

Situación actual de los SMD de alto riesgo en Latinoamérica

Current situation of high-risk MDS in Latin America

Grille, Sofía¹; Belli, Carolina²; Crisp, Renée³; Iastrebner, Marcelo⁴

¹ *Cátedra de Hematología, Hospital de Clínicas, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay*

² *Laboratorio de Genética Hematológica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET)/ Academia Nacional de Medicina, Ciudad de Buenos Aires, Argentina*

³ *Servicio de Hematología, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, El Palomar, Argentina.*

⁴ *Servicio de Hematología, Sanatorio Sagrado Corazón, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.*

**En representación del Grupo Latinoamericano de Mielodisplasia (GLAM).*

sofiagrille@gmail.com



SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD) DE ALTO RIESGO

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 72-76
Noviembre 2022

Palabras claves: síndromes mielodisplásicos.
Alto riesgo,
Latinoamérica.

Keywords: myelodysplastic syndrome,
high risk,
Latin America.

Latinoamérica (LATAM) está conformada por 20 países con una población estimada de 660.269 millones de habitantes en 2022. Por su extensión, de más de veinte millones de kilómetros cuadrados, presenta una gran diversidad geográfica, económica y de acceso a los sistemas de salud.

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) representan una de las neoplasias hematológicas más frecuentes en personas de edad avanzada. Constituyen un grupo heterogéneo de hemopatías clonales caracterizadas por hematopoyesis ineficaz, displasia medular con citopenias en sangre periféricas y riesgo variable de progresión a Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM)¹. La incidencia es de 75/100.000 en mayores de 65 años, constituyendo la hemopatía maligna más frecuente en este grupo etario. La edad media de presentación es de 70 años².

La gran heterogeneidad en cuanto a la evolución clínica de los SMD hace que desde los inicios haya tenido especial importancia poder estratificar a los pacientes en grupos pronósticos. En los años 80 se propusieron diferentes sistemas de predicción de riesgo^{3,4}. Sin embargo, la aceptación de los mismos no fue buena dado la variabilidad entre los parámetros incluidos, así como el pequeño tamaño de las muestras tomadas en cuenta para su elaboración. En 1997 se publicó el *International Prognostic Scoring System (IPSS)*⁵ el cual ha sido el sistema de puntuación de riesgo más ampliamente utilizado. Posteriormente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2007 propone un nuevo sistema para los SMD que incluye la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, el WPSS⁶. Si bien comparte la variable de la citogenética (usando los mismos grupos

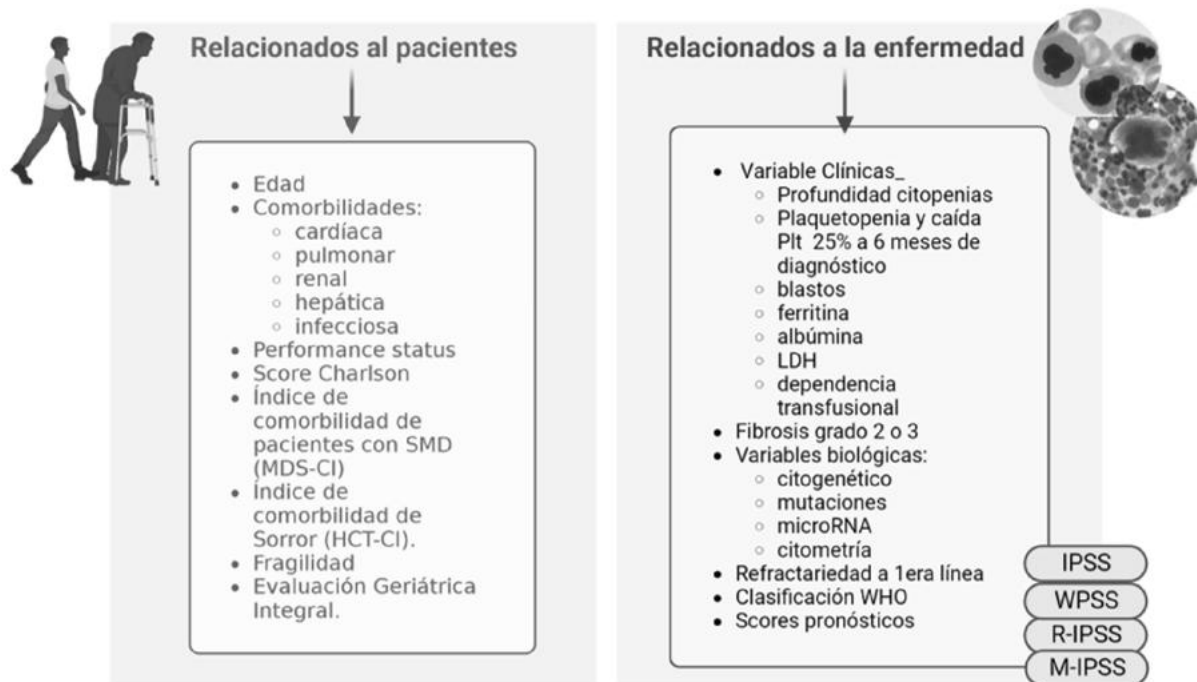
del IPSS), tiene como singularidad, que incluye la dependencia transfusional y que es un sistema dinámico⁶. En el 2012, se revisó el IPSS analizando para ello una cohorte superior a los 7000 pacientes con SMD *de novo* provenientes de los registros de 11 países participantes y se establece el IPSS-Revisado (R-IPSS)⁷. Este sistema fue posteriormente validado externamente y mostró además tener valor pronóstico incluso en pacientes bajo tratamiento activo incluyendo a los agentes hipometilantes⁸. Actualmente, debido al impacto que tienen las variantes génicas en los SMD se ha propuesto incorporar las mismas en los sistemas de predicción. Se conoce que más del 85% de pacientes con SMD presentan variantes somáticas⁹⁻¹². El número de mutaciones tiene un valor pronóstico independiente y el riesgo de transformación a leucemia se incrementa de manera proporcional¹⁰. Numerosos estudios coinciden en señalar el efecto adverso de la presencia de mutaciones de los genes *TP53*, *EZH2*, *ETV6*, *RUNX1*, *ASXL1* y *SRSF2*⁹⁻¹². Las mutaciones en *TP53* confieren un pronóstico desfavorable de forma independiente, incluso en pacientes con cariotipo complejo¹³. Por el contrario, la presencia de mutaciones en *SF3B1* han sido asociadas a las formas de SMD con sideroblastos en anillo y confiere un pronóstico favorable en ausencia de exceso de blastos. Recientemente, se ha

publicado un nuevo sistema de predicción de riesgo que incluye estas y otras alteraciones moleculares denominado IPSS-molecular (M-IPSS)¹⁴.

Además de las variables incluidas en los sistemas de predicción existen otros factores relacionados al paciente y a la enfermedad (biología). Dentro de ellos se destacan: la edad y las comorbilidades asociadas o la plaquetopenia severa, el nivel de ferritina, albúmina, LDH, fibrosis medular, entre otros (Figura 1).

En los últimos años ha habido avances en el diagnóstico y tratamiento de los SMD que han determinado un cambio en el manejo clínico. El mismo se debe adaptar cuidadosamente a las necesidades del paciente y a las características de su enfermedad, considerando detenidamente los múltiples aspectos biológicos y los propios del paciente. El pronóstico en SMD de alto riesgo continúa siendo desfavorable, por lo que el tratamiento debe iniciarse precozmente. El objetivo del tratamiento debe ir dirigido a tratar de modificar la historia natural de la enfermedad, prolongando la supervivencia, reducir el riesgo de evolucionar a LAM y mejorar la supervivencia. Inicialmente se debe evaluar la elegibilidad para realizar un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (allo-TPH), siendo éste el único tratamiento potencialmente curativo. La piedra angular actual

Figura 1. Factores pronósticos más importantes en SMD.



del tratamiento son los agentes hipometilantes (Azacitidina o Decitabina) asociados a tratamiento de sostén. Otra opción es realizar tratamiento con quimioterapia intensiva tipo LAM para un subgrupo muy seleccionados de pacientes. Nuevos tratamientos están siendo evaluados como el venetoclax, magrolimab, APR-246, pevonedistat, inhibidores de IDH1 y 2, inhibidores de los puntos de control inmune (Nivolumab o Ipilimumab, Pembrolizumab, Sabatolimab) y otras moléculas.

Desde el año 2008 se han agrupado distintos profesionales de LATAM con interés en los SMD. Este grupo ha ido creciendo y en el año 2015 se consolidó creándose el Grupo Latinoamericano de Mielodisplasia (GLAM) que actualmente integran 17 países de LATAM. Los objetivos del grupo incluyen educación, investigación y brindar información a pacientes y familiares. La misión del GLAM es conocer la realidad de esta patología en la región y trabajar para mejorarla, obrando como potenciador de las actividades de cada país. Es por esto que el GLAM ha llevado adelante una serie de encuestas en los años 2016, 2019 y 2021 con objetivo de relevar la experiencia profesional, ámbito de atención y accesos a las herramientas diagnóstico-terapéuticas con las que cuentan los hematólogos de LATAM^{15,16}. Esta encuesta ha sido liderada por los Dres. Carolina Belli, René Crisp, Marcelo Iastrebner y otros colegas del grupo. De este relevamiento se destaca la heterogeneidad que existe en término de acceso a herramientas diagnósticas y terapéuticas entre los diferentes sectores y países de LATAM. Con respecto a las herramientas claves para definir un SMD de alto riesgo, en 2021 se observó que en la mayoría de los países se dispone de la posibilidad de realizar estudios citogenéticos, sin embargo, la frecuencia es más baja en algunos países, como por ejemplo Bolivia, El Salvador, Honduras, Paraguay, República Dominicana. La disponibilidad de FISH es menor que el estudio citogenético, siendo más elevada en algunos países como Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, México, Uruguay, Puerto Rico, entre otros existe (mayor al 80%), mientras que en otros es muy escasa. En algunos países un elevado número de pacientes no acceden a realizarse los estudios, probablemente en relación a los costos. Con respecto a la disponibilidad de estudios moleculares con paneles de secuenciación masiva (NGS) se observa un incremento entre los años 2019 y 2021 del 16.5% al 41.4%.

Estos estudios pueden realizarse en el propio país o, en algunos, requieren derivarlo al exterior. De acuerdo a un relevamiento realizado en 2022, se dispone de la tecnología en Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Ecuador, Guatemala, México, Panamá, Perú, Uruguay y Venezuela. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que acceden al estudio es bajo.

Con respecto al acceso a herramientas terapéuticas para pacientes de alto riesgo, la encuesta realizada en 2021 muestra que la mayoría de los países acceden al tratamiento con Azacitidina, sin embargo, sólo algunos a la Decitabina. Aunque no todos los encuestados disponen del allo-TPH en su país, al menos, una proporción de hematólogos de la mayoría de los países pueden indicarlo, incluyendo Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, Cuba, Chile, Ecuador, Jamaica, México, Panamá, Perú, Puerto Rico, Uruguay y Venezuela.

Dada la escasa información sobre el uso de agentes hipometilantes en nuestra región, nuestro grupo ha realizado un estudio retrospectivo provenientes de Argentina, Brasil, Ecuador, Venezuela, República Dominicana, México, Colombia y Uruguay recabando información de más de 340 pacientes tratados entre Enero 2007 y Diciembre 2016. En el subanálisis de 221 pacientes con SMD y LMMC de alto riesgo, 81% recibieron azacitidina y 19% decitabina. La mediana de sobrevida desde el diagnóstico y desde el inicio de tratamiento fue de 18 y 13 meses, 55% evolucionaron a LAM y 71% fallecieron por causas relacionadas a SMD¹⁷. Adicionalmente, Lazzarino C et al. en la cohorte de 215 pacientes con SMD de novo, excluyendo LMMC, SMD secundarias y LAM, observaron que la presencia de un recuento plaquetario $\leq 30\,000/\mu\text{L}$ es un factor adverso independiente determinando una menor tasa de respuesta y sobrevida en estos pacientes bajo tratamiento¹⁸.

Con respecto a la experiencia en allo-TPH en LATAM, Barroso et al. publicaron un trabajo cuyo objetivo era conocer el rol de la terapia puente previa al allo-TPH. Se incluyeron 258 pacientes de 17 centros de trasplante de Latinoamérica de centros provenientes de Brazil y Uruguay que tenían diagnóstico de SMD y se realizaron un allo-TPH entre 1988 y 2019. En este trabajo se observó que no había diferencias significativas en términos de sobrevida global entre los pacientes que recibieron tratamiento previo al allo-TPH y los que no (72.03% versus 62.49%; $P < 0.52$)¹⁹.

El GLAM ha tenido dentro de sus principales proyectos, promover la realización de un registro Latino-Americano de SMD con el objetivo de obtener datos epidemiológicos de la enfermedad en Latinoamérica (LA). La generación de registros prospectivos de la “vida real” ha ido ganando importancia ya que es la forma de conocer el estado de situación de la patología en nuestra región y comparar nuestros datos con las características de la enfermedad en otras regiones. Algunos países han comenzado a registrar sus datos en forma individual hace unos años, como por ejemplo Argentina, Perú, algunos centros de Brasil, entre otros. Sin embargo, no existía uno abierto a toda la región. El registro del Grupo Latinoamericano de Mielodisplasia (Re-GLAM) comenzó a funcionar en 2022 y desde abril a Julio se incluyeron 231 pacientes de Argentina, Brasil, Colombia, México y Uruguay. La edad media de estos pacientes fue de 62.8 ± 16.9 años y la relación hombre/mujer fue de 1.1:1. Ochenta y seis pacientes (42,1%) correspondían a SMD de alto riesgo. Las características de la población de alto riesgo se muestran en la tabla 1. Sesenta y nueve (80.2%) pacientes fueron tratados con agentes hipometilantes (azacitidina=65 y Decitabina=4), 4 (4.6%) recibieron quimioterapia, 8 (9.3%) tratamientos basados en Venetoclax y 15 (17.4%) recibieron un allo-TPH. La mediana de supervivencia global fue de 1.5 (1.2-2.0) años, 46 (53.4%) pacientes progresaron a LAM.

Conclusiones

Actualmente para identificar correctamente al subgrupo de pacientes de SMD que tiene un peor pronóstico y, por tanto, de alto riesgo es recomendable complementar los estudios clásicos, como el porcentaje de blastos en médula ósea, los valores hematimétricos y el cariotipo con herramientas moleculares como la evaluación de paneles de genes mediante NGS. El acceso a estas herramientas diagnósticas en LATAM es muy heterogénea, coexistiendo sectores con elevada disponibilidad y otros con ninguno o muy bajo acceso. Dentro de la accesibilidad a los tratamientos, la mayoría de los hematólogos tienen acceso a agentes hipometilantes (estándar de tratamiento), pero el acceso al allo-TPH es también heterogéneo. El contar con un registro propio de nuestra región (Re-GLAM) permitirá conocer nuestros resultados clínicos en la vida real. Nos permitirá diseñar estrategias colaborativas de investigación y educación para lograr el acceso a las herramientas diagnóstico-terapéuticas y progresar en el manejo de los SMD.

Agradecimientos: A todos nuestros colegas miembros del GLAM que han trabajado en el crecimiento del grupo, difusión de las encuestas y en trabajos de investigación. A colegas de LATAM que participan en la Comisión Directiva, en los diversos Comités incluyendo Docencia, Medios, Registro y en el Re-GLAM aportando los datos de sus pacientes.

Tabla 1. Características pacientes Alto riesgo. IPSS-R \geq 3.5. n=86

Edad (media \pm DS), años	60.4 \pm 16.3
Mujeres (n (%))	37 (43.5)
Índice Charlson (mediana (IQR))	2.5 (1-4)
Hb (media \pm DS)	7.5 (1.6)
Leucocitosis (media \pm DS)	4.7 (7.0)
Plaquetas (media \pm DS)	66.9 (101)
Número de citopenias (mediana (IQR))	3 (2-3)
Ferritina>1000mcg/l (%)	27 (39.7)
Blastos médula ósea (media \pm DS)	5.9 \pm 5.0
Fibrosis medular >grado 1 (%)	15 (27.8%)
Sobrevivencia global (media (IQR)), años	1.5 (1.2-2.0)

DS: desvío standard; IQR: rango intercuartil

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Arber, D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127, 2391–2405 (2016).
2. Pulte, D., Jansen, L. & Brenner, H. Incidence and survival estimates for patients with myelodysplastic syndrome in the early 21st century: no evidence of improvement over time. *Leuk. Lymphoma* 63, 1964–1969 (2022).
3. Mufti, G. J., Stevens, J. R., Oscier, D. G., Hamblin, T. J. & Machin, D. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. *Br. J. Haematol.* 59, 425–433 (1985).
4. Varela, B. L., Chuang, C., Woll, J. E. & Bennett, J. M. Modifications in the classification of primary myelodysplastic syndromes: the addition of a scoring system. *Hematol. Oncol.* 3, 55–63 (1985).
5. Greenberg, P. et al. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 89, 2079–2088 (1997).
6. Malcovati, L. et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 25, 3503–3510 (2007).
7. Greenberg, P. L. et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 120, 2454–2465 (2012).
8. Belli, C. B. et al. Myelodysplastic syndromes in South America: A multinational study of 1080 patients. *Am. J. Hematol.* 90, 851–858 (2015).
9. Bejar, R. et al. Clinical Effect of Point Mutations in Myelodysplastic Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 364, 2496–2506 (2011).
10. Papaemmanuil, E. et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 122, 3616–3627 (2013).
11. Haferlach, T. et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 28, 241–247 (2014).
12. Nazha, A. & Bejar, R. Molecular Data and the IPSS-R: How Mutational Burden Can Affect Prognostication in MDS. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 12, 461–467 (2017).
13. Bernard, E. et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Nat. Med.* 26, 1549–1556 (2020).
14. Michael E. Williams, M. S. A Refined Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes: The IPSS-M. *NEJM J. Watch* 2022, (2022).
15. Crisp, R. et al. Access to Diagnostic and Therapeutic Tools for Myelodysplastic Syndromes in General Practice: Survey Among South-American Hematologists. *Leuk. Res.* 55, S85–S86 (2017).
16. Crisp, Renée; Vidal-Senmache, Gabriela; Navarro Cabrera, Juan; Huaman-Garaicoa, Fuad; Maldonado, Bella; Undurraga Sutton, Maria Soledad; Valladares, Ximena; Reyes, Jheremy, Abello, Virginia; Pimentel, Mayra; Ayala, Apolina; Grille, Sofia; Guillermo, Cecilia, C. Access to diagnostic and therapeutic tools for Myelodysplastic Syndromes in general practice: survey among Latin-American hematologists. 23rd European Hematology Association (EHA) Congress. (2018).
17. Belli, C. et al. Higher Risk Patients Under Hypomethylating Agents – A Multicentric Experience from Latin America. *Leuk. Res.* S1, S59 (2017).
18. Lazzarino, C. et al. Severe thrombocytopenia as a predictor of survival and response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndromes: A Latin-American cohort of 212 patients. *Am. J. Hematol.* 95, E323–E326 (2020).
19. Duarte, F. B. et al. Impact of Treatment Prior to Allogeneic Transplantation of Hematopoietic Stem Cells in Patients with Myelodysplastic Syndrome: Results of the Latin American Bone Marrow Transplant Registry: Impact of Treatment Prior to Allogeneic HSCT in MDS. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 26, 1021–1024 (2020).



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.