann M, Yalniz FF, Sanna A y col. Prognostic Role of Gene Mutations in Chronic Myelomonocytic Leukemia Patients Treated With Hypomethylating Agents. *EBioMedicine.* 2018; 31:174-181.
30. Meldi K, Qin T, Buchi F y col. Specific molecular signatures predict decitabine response in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Invest.* 2015;125:1857-1872.
31. National Comprehensive Cancer Network - NCCN Guidelines. Myelodysplastic Syndromes. 2018:86. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf.
32. Patel BJ, Przychodzen B, Thota S y col. Genomic determinants of chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia.* 2017;31:2815-2823.
33. Solary E, Itzykson R. How I treat chronic myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2017;130:126-133.