

Avances en el tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos

Por desgracia, a pesar del gran esfuerzo que se está realizando para encontrar nuevas estrategias en los síndromes mielodisplásicos (SMD), pocas son las novedades en el tratamiento de esta entidad.

Tratamiento adaptado al riesgo

El tratamiento de los SMD está basado en la terapia adaptada al riesgo. En los pacientes de bajo riesgo, el tratamiento se plantea en el contexto de la dependencia transfusional. En los SMD con delección 5q (\pm otra alteración del cariotipo excluyendo las alteraciones del cromosoma 7) el tratamiento de elección sigue siendo la Lenalidomida (independencia transfusional a las 26 semanas en el 56% de los pacientes con la dosis de 10 mg)¹. En el caso de pacientes no 5q-, los tratamientos se basan en los estimuladores de colonias y el objetivo radica en la mejoría de la calidad de vida. Existen multitud de estudios con eritropoyetina (EPO) en pacientes con SMD, en estos trabajos la EPO ha demostrado claramente una mejoría de la calidad de vida y en algún estudio incluso mejorías en la supervivencia global². A pesar de que existe menos experiencia con los agonistas de la trombopoyetina, los estudios randomizados tanto con Romiplostin como con Eltrombopag demostraron mejoría del recuento plaquetar en pacientes de bajo riesgo con trombopenia severa, con muy buen perfil de seguridad^{3,4}.

En el contexto del SMD de alto riesgo, en la actualidad el único tratamiento curativo sigue siendo el trasplante alogénico. El estudio RICMAC randomizó a acondicionamiento mieloablativo vs tratamiento de intensidad reducida, sin encontrar diferencias ni en supervivencia libre de recaídas a dos años ni en supervivencia global⁵. Sin embargo, dada la edad media de diagnóstico de estos pacientes, la mayoría de pacientes con SMD de alto riesgo no son candidatos a trasplante. En estos pacientes, los hipometilantes (HMA) (azacitidina o decitabina) son las opciones terapéuticas⁶⁻¹³. Desafortunadamente, a pesar de que los HMA tienen un 70% de respuestas globales, al final los pacientes acaban cayendo y el pronóstico de estos pacientes es infausto, con supervivencia global de 4-6 meses tras la recaída.

En pacientes refractarios a HMA, una de las opciones es el cambio a otro HMA, sin embargo las respuestas globales son pocas y el pronóstico infausto (ORR=19%, OS=2-5 meses)¹⁴. Otra opción es cambiar a un esquema con dosis bajas de quimioterapia. Un trabajo con dosis bajas de Clofarabina + Citarabina, demostró ORR del 44% con una mediana de supervivencia de 10 meses¹⁵.

Nuevas estrategias en tratamiento de los SMD

- **Nuevas estrategias para mejorar la hematopoyesis ineficaz**

- Luspatercept (ACE-536): Luspatercept es un fármaco en investigación dirigido a la maduración eritroide. Su mecanismo de acción consiste en neutralizar ciertos ligandos de la superfamilia de TGF- β y así inhibir la señalización aberrante de Smad2/3 y mejorar la eritropoyesis tardía. El estudio Medalist presentado en ASH 2018, un ensayo clínico randomizado fase 3 que comparó Luspatercept vs Placebo en pacientes con SMD con sideroblastos en anillo, reportó un tasas de

independencia transfusional del 38% frente al 13% en la rama control con un buen perfil de seguridad¹⁶.

- Otros fármacos: En la actualidad existen otros fármacos, que incluyen otros fármacos moduladores del receptor TGF- β , fármacos que actúan como factores inducibles por la hipoxia (Roxadustat), que continúan en investigación.
- **Nuevos HMA:**
 - Guadecitabina (SGI-110): es un dinucleotido de decitabina y deoxyguanosina. El fase II que incluyó 56 pacientes con SMD de alto riesgo o LMA oligoblástica resistentes a AZA, reportó respuestas globales del 27% en refractarios primarios y 12% en los secundarios, con un perfil de seguridad similar a otros HMA¹⁷. El fase III comparando Guadecitabina vs tratamiento de elección en SMD y en Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) refractarios a HMA está actualmente en reclutamiento (NCT02907359).
 - HMA orales: uno de los grandes problemas que han surgido con los HMA orales es que son rápidamente eliminados en estómago e hígado por la citidina deaminasa (CDA). ASTX727 es una combinación de decitabina oral más E7727, un inhibidor de CDA. Los resultados preliminares del fase II que incluyó 50 pacientes, la mayoría de ellos en primera línea, mostraron respuestas globales en el 62% de los pacientes (8 RC, 15 mRC y 9 HI). Hay un fase III pendiente de inicio del reclutamiento (NCT02103478).
- **Moduladores de checkpoint:** algunos trabajos han demostrado la expresión aberrante de PD-L1, PD-L2, PD-1 o CTLA4 en progenitores y linfocitos T de médula ósea de pacientes con SMD y LMA, sobretodo en pacientes expuestos a HMA, por lo que numerosos moduladores de checkpoint se están probando en estos pacientes.
 - Pembrolizumab (antiPD-1): el fase 1 (NCT01953692) en pacientes con SMD refractarios a HMA (n=28) demostró 4% de ORR, con una supervivencia a 2 años del 57%, considerablemente superior a lo esperable en estos pacientes¹⁸.
 - Fase II con Nivolumab (antiPD-1) +/- Ipilimumab (anti-CTLA4) en pacientes con SMD refractarios a HMA (NCT02530463). Ipilimumab en monoterapia (n=16) demostró 30% de ORR (1 CR, 2 CRs, 2 HI), pero Nivolumab en monoterapia (n=15) no mostró ninguna respuesta y la cohorte fue cerrada.
- **Inhibidores del toll-like receptor (LR):** alteraciones en la señalización de la inmunidad innata como la sobreexpresión de TLR2 son comunes en los SMD, sobretodo en pacientes expuestos a HMA, y llevan a la activación de la vía de NF- κ B y a la expresión de múltiples citoquinas que pueden llevar a la inhibición de la hematopoyesis.
 - OPN-305 es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-TLR2 que está siendo evaluado en pacientes con SMD. Los resultados preliminares del fase I/II (NCT02363491) mostraban ORR de 53% con 20% de CR (n=21)¹⁹.
 - Bortezomib: un estudio piloto incluyó 15 pacientes con SMD de bajo riesgo previamente tratados con evidencia de activación de la vía de NF- κ B (presencia de p65 en al menos 5% de las células en MO)(NCT01891968)²⁰. El estudio concluía que Bortezomib es seguro y bien tolerado en estos pacientes y 20% de ellos tuvieron una mejoría hematológica.
- **Inhibidores de IDH:** Entre el 4 y el 12% de pacientes con SMD tienen mutaciones en IDH.

- Enasidenib (inhibidor *IDH-2*): El fase I/II en LMA que llevó a su aprobación en EEUU en la recaída, incluyó 17 pacientes con SMD²¹. Un estudio post hoc de estos pacientes realizado por Stein y colaboradores reportó unas respuestas globales de 1 59%. En la actualidad existen varios ensayos clínicos en reclutamiento con Enasidenib en pacientes con SMD.
- Ivosidenib (inhibidor de *IDH-1*) o paninhibidores como AG-881 están actualmente en ensayos clínicos.
- **Moduladores del espliceosoma (H3B-8800)**: las mutaciones en genes que codifican para proteínas del espliceosoma son el grupo más frecuente de mutaciones en los pacientes con SMD. Las mutaciones en genes del espliceosoma son mutuamente excluyentes, lo que sugiere que la célula no tolera la presencia de múltiples defectos en la maquinaria del espliceosoma. Además, los datos preliminares in vitro indican la inducción preferencial de apoptosis, medida por la activación de la caspasa 3 y 7, en una línea celular mutante *SF3B1* del páncreas humano después del tratamiento con el modulador de *SF3B1*, H3B-8800. Por ello, en la actualidad está en marcha un ensayo clínico con este compuesto en pacientes con SMD, LMA y LMMC (NCT02841540).
- **Inhibidores multiquinasa (Rigosertib)**: Rigosertib es un inhibidor de molécula pequeña, que simultáneamente inhibe las vías de señalización de PI3K y PLK. El fase III en pacientes con SMD refractarios a HMA, incluyó 299 pacientes randomizados a rigosertib vs tratamiento a elección del investigador (ONTIME trial)²⁴. Los resultados de este estudio no mostraron diferencia en supervivencia global entre grupos (8.2 vs 5.9 meses, $p=0.33$), sin embargo, un subanálisis demostró que los pacientes refractarios primarios a HMA, si parecían beneficiarse del tratamiento con Rigosertib (OS 8.6 vs 5.3 meses, $p=0.06$), así como los pacientes con IPSS-R de muy alto riesgo (OS 7.6 vs 3.2 meses, $p=0.015$).
- **Inhibidores de BCL-2 (Venetoclax)**: Se ha descrito desregulación de las proteínas de la familia de *BCL-2* en pacientes con SMD. Además, parece que la sobreexpresión de *BCL-2* en pacientes con SMD de alto riesgo les confiere una resistencia antiapoptótica. Un estudio reciente que evaluó el efecto del bloqueo de *BCL2* por ABT-727 y ABT-199 (Venetoclax) en una cohorte de 124 muestras primarias de médula ósea de pacientes con SMD y LMA secundaria reveló un aumento de la apoptosis en HSCPs de pacientes con SMD de alto riesgo y LMA secundarios. Varios estudios han evaluado la actividad de Venetoclax solo o en combinación con HMA (NCT02203773)²⁶ o citarabina (NCT02287233)²⁷ en LMA. Los resultados del estudio de fase 1 de venetoclax+citarabina en pacientes con LMA, que incluyó pacientes con SMD previo tratados, el ORR fue del 70% incluyendo 14 RC+RCi. Un ensayo clínico en fase I en curso está evaluando venetoclax solo y en combinación con azacitidina en pacientes con SMD de alto riesgo después del fallo del HMA (NCT02966782).
- **APR-246**: Las mutaciones en *TP53* están presentes en el 10-12% de pacientes con SMD y al igual que en otras patologías confieren a estos pacientes un mal pronóstico. APR-246 es un fármaco que restaura la conformación de *TP53*. Un trabajo presentado por Sallman en la EHA 2018, que incluía pacientes con SMD, neoplasias mieloproliferativas y LMA con 20-30% de blastos, mostró tasas de respuestas globales del 95%, con respuestas completas del 70%²⁸. En la actualidad hay un ensayo fase III con APR-246 y Azacitidina para pacientes con SMD y *TP53* en primera línea (NCT03745716).
- **Inhibidores de FLT3**: presente en el 1% de los pacientes con SMD, pero hasta en el 5% de los transformados a LMA tras HMA.

- Midostaurin: es un inhibidor multikinasa con actividad en la inhibición de FLT3 que ha sido recientemente aprobado en LMA de nuevo diagnóstico acompañado de 7+3²². Un ensayo fase I/II combinó Midostaurin+AZA en pacientes con LMA o SMD de alto riesgo, independientemente del estado mutacional en estos pacientes (NCT01202877)²³. Las respuestas globales en pacientes con FLT3 mutado fueron del 33%, con una tendencia a una menor ORR en pacientes que previamente habían recibido HMA (13%). La mediana de supervivencia en este trabajo fue de 22 semanas.

1. Fenaux, P. *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* **118**, 3765–3776 (2011).
2. Jädersten, M. *et al.* Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J. Clin. Oncol.* **26**, 3607–13 (2008).
3. Giagounidis, A. *et al.* Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer* **120**, 1838–1846 (2014).
4. Oliva, E. N. *et al.* Eltrombopag 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.* **4**, e127–e136 (2017).
5. Kröger, N. *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.* **35**, 2157–2164 (2017).
6. Silverman, L. 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* **20**, 2429–2440 (2002).
7. Silverman, L. 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* **20**, 2429–2440 (2002).
8. Fenaux, P. *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* **10**, 223–232 (2009).
9. Wijermans, P. W. *et al.* Efficacy of decitabine in the treatment of patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Leuk Res* **32**, 587–591 (2008).
10. Kantarjian, H. *et al.* Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* **106**, 1794–1803 (2006).
11. Kantarjian, H. *et al.* Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* **109**, 52–57 (2007).

12. Steensma, D. P. *et al.* Multicenter Study of Decitabine Administered Daily for 5 Days Every 4 Weeks to Adults With Myelodysplastic Syndromes: The Alternative Dosing for Outpatient Treatment (ADOPT) Trial. *J. Clin. Oncol.* **27**, 3842–3848 (2009).
13. Lübbert, M. *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.* **29**, 1987–96 (2011).
14. Harel, S. *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.* **39**, 501–4 (2015).
15. Jabbour, E. *et al.* Phase 2 study of low-dose clofarabine plus cytarabine for patients with higher-risk myelodysplastic syndrome who have relapsed or are refractory to hypomethylating agents. *Cancer* **123**, 629–637 (2017).
16. Fenaux, P. *et al.* The Medalist Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Anemia in Patients with Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS) Who Require Red. *Blood* **132**, 1 LP-1 (2018).
17. Kantarjian, H. M. *et al.* Guadecitabine (SGI-110) in treatment-naïve patients with acute myeloid leukaemia: phase 2 results from a multicentre, randomised, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* **18**, 1317–1326 (2017).
18. Garcia-Manero, G. *et al.* Pembrolizumab, a PD-1 Inhibitor, in Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS) after Failure of Hypomethylating Agent Treatment. *Blood* **128**, (2016).
19. Garcia-Manero, G. *et al.* Phase II Study OPN-305, a (TLR-2) Antibody, in patients with lower risk myelodysplastic syndromes with prior hypomethylating agent (HMA) therapy. *22nd Congr. Eur. Hematol. Assoc.* **181604**, (2017).
20. Daher, M. *et al.* An exploratory clinical trial of bortezomib in patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Am. J. Hematol.* **92**, 674–682 (2017).
21. Stein, E. M. *et al.* Enasidenib in mutant-IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* (2017). doi:10.1182/blood-2017-04-779405
22. Stone, R. M. *et al.* Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* **377**, 454–464 (2017).
23. Strati, P. *et al.* Phase I/II trial of the combination of midostaurin (PKC412) and 5-azacytidine for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Am. J. Hematol.* **90**, 276–281 (2015).
24. Garcia-Manero, G. *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* **17**, 496–508 (2016).
25. Garcia-Manero, G. *et al.* Phase 2, randomized, double-blind study of pracinostat in combination with azacitidine in patients with untreated, higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* **123**, 994–1002 (2017).

26. Konopleva, M. *et al.* Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discov.* **6**, 1106–1117 (2016).
27. Wei, A. *et al.* Safety and Efficacy of Venetoclax Plus Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naive Patients Aged ≥ 65 Years with Acute Myeloid Leukemia. *Blood* **128**, (2016).
28. Sallman, D. A. *et al.* Abstract CT068: Phase Ib/II combination study of APR-246 and azacitidine (AZA) in patients with *TP53* mutant myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). *Cancer Res.* (2018). doi:10.1158/1538-7445.AM2018-CT068