



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA

**SÍNDROME MIELODISPLÁSICO SECUNDARIO A
TRATAMIENTO. EXPERIENCIA A 5 AÑOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. ADRIANA VICTORIA PALACIOS CAMPOS

**DRA. MYRNA GLORIA CANDELARIA HERNÁNDEZ
DIRECTOR DE TESIS**



MÉXICO

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

Resumen.....	2
Abstract	3
1. Introducción.....	4
2. Objetivos	16
3. Justificación	16
4. Material y métodos	17
4.1. Diseño del estudio.....	17
4.2. Universo del estudio.....	17
4.2.1. Criterios de inclusión	18
4.2.2. Criterios de exclusión	19
4.3. Variables	19
4.3.1. Definiciones	20
4.4. Análisis estadístico	21
5. Resultados.....	22
6. Discusión	32
7. Conclusiones.....	34
8. Bibliografía.....	35

RESUMEN

Introducción: El incremento en la supervivencia de pacientes con Linfoma No Hodgkin ha permitido el diagnóstico de complicaciones a largo plazo como las neoplasias mieloides secundarias a tratamiento (t-SMD/t-LMA).

Material y Métodos: El objetivo fue determinar la frecuencia de citopenias de aparición tardía y de t-SMD/t-LMA en pacientes con neoplasias linfoproliferativas; se revisó una cohorte de enero de 2011 a de diciembre de 2016 de pacientes con Linfoma Folicular (LF) o Linfoma Difuso de Células Grandes B (LDCGB). Criterios de inclusión: pacientes que recibieran tratamiento completo en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), que alcanzaran recuperación hematológica completa al término del tratamiento y que posteriormente desarrollaran citopenias (de acuerdo a los criterios de la CTCAE v4.0). Criterios de exclusión: seguimiento menor a 6 meses y tratamiento previo con quimioterapia fuera del INCAN. Se descartaron de manera inicial causas periféricas de citopenias (deficiencias de vitaminas, causas virales, enfermedades hepáticas o autoinmunes entre otras). Se procedió posteriormente en caso necesario a realizar aspirado de médula ósea para análisis morfológico (incluyendo celularidad), cariotipo y FISH. Las características basales se compararon entre los pacientes con y sin citopenia con método de X^2 . Se utilizó un modelo de regresión de Cox para evaluar los factores involucrados en el desarrollo de citopenias y la supervivencia se estimó con curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: De 840 pacientes incluidos, 35 desarrollaron citopenias (4.16 %) (23-LDCGB & 12-LF). Las causas fueron hipoplasia medular (n=4, 11.4 %), citopenia transitoria (n= 4, 11.4 %), t-SMD (n=8, 22.8%), t-LMA (n=2, 5.7%) entre otras. En los pacientes con linfoma folicular, solo la hemoglobina <12 g/dL (p=0.032) y >6 áreas ganglionares (p=0.037) al diagnóstico fueron factores estadísticamente significativos para el desarrollo de citopenia; no hubo un factor estadísticamente significativo para LDCGB; cabe mencionar que el 80% de los pacientes con t-SMD recibieron también radioterapia. La anemia fue la citopenia más frecuente en pacientes con LDCB (22.8%) y la pancitopenia fue la más frecuente en el LF (54.5%). En los pacientes con t-SMD/t-LMA hubo un predominio por el género femenino (66.7%). Los pacientes con cariotipo complejo se asociaron con progresión a t-LMA, aquellos con t(11q23) y -7 tuvieron un curso agresivo y supervivencia más corta.

Conclusiones: La incidencia de las neoplasias mieloides secundarias a tratamiento ha incrementado conforme incrementa la supervivencia en pacientes con neoplasias. Es importante conocer más de la biología molecular de este tipo de desórdenes para generar estrategias de quimio-prevención y mejorar los criterios de diagnóstico y clasificación para un tratamiento individualizado.

ABSTRACT

Background: The increasing rate survival of patients with non-Hodgkin lymphoma has allowed the diagnosis of long-term complications including therapy related myeloid malignancies (t-MDS/t-AML).

Methods: To determine the frequency of late-onset cytopenias, as well as t-MDS/t-AML in patients with lymphoproliferative malignancies, a cohort followed from Jan 2011-Dec 2016 including patients with either Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) was reviewed. Inclusion criteria: patients that received full treatment at Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), who achieved full hematologic recovery at the end of treatment, and thereafter developed any degree of cytopenia (according to the CTCAE v4.0). Exclusion criteria: Follow-up less than 6 months and previous treatment before receiving medical care at INCAN. Initially peripheral causes (vitamin deficiencies, viral infections, liver autoimmune diseases, among others) were discarded. Thereafter, bone marrow aspiration was performed for morphologic analysis (including cellularity), karyotype and FISH panel. Baseline data was compared between groups with cytopenias and without it, with χ^2 method. A Cox-regression model evaluated the factors involved in the development of cytopenias. Survival was estimated with Kaplan-Meier method.

Results: Of 840 patients enrolled, 35 developed cytopenias (4.16 %) (23-DLBCL & 12-FL). Causes of cytopenia were: medullar hypoplasia (n=4, 11.4 %), transitory cytopenia (n= 4, 11.4 %), t-MDS (n=8, 22.8%), t-AML (n=2, 5.7%) among others. In patients with FL, only hemoglobin <12 g/dL (p=0.032) and >6 nodal areas (p=0.037) at diagnosis were factors statistically significant for the development of cytopenia; no factor was significant in patients with DLBCL. It is of interest that 80% of patients developing t-MDS also received radiotherapy. Anemia was the most frequent cytopenia in patients with DLBCL (22.8%) and pancytopenia was the most frequent in FL (54.5%). For patients with t-MDS or t-AML (table 1), there was a gender predominance of women (66.7%). Patients with complex karyotype were associated with progression to t-AML, those with t(11q23) and -7 had aggressive clinical course and shorter survival. Treatment details and outcomes are summarized in table 1.

Conclusions: The incidence of t-MN is increasing as more patients survive their primary cancers. It is quite important to get further knowledge on the molecular biology of the group of therapy-related disorders not only for a better diagnostic and classification criteria, which may help in selecting individualized treatments, but also to investigate potential chemopreventive strategies.

Síndrome Mielodisplásico secundario a tratamiento. Experiencia a 5 años en el Instituto Nacional de Cancerología

1. Introducción

El incremento en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en respuesta al manejo actual de diferentes procesos linfoproliferativos ha permitido evaluar diversas complicaciones a largo plazo como son las neoplasias mieloides secundarias a tratamiento. Por lo anterior, es de suma importancia conocer de manera más profunda la biología de este grupo de enfermedades no solo para su mejor clasificación y diagnóstico, sino para elegir un tratamiento más individualizado que mejore su pronóstico, y lo más importante, para identificar estrategias de prevención¹.

Las células progenitoras hematopoyéticas son particularmente sensibles al daño ocasionado por diferentes agentes de quimioterapia; además, se debe considerar que diferentes poblaciones de pacientes responden de maneras diversas a un mismo esquema de quimioterapia. El antecedente de exposición a quimioterapia citotóxica es un factor de riesgo bien identificado para la disminución en la reserva medular².

Con respecto a la inmunoterapia, un fármaco ampliamente utilizado es el rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20, cuyas funciones biológicas aún son inciertas pero se presume su rol en la progresión del ciclo celular y señalización en los linfocitos B normales. Si bien rituximab

no se ha asociado claramente con mielosupresión aguda secundaria a agentes citotóxicos³, se ha descrito la citopenia tardía específicamente la neutropenia, asociada a uso de rituximab, particularmente en los primeros 6 meses posteriores a la última dosis del anticuerpo; aunque también existen pocos casos descritos de citopenias posteriores a este periodo de tiempo, igualmente relacionados con el fármaco⁴. Se define la neutropenia tardía como aquella grado 3-4 y que ocurre al menos 4 semanas después del término de tratamiento en ausencia de otras causas, con una tasa post-comercialización reportada en 0.02% en más de 30,000 pacientes, sin embargo de acuerdo a diferentes series de estudios, la tasa de neutropenia tardía es considerablemente más alta⁴. El incremento en la frecuencia de la neutropenia tardía probablemente se deba al amplio uso del rituximab como estándar de tratamiento para muchos linfomas o por la conciencia que existe de esta entidad. La importancia de reconocer este evento, radica en que forma parte del diagnóstico diferencial del síndrome mielodisplásico secundario a tratamiento⁵.

De acuerdo a diferentes estudios^{2,4}, se han identificado los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de neutropenia tardía: edad, género, histología de linfoma, afección a médula ósea, hipogammaglobulinemia, quimioterapia previa, antecedente de trasplante de médula ósea, esquema y tiempo de tratamiento con rituximab y exposición previa a fludarabina⁵. Se ha descrito además que el incremento en la población de

linfocitos grandes granulares, induce apoptosis en los neutrófilos medida por interacciones Fas y Fas-L, producción de auto-anticuerpos como consecuencia de una nueva población inmune desarrollada posterior a la depleción de linfocitos B, así como a un efecto mielosupresor del TNF- α liberado posterior al tratamiento con rituximab ⁴. Ante la falta de estudios controlados, otras hipótesis acerca de la neutropenia tardía plantean la presencia de anticuerpos antineutrófilos ³, la presencia de linfocitos grandes granulares que suprimen los neutrófilos (por causas aún no identificadas, sin embargo con una alta asociación a fenómenos autoinmunes)⁶ y la disregulación inmune durante la recuperación de linfocitos asociada a BAAF (*B-cell activating factor*), que incrementa concentraciones séricas asociada a la depleción de linfocitos B periféricos, lo que promueve la linfopoyesis sobre la granulopoyesis ⁷. En el estudio de Dunleavy et al. Se describe la correlación inversa entre los cambios en el recuento de linfocitos B y el recuento de granulocitos, asociado a una disminución de los niveles en SDF-1 (*stromal derived factor-1*) que también regula la división de linfocitos B, por lo cual existe un consumo de este factor en los linfocitos en expansión, por lo que disminuye el egreso de granulocitos de la médula ósea ³.

Otras alteraciones morfológicas asociadas a la neutropenia tardía son las descritas por Tesfa et al., donde identifican 4 casos con una alteración selectiva a la serie mieloide condicionando una detención en la maduración en el estado de promielocitos, en los que además no se

identifica la presencia de linfocitos grandes granulares, presentes en otras formas de neutropenia tardía ⁸.

Se sabe además, que el rituximab se une al receptor FCGamma que favorece la destrucción de linfocitos B CD20+ a través de las células NK. Keane et al. reportan un polimorfismo en el aminoácido 158 del receptor FCGR3A-V158, que puede contribuir al desarrollo de neutropenia tardía. En este estudio los pacientes que desarrollaban neutropenia tenían una incidencia baja de progresión de linfoma, por lo que se asoció a la neutropenia tardía como una medida de buen pronóstico, probablemente como reflejo de la potencia de rituximab ⁹.

Klinik et al. identifican la trombocitopenia transitoria asociada a rituximab, en un estudio entre pacientes con LDCGB con una frecuencia de 9% y una disminución de hasta el 30% del recuento plaquetario basal. , y aunque definen este fenómeno como toxicidad aguda asociada al medicamento, no existen estudios prospectivos aún que la definan como una entidad propia a largo plazo como la neutropenia tardía ¹⁰.

Del esquema de tratamiento con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) se sabe que la fludarabina es altamente tóxica en las células progenitoras hematopoyéticas, lo cual es probablemente agravado por la ciclofosfamida, además del efecto ya descrito del rituximab. Además, es importante mencionar que la fludarabina suprime tanto la inmunidad celular como la inmunidad humoral ¹¹.

En los pacientes con antecedente de tratamiento con esquema FCR está bien descrita la presencia de complicaciones a largo plazo (hasta a más de 6 meses al término del mismo), sobre todo las citopenias prolongadas, la hipoplasia medular y las neoplasias mieloides secundarias a tratamiento ¹¹. Se sabe de la toxicidad hematológica de este esquema (citopenias grado 3/4 con anemia en el 5%, neutropenia en el 40% y trombocitopenia en el 10%)¹², sin embargo la citopenia persistente no ha sido investigada. Del estudio original con FCR, en el más reciente seguimiento se reporta la frecuencia de neutropenia persistente en un 19% con infecciones mayores en el 9% de los pacientes, además de asociarse con inmunodeficiencia linfocítica prolongada. Diversas series de estudios reportan frecuencias de entre 19-31%, con un riesgo de 2.8% a 6 años de neoplasias mieloides secundarias a tratamiento¹³.

El síndrome mielodisplásico secundario a tratamiento fue reconocido como entidad en la clasificación de la OMS en 2008, incluyéndola dentro de las neoplasias mieloides asociadas a tratamiento junto con la Leucemia mieloide aguda asociada a tratamiento y representa aproximadamente el 20% de todos los síndromes mielodisplásicos ^{14,1}.

Se define al síndrome mielodisplásico secundario a tratamiento como una entidad distintiva de la morfología de la médula ósea y su función como una complicación tardía de la terapia citotóxica usada en el tratamiento de diferentes neoplasias, de la radioterapia o del tratamiento de

enfermedades autoinmunes. Frecuentemente existe afección de las tres líneas hematopoyéticas (eritroide, mieloide y megacariocitos), cuya manifestación inicial se caracteriza por la presencia de pancitopenia^{15,16}. Algunos estudios reportan la presencia de displasia bi o tri-linaje en médula ósea previo a la aparición de anomalías cromosómicas. Es constante la presencia de diseritropoyesis y la dismegacariocitopoyesis es muy frecuente y altamente predictiva de evolución clonal¹⁷.

La incidencia de t-SMD/LAM después de quimioterapia convencional varía de 0.8 a 6.3% a 20 años; sin embargo esta incidencia aumenta de forma considerable después de quimioterapia y trasplante autólogo, de 1.1 hasta 24.3% a 5 años¹. Particularmente en los pacientes post-trasplante con dosis altas de quimioterapia, existen ciertos factores que pueden predecir el riesgo de desarrollo de mielodisplasia secundaria como son: el número de ciclos de quimioterapia recibidos previos al trasplante, el tipo de quimioterapia pre trasplante, radioterapia previa (irradiación corporal total), edad, niveles en la biometría hemática previo a la movilización y el uso de sangre periférica como fuente de precursores hematopoyéticos^{17,18}.

Se han identificado diferentes agentes de quimioterapia dentro de los que se incluyen los alquilantes y los inhibidores de topoisomerasa II¹.

Para los agentes alquilantes (ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, procarbacin, clorambucil) y la radioterapia, el t-SMD aparece de 4 a 7 años después de la exposición. De estos pacientes 2/3 tendrán displasia

multilinaje y anomalías en los cromosomas 5 (-5/del 5q) y 7 (-7/del 7q)^{1,15}. Con respecto a estos fármacos, aún es incierto su efecto para las translocaciones no balanceadas, sin embargo se han identificado ciertos puntos de ruptura a nivel centromérico o pericentromérico de algunos cromosomas, lo que da lugar a la pérdida de dos fragmentos de cromosoma con las subsecuentes divisiones celulares¹⁹. Los inhibidores de topoisomerasa frecuentemente se asocian a leucemia aguda, sin una fase de mielodisplasia previa, con una latencia menor, de entre 2 a 3 años, algunas series incluso reportan latencias de hasta 8 meses; y se asocia a translocaciones balanceadas en los cromosomas 11q23 (MLL) o 21q22. Se postula que estos últimos incrementan el riesgo de recombinaciones anormales entre dos cadenas de DNA de cromosomas adyacentes ^{1,19}.

Sabemos que existe una mediana de tiempo para el desarrollo de la mielodisplasia secundaria, sin embargo aún se desconoce el tiempo y la secuencia de adquisición de anomalías moleculares que dan lugar al t-SMD ²⁰.

Dentro de los mecanismos patofisiológicos se incluyen los siguientes:
Disminución en la habilidad para aclaramiento de fármacos de quimioterapia, ya sea en la fase I (al producir un incremento en intermediarios reactivos que pueden dañar el DNA a través de citocromo p450) o en la fase 2 por alteraciones en enzimas que inactivan sustratos genotóxicos ¹. Se ha postulado que las mutaciones en FLT3 y MLL son un reflejo de este último

mecanismo de estrés genómico. La ontología genética indica una disminución significativa en la función mitocondrial y en la fosforilación oxidativa, metabolismo celular (alteraciones en el ciclo del citrato) y síntesis de proteínas ^{19,20}.

Existen alteraciones en los mecanismos de reparación de ADN al producir inestabilidad genómica. Los más frecuentes son MMR (*missmatch repair*), BER (*Base excision repair*), reparación de nucleótidos y DSBs (*Double strand break repair*). El mejor caracterizado son defectos en MMR en el que se identifica inestabilidad en microsatélites presentes hasta en el 50% de los pacientes con t-SMD/LMA; también alteraciones que pueden condicionar aberraciones cromosómicas por pérdida de material genético ¹.

También se incluyen SNPs (*Single nucleotide polymorphisms*) en genes involucrados en la reparación del ADN, metabolismo y transporte de fármacos, transducción de señales y oncogénesis. Los más estudiados están presentes en el gen de metilguanin metiltransferasa (MGMT) que codifica a una proteína para la reparación de ADN, presente hasta en el 35% de los pacientes con t-SMD comparados con 14% en los pacientes de novo ¹.

Se identifican también mutaciones en genes que regulan metabolismo (IDH1/IDH2), regulación epigenética (TET2, DNMT3A, ASX1, EZH2) y en el splisosoma (SRF2 y SF3B). Estas mutaciones varían de acuerdo a la neoplasia previa, sin embargo son más frecuentes después de tumores sólidos y leucemias que evolucionan de una neoplasia mieloproliferativa; y

de acuerdo a la literatura, están prácticamente ausentes en pacientes con un desorden linfoproliferativo previo ¹.

El papel que juega p53 es crítico en la respuesta al daño a ADN y su efecto en el ciclo celular y reparación de ADN. Las mutaciones en p53 se identifican del 27-50% del t-SMD/LMA y se asocian con frecuencia a agentes alquilantes. También existe una asociación significativa entre mutaciones puntuales en el gen AML1 y en el gen de p53; se sugiere además cooperación entre AML1 y RAS para la transformación leucémica¹⁹.

Los telómeros cortos pueden contribuir al desarrollo de síndrome mielodisplásico secundario al limitar la proliferación de progenitores hematopoyéticos y su capacidad de regenerarse, así como inducir inestabilidad genética ¹. Los telómeros cortos pueden encontrarse incluso antes del desarrollo de la mielodisplasia y su acortamiento drástico y el incremento en el recuento de blastos en médula ósea se asocia con la presencia de diferentes anomalías citogenéticas (-7 o translocaciones entre los cromosomas 3 y 21)¹⁷.

Identificar las anomalías citogenéticas es esencial tanto para pronóstico como para tratamiento en el t-SMD. De acuerdo a estas anomalías citogenéticas se han propuesto diferentes modelos genéticos del t-SMD y t-LMA, que se basan en dos grandes grupos de mutaciones: Clase I (mutaciones en genes que codifican receptores de tirosin-cinasa) y Clase II (mutaciones en genes para la transcripción de

factores hematopoyéticos). Se ha postulado un mecanismo de cooperación entre estas dos clases de mutaciones y del mismo modo, existe un mecanismo de exclusión entre cada clase de mutación, por ejemplo, pacientes con mutaciones en FLT3 no muestran mutaciones en RAS, BRAF, c-kit o PTPN11, o pacientes con translocaciones balanceadas solo presentan ésta anomalía en un conjunto de cromosomas, que además no cursan con mutaciones en AML1¹⁹.

De acuerdo a un estudio reciente del perfil de expresión génica de pacientes con t-SMD/t-LMA, existen diferencias en la expresión de CD34, asociado a disminución en la expresión de genes relacionados con el ciclo celular, replicación y reparación de ADN y diferenciación celular, particularmente con el incremento de especies reactivas de oxígeno en células CD34+ asociadas a disfunción en la transferencia de electrones a nivel mitocondrial. En este grupo se identificó un perfil de expresión de 38 genes que pueden ayudar a identificar pacientes en riesgo potencial de desarrollo de mielodisplasia secundaria. Se identificó además una disminución en la expresión de genes que intervienen en la reparación de ADN y que regulan el ciclo celular, indicando una pérdida en mecanismos de protección genómica y lo que potencialmente favorece la evolución clonal y la progresión a leucemia en el t-SMD²⁰. Existen también anomalías cromosómicas características en estos pacientes que difieren en tipo y frecuencia de aquellos procesos de novo¹⁵.

Hay reportes de series con medianas de supervivencia de 8 meses posterior al diagnóstico, algunas basadas sobre todo en los perfiles cromosómicos ¹⁵. En base a éstas características, se reconoce la biología tan heterogénea de la enfermedad, por lo que es necesario tener en cuenta sistemas de pronóstico a largo plazo. La utilidad de la escala pronóstica de la OMS para pacientes con SMD de novo no se ha validado en grandes cohortes de pacientes con t-SMD. Bajo esta premisa, el *MD Anderson Cancer Center* desarrolló un estudio en pacientes con t-SMD para reconocer aquellos factores predictores de supervivencia y de riesgo para transformación a leucemia aguda. Se identificaron 7 factores (edad, ECOG, citogenética, subtipo de la OMS, hemoglobina, plaquetas y dependencia transfusional) que predijeron riesgo de supervivencia de manera independiente y en base a éstos, se desarrolló un modelo pronóstico que subdivide a los pacientes en 3 grupos de acuerdo al número de factores adversos: bueno (0-2 factores de riesgo), intermedio (3-4 factores de riesgo) y pobre (5-7 factores de riesgo) con una mediana supervivencia de 34, 12 y 5 meses respectivamente ($p < .001$). Éste modelo además, identificó una supervivencia libre de leucemia a un año de 96%, 84% y 72% respectivamente ($p = .003$) ¹⁴.

Este modelo también subdividió a los pacientes para evaluar el poder pronóstico de acuerdo al tipo de tratamiento, dividiéndolos en 4 grandes grupos: tratamiento de soporte o factores de crecimiento, quimioterapia

estándar, agentes hipometilantes u otras terapias no citotóxicas o pacientes con TCPH, observando diferencia entre grupos de acuerdo al pronóstico inicial independientemente del tratamiento utilizado¹⁴.

La cohorte de pacientes de Zeidan et al, que estudió pacientes con t-SMD comparándolo con pacientes con SMD de novo (d-SMD), no encontró diferencia en el uso de hipometilantes entre ambos grupos, con respuestas globales de hasta 34% en pacientes con t-SMD. Si bien no encontró diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia en pacientes sometidos a trasplante a 6 meses, 1 o 2 años; sin embargo observó una tendencia a la baja de la probabilidad de supervivencia a 2 años para pacientes con t-MDS vs d-SMD (38.6% vs 47.3%, no estadísticamente significativa)²¹.

Si bien, aún no existe un estándar de tratamiento en este grupo de pacientes, la importancia del modelo pronóstico específico para pacientes con t-SMD radica en identificar a los pacientes que puedan beneficiarse de tratamientos específicos en el futuro.

De acuerdo con el índice pronóstico arriba señalado, el tratamiento a ofrecer a un paciente con t-MDS/ t-AML es muy importante y requiere evaluarse, en función de este índice.

2. Objetivos

Primario: Determinar la población que ha cursado con citopenias post quimioterapia

Secundarios: Identificar a los pacientes que cursen con neoplasias mieloides secundarias a tratamiento y conocer los factores de riesgo asociados al mismo.

3. Justificación

El grado de aplasia y el tiempo de recuperación hematológica posterior a la quimioterapia son indicativos del grado de reserva medular; si bien la toxicidad también varía de acuerdo al agente utilizado, la dosis y su vía de administración. La capacidad de poder predecir el grado de toxicidad hematológica por la quimio, radio o inmunoterapia es útil en términos de dosificación terapéutica, sin embargo aún no existen modelos estandarizados capaces de predecir esta toxicidad.

La mielodisplasia se caracteriza por citopenias en sangre periférica, hematopoyesis ineficaz, disgranulopoyesis (hipogranulación, pseudo pelger), dismegacariopoyesis (megacariocitos con núcleo hiposegmentado), diseritropoyesis y un incremento en el recuento de blastos.

Actualmente no existe una estadística real de síndrome mielodisplásico secundario a tratamiento. La frecuencia actual aparentemente ha ido en aumento, probablemente asociado al

envejecimiento de la población y nuevas técnicas de diagnóstico, junto con un mayor conocimiento sobre la enfermedad. El diagnóstico de este síndrome se basa principalmente en características morfológicas y el estudio citogenético.

Estos pacientes desarrollan grados variables de citopenias que resultan en múltiples complicaciones hemorrágicas e infecciosas, las cuales se asocian a un incremento en la mortalidad; en algunos otros casos estos pacientes tienen un curso agresivo con el desarrollo posterior de una leucemia aguda, por lo que es importante identificarlos de manera temprana.

4. Material y Métodos

4.1 Diseño del estudio: Estudio retrospectivo, en una institución de referencia nacional (Instituto Nacional de Cancerología).

4.2 Universo de estudio: Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin (Difuso de Células Grandes B y Folicular) que se diagnosticaron en el INCan desde enero 2011 hasta diciembre 2015, que iniciaron tratamiento y completaron seguimiento durante al menos 6 meses posterior al término de quimioterapia.

4.2.1 Criterios de inclusión: Se identificó la población que tuvo recuperación hematológica, es decir una biometría hemática con los siguientes valores (hemoglobina: ≥ 11.0 g/dL, leucocitos $\geq 3,500$ mm³, plaquetas $\geq 100,000$ mm³, neutrófilos ≥ 1500 mm³) después de la última quimioterapia y posteriormente desarrolló citopenias.

Los siguientes valores definieron la presencia de una o más citopenias (de acuerdo a la CTCAE v3.0):

- Anemia que se define por Hemoglobina ≤ 11.0 g/dL
- Leucopenia que se define por leucocitos $\leq 3,500$ mm³
- Trombocitopenia que se define por plaquetas $\leq 100,000$ mm³
- Neutropenia que se define por neutrófilos < 1500 mm³

En este grupo de pacientes, se solicitaron:

- 1) Estudios de laboratorio: perfil de hierro y vitaminas (vitamina B12 y ácido fólico), frotis de sangre periférica, perfil de hepatitis B, C, HIV,
- 2) Ultrasonido de abdomen,

Lo anterior con la finalidad de descartar causas de citopenias secundarias. En los pacientes que no se encontró una causa periférica, se realizó AMO/BAMO, cariotipo, FISH).

4.2.2 Criterios de exclusión

- Comorbilidades: enfermedad hepática, procesos infecciosos activos, enfermedades inmunológicas activas, hipertiroidismo, síndrome hemofagocítico
- Uso de otros fármacos mielotóxicos (antibióticos, heparina)
- Otra neoplasia activa
- Enfermedades hematológicas congénitas (talasemias, síndromes de falla medular) o adquiridas (anemia aplásica, síndromes de falla medular)

4.3 Variables

Para el análisis se evaluaron las siguientes variables:

1. Clínicas: Género, edad, tipo de linfoma, etapa clínica, infiltración inicial a médula ósea, : DM, ECOG, HIV, hepatitis, síntomas B, DHL elevada, b2mcg, niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos al diagnóstico, tipo molecular de LDCGB, infiltración inicial a médula ósea, enfermedad voluminosa y estadio clínico al diagnóstico, así como el haber tenido neutropenia grado III-IV, o neutropenia febril durante el tratamiento.

Para linfoma folicular las variables clínicas: género, edad, grado histológico, etapa clínica, infiltración inicial a médula ósea, DM, ECOG, HIV, hepatitis, síntomas B, DHL (alta o baja), b2mcg, niveles de hemoglobina (alta o baja), plaquetas y neutrófilos al

diagnóstico, número de sitios ganglionares, así como el haber tenido neutropenia grado III-IV, o neutropenia febril durante el tratamiento.

4.3.1 Definiciones:

Tiempo en el que desarrolló la citopenia: Es el tiempo transcurrido desde que se documentó la recuperación hematológica después de la última quimioterapia y presentó la citopenia

Duración de la citopenia: Tiempo transcurrido entre la documentación de la citopenia, hasta que se obtuvieron todos los siguientes valores: Hemoglobina ≥ 11.0 g/dL, leucocitos $\geq 3,500$ mm³, plaquetas $\geq 100,000$ mm³ o neutrófilos $\geq 1,500$ mm³

Tratamiento recibido: Esquemas de quimioterapia administrados.

Supervivencia global: Definida como el tiempo transcurrido desde que se documentó la citopenia, hasta la fecha de muerte, o de última consulta.

4.4 Análisis estadístico:

Todos los datos reportados como línea de base (datos demográficos, historia médica relevante, examen clínico, diagnóstico, mediciones basales de eficacia, etcétera) se resumieron de la siguiente manera: para las variables cuantitativas se calculó el promedio, la desviación estándar y los valores mínimo y máximo; para las variables de naturaleza cualitativa se elaboraron tablas de frecuencias. Se compararon los valores del grupo afectado (citopenias), con el total de pacientes con X^2 .

Posteriormente se realizó un análisis de regresión de Cox para evaluar los factores que influyeron en el desarrollo de citopenias. En pacientes con LDCGB se analizaron los siguientes parámetros al diagnóstico: DM, ECOG, HIV, hepatitis, síntomas B, DHL elevada, b2mcg, tipo molecular, infiltración inicial a médula ósea, enfermedad voluminosa y estadio clínico.

Para pacientes con linfoma folicular en el análisis de regresión de Cox se analizaron los siguientes parámetros al diagnóstico: género, estadio, hemoglobina (alta ≥ 12 o baja ≤ 12), DHL (alta o baja), infiltración a médula ósea, afección de $>$ o $<$ 4 sitios, afección de $>$ 6 o $<$ 6 sitios ganglionares.

5. Resultados

De un universo de 695 pacientes con linfoma difuso de células grandes B y 145 pacientes con linfoma folicular de enero de 2011 a diciembre de 2015, se documentaron 33 casos de citopenias.

Se dividieron estos pacientes de acuerdo a la presencia o no de citopenias; la mediana de edad para el grupo de citopenias fue de 60 años y 56 años para el grupo de no citopenias, con un discreto predominio del género femenino en ambos grupos. De igual modo ambos grupos cursaron con LDH inicial elevada y enfermedad voluminosa inicial, con EC avanzadas (72.2% y 78.8% respectivamente), que requirió más de 4 ciclos de rituximab. Llama la atención que el 91% de los pacientes con citopenia cursaron con Respuesta completa, lo que puede asociarse a un incremento en la efectividad del rituximab como se ha planteado en estudios previos, comparándolo con 58.9% de respuestas completas en los pacientes sin citopenias. Se describe en ambos un menor porcentaje de recaídas, en el 86.4% de los pacientes sin citopenia y 54.5% en los pacientes con citopenia.

Las características basales de éstos pacientes se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 1. Características basales de la población de acuerdo a la presencia o no de citopenias.

	Sin citopenias	Con citopenias
	N (%)	N (%)
Pacientes	807 (100)	33 (100)
Edad (Mediana)	56 años	60 años
Femenino	412 (51.1%)	22 (66.7%)
Masculino	395 (48.9%)	11 (33.3%)
Histología		
Indolente	134 (16.6%)	11 (33.3%)
Agresivo	673 (83.4%)	22 (66.7%)
Síntomas B	480 (59.5%)	21 (63.6%)
Enfermedad voluminosa inicial	424 (52.5%)	21 (63.6%)
LDH elevada	426 (52.7%)	18 (54.5%)
B2mcg elevada	362 (44.9%)	14 (42.4%)
Albúmina basal (mediana)	3.6	3.5
Creatinina basal (mediana)	0.81	0.77
Estadio clínico:		
1-2	208 (25.8%)	7 (21.2%)
3-4	583 (72.2%)	26 (78.8%)
Afección inicial a Médula Ósea	105 (13.01%)	7 (21.2%)
Tratamiento		
Quimioterapia	274 (33.9%)	7 (21.2%)
Radioterapia	4 (0.5%)	2 (6.1%)
QT y RT	475 (58.8%)	24 (72.7%)
Protocolo de Quimioterapia inicial		
CHOP	37 (4.5%)	2 (0.3%)
R CHOP	614 (76.1%)	1 (3%)
MATRix (sin Tiotepa)	2 (0.3%)	30 (90.9%)
R COP	51 (6.3%)	2 (6.1%)
COP	2 (0.2%)	
R-EPOCH	9 (1.3%)	
EPOCH	5 (0.6%)	
Rtx-CF	2 (0.2%)	
DA-MTX+RTX	2 (0.2%)	
DA-Dexametasona+RTX	6 (0.9%)	
Rt sola	4 (0.5%)	
Fludarabina	1 (0.1%)	
R-Bendamustina	1 (0.1%)	

Otros	71 (8.7%)	
Rituximab		
Si	727 (92%)	32 (96.9%)
No	64 (8%)	1 (3.03%)
Mediana de ciclos de Rtx	6	8
Respuesta completa	475 (58.9%)	30 (91%)
Recaída		
Si	59 (7.3%)	15 (45.5%)
No	697 (86.4%)	18 (54.5%)
Tratamiento con fludarabina		
Si	11 (1.4%)	6 (18.18%)
No	796 (98.6%)	27 (81.8%)

De la cohorte inicial de pacientes, de aquellos que tuvieron citopenias, éstos se subdividieron de acuerdo al tipo histológico encontrando las características descritas en la siguiente tabla (Tabla 2).

En los pacientes con citopenia el tipo molecular más frecuente fue el centro germinal para el LDCGB con IPI intermedio bajo (41%) y en el linfoma folicular el más frecuente fue el grado 2 con FLIPI intermedio y alto con la misma frecuencia (45.45% cada uno). En los pacientes con LDCGB el 59.1% de los pacientes tenía comorbilidades (la más frecuente HAS) y en el linfoma folicular, el 91% de los pacientes no tenía comorbilidad. El LDCGB cursó con más eventos de fiebre y neutropenia durante la quimioterapia (18.2%), con un mayor tiempo entre la última quimioterapia y el diagnóstico de citopenias. El linfoma folicular presentó citopenias más profundas y prolongadas posterior a la respuesta completa, identificando además una diferencia estadísticamente significativa para los siguientes parámetros: hemoglobina alta o baja ($p=0.032$) y para la afección >6 o <6 sitios ganglionares ($p=0.037$) en este tipo de linfoma (Tabla 2).

Tabla 2. Severidad y evolución de citopenias:

	LDCGB N (%) 22 (100%)	Linfoma Folicular N (%) 11 (100%)	Total 33 (100%)
Tipo molecular (LDCGB)			
CG	11 (50%)	NA	
ABC	8 (36.4%)		
No clasificado	3 (13.6%)		
Grado Histológico			
1		3 (27.3%)	
2	NA	6 (54.5%)	
3a		2 (18.2%)	
3b		0	
Comorbilidades			
Sí	13 (59.1%)	1 (9.1%)	14 (42.4%)
No	9 (40.9%)	10 (90.9%)	19 (57.6%)
DM2	6 (18.2%)	1 (3%)	7 (21.2%)
HAS	7 (21.2%)	0	7 (21.2%)
IPI (LDCGB N=22):			
Bajo	4 (18.1%)	NA	
Intermedio bajo	9 (41%)		
Int alto	7 (31.8%)		
Alto	2 (9.1%)		
FLIPI (Linfoma Folicular N=11):			
Bajo	NA	1 (9.1%)	
Intermedio		5 (45.45%)	
Alto		5 (45.45%)	
Fiebre y neutropenia durante quimioterapia	6 (27.3%)	2 (18.2%)	8 (24.2%)
Tiempo entre la última quimioterapia y la citopenia (rango, meses)	7 (2-54)	2 (1-41)	7 (1-54)
Tipo de citopenia			
1. Anemia	5 (22.8%)	1 (9.1%)	6 (18%)
2. Trombocitopenia	2 (9.1%)	1 (9.1%)	3 (9.1%)
3. Neutropenia	2 (9.1%)	2 (18.2%)	4 (12.1%)
4. Anemia y trombocitopenia	4 (18.2%)	1 (9.1%)	5 (15.2%)
5. Anemia y neutropenia	3 (13.6%)	0	3 (9.1%)
6. Trombocitopenia y linfopenia	2 (9.1%)	0	2 (6.1%)
7. Neutropenia y linfopenia	1 (4.5%)	0	1 (3%)
8. Pancitopenia	3 (13.6%)	6 (54.5%)	9 (27.2%)

Mediana de la Citopenia (Min-Max=Rango)			
1. Leucocitos/mm	3650 (900-13,300=12,400)	2400 (900-6300=5400)	
2. Hemoglobina g/dL	10.6 (3.8-16.8=13.0)	8.8 (6.3-13-7=7.4)	
3. Plaquetas/mm³	107,000 (9000-34,400=335,000)	76,000 (8,000-265,000=257,000)	
4. Neutrófilos	2200 (1000-9,900=9,800)	1200 (400-3900=3500)	
5. Linfocitos	1050 (100-5,500=5400)	900 (400-1800=2200)	
Causa de la Citopenia			
1. Hipoplasia	4 (18.2%)	3 (27.3%)	7 (21.2%)
2. Autoinmune	1 (4.5%)	0	1 (3%)
3. Hepatopatía	1 (4.5%)	0	1 (3%)
4. SMD	2 (9.1%)	4 (36.4%)	6 (18.2%)
5. LAM	2 (9.1%)	0	2 (6.1%)
6. Ferropenia	3 (13.6%)	1 (9.1%)	4 (12.1%)
7. Hiperesplenismo	2 (9.1%)	0	2 (6.1%)
8. Citopenia transitoria	4 (18.2%)	2 (18.2%)	6 (18.2%)
Citopenia Sintomática	11 (50%)	7 (63.6%)	(54.5%)
Infecciones			
Anemia	3 (13.6%)	4 (36.4%)	7 (21.2%)
Hemorragia	6 (27.3%) 2 (9.1%)	2 (18.2%) 1 (9.1%)	8 (24.2%) 3 (9.1%)
Recuperaron citopenias			
Si	7 (31.8%)	4 (36.4%)	11 (33.3%)
No	11 (50%)	7 (63.6%)	18 (54.5%)
No valorable	4 (18.2%)	0	
Mediana de Duración de citopenia (rango, meses)	8.5 (1-24)	8 (2-14)	8 (1-24)

Como conjunto, la causa más frecuente de la citopenia fue la hipoplasia medular (21.2%), siendo más frecuente para los pacientes con linfoma folicular. El síndrome mielodisplásico secundario a tratamiento fue el más frecuente en el grupo de pacientes con linfoma folicular (36.4% vs 9.1% en pacientes con LDCGB),

Para ambos grupos la forma más frecuente de presentación fue la pancitopenia (27.2%) y anemia (18%). El 12.1% de ambos grupos cursó con neutropenia, sin embargo en las dos cohortes más del 50% cursaron con citopenias sintomáticas (50% en LDCGB y 63.36% en linfoma folicular), siendo las infecciones sintomáticas las más frecuentes para el grupo del linfoma folicular.

De manera inicial el linfoma folicular cursó con mayor infiltración inicial a la médula ósea (Tabla 3), citopenias más profundas y sintomáticas, con una media de duración de 8 meses y una menor recuperación de las mismas (63.6% comparándolo con 50% de recuperación en el LDCGB). De ambos grupos, el 54.5% de los pacientes no tuvo recuperación hematológica, lo que es considerable debido al incremento en la morbimortalidad que éstas pueden condicionar.

Con respecto a las neoplasias mieloides secundarias a tratamiento y los hallazgos en este estudio, se encontró una frecuencia de 18.2% de síndrome mielodisplásico secundario a tratamiento y de 6.1% de leucemia mieloide aguda secundaria a tratamiento (Tabla 2 y 3). En el grupo de pacientes con linfoma folicular la mediana de edad fue de 61 años y de 59 años para el grupo de LDCGB. De ambos grupos el 30.3% recibió más de dos líneas de tratamiento, más frecuentemente observado en el linfoma folicular (de acuerdo a su evolución natural) y el 100% de éstos pacientes se sometió a radioterapia, comparado con el 68.2% de LDCGB. La mediana de

presentación de hallazgos morfológicos que apoyaron el diagnóstico de mielodisplasia secundaria fue de solo 2 meses en los pacientes con linfoma folicular, pero los pacientes tuvieron una mejoría de citopenias, en promedio a los 8 meses.

En la siguiente tabla se describen, las características de las citopenias, de acuerdo a la histología inicial del linfoma

Tabla 3. Frecuencia de t-SMD o t-LMA por Histología:

	LDCGB N (%)	L. Folicular N (%)	Total 33 (100%)
	22 (100%)	11 (100%)	
t-SMD	2 (9.1%)	4 (36.4%)	6 (18.2%)
t-LMA	2 (9.1%)	0	2 (6.1%)
Edad (mediana)	59 años	61 años	60 años
Género			
Femenino	16 (72.7%)	6 (54.5%)	22 (66.7%)
Masculino	6 (27.3%)	5 (45.5%)	11 (33.3%)
MO infiltrada inicial	2 (9.1%)	5 (45.%)	7 (21.2%)
MO sin infiltración al final del tratamiento	NA	11 (100%)	
Líneas de Tratamiento			
1	14 (63.6%)	4 (36.3%)	18 (54.5%)
2	5 (22.7%)	5 (45.5%)	10 (30.3%)
3 o más	3 (13.7%)	2 (18.2%)	5 (15.2%)
Radioterapia	15 (68.2%)	11 (100%)	26 (78.8%)
TAIoCPH	3 (100%)	0	3 (9.1%)
Tiempo entre la última qt y el diagnóstico (rango, meses)	7 (2-54)	2 (1-41)	7 (1-54)

Del subgrupo de pacientes con síndrome mielodisplásico secundario a tratamiento y de leucemia mieloide aguda secundaria a tratamiento se describen las características más importantes por paciente en la siguiente tabla.

Tabla 4. Características por paciente de t-SMD y t-LMA

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8
Histología Linfoma	LDCGB	LDCGB	LDCGB	LDCGB	Linfoma Folicular	Linfoma Folicular	Linfoma Folicular	Linfoma Folicular
Edad al diagnóstico linfoma	83	59	70	63	62	62	61	51
Ciclos de tratamiento	6	8	6	6	7	8	8	8
Segunda línea de tratamiento	No	No	No	No	FCR	Rituximab	FCR	FCR
Más de 2 líneas de tratamiento	No	No	No	No	No	Sí	Sí	No
Radioterapia	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Tiempo entre último tratamiento y diagnóstico (meses)	20	25	7	2	15	14	1	2
Subtipo SMD	NA	NA	CRDU	CRDM	CRDM	CRDM	CRDM	CRDM
IPSS-R t-SMD	NA	NA	1 punto Bajo	2 puntos Bajo	3 puntos Intermedio	4 puntos Intermedio	3 puntos Intermedio	5 puntos Malo
Subtipo t-AML	M0	M0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Tratamiento	Citarabina	Citarabina	Danazol	FEC-G	FEC-G	Azacitidina	Soporte	Soporte
Respuesta a tratamiento	Sin respuesta	Sin respuesta	Respuesta hematológica	Respuesta hematológica	Respuesta hematológica	Falla	Respuesta hematológica	Progresión LAM
Estado actual	Falleció	Falleció	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo	Falleció t-LAM M6

De los pacientes con linfoma folicular, todos los pacientes con t-SMD recibieron rituximab y Fludarabina/Ciclofosfamida como tratamiento, cuya frecuencia de neoplasias mieloides secundarias está bien descrita en la literatura. De éstos pacientes, sólo uno no recibió radioterapia.

La forma más frecuente de t-SMD es la citopenia refractaria con displasia multilineaje (CRDM), con un IPSS-R (MDACC) Intermedio o malo con menos del 50% de ellos en respuesta hematológica; con progresión a LAM en un paciente con linfoma folicular, ya con IPSS-R malo (se describe como

mediana de supervivencia de solo 5 meses y supervivencia libre de leucemia a un año de 72%). En el paciente con el IPSS-R más alto el tiempo de progresión a t-SMD fue de solo dos meses y es el único hasta el momento con progresión a leucemia.

En las siguientes gráficas se describen los estimados de Kaplan-Meier en el grupo de citopenias y neoplasias mieloides secundarias a tratamiento.

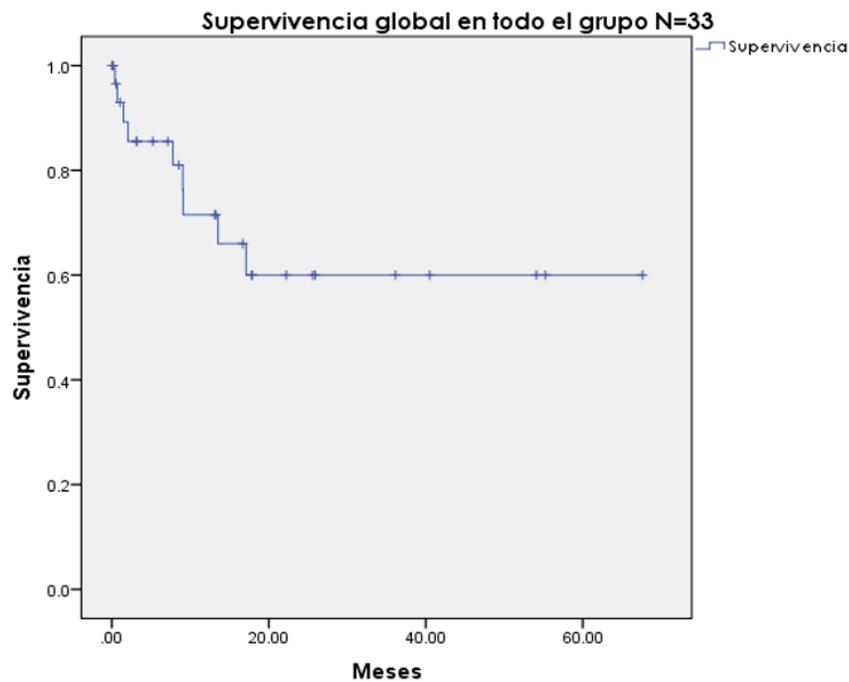


Figura 1. Estimado de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con citopenias (Media de 43.7 meses para el grupo).

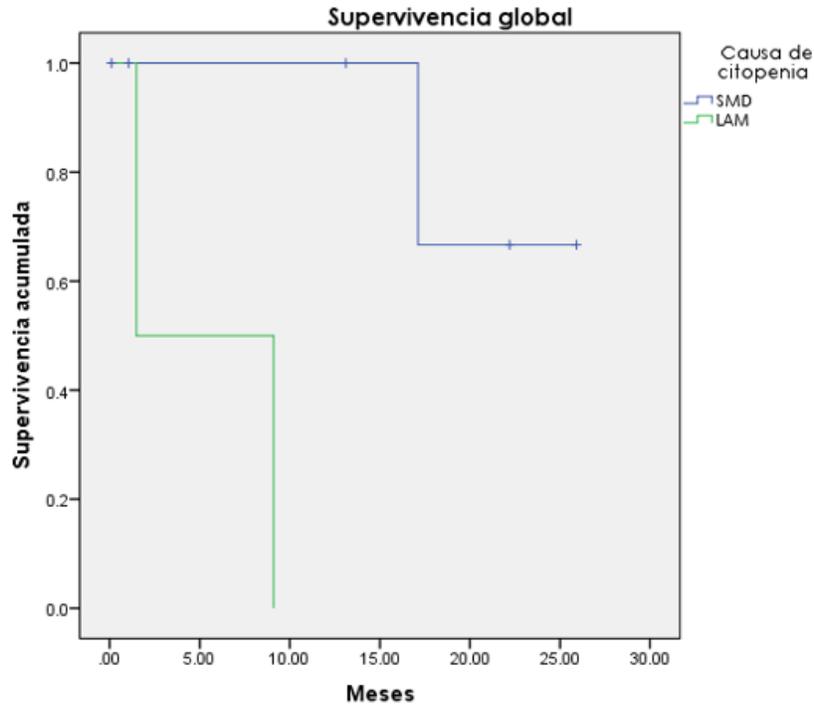


Figura 2. Estimado de la supervivencia global (62.5% como grupo) en pacientes con t-SMD y t-LAM (media de 22.9 meses y de 5.2 meses respectivamente).

Finalmente, de los pacientes con síndrome mielodisplásico secundario a tratamiento la única paciente con falla a azacitidina es la que más ciclos de quimioterapia recibió para el tratamiento de linfoma folicular. Además, de acuerdo a lo reportado en la literatura, se describe el caso de un paciente (número 2) con arresto en la maduración en serie mieloide, un paciente (número 3) con linfocitos grandes granulares y neutropenia y un paciente (número 6) con leucemia mieloide variedad M6 (reporte anecdótico de eritoleucemia asociada a hipoplasia medular por fármacos).

6. Discusión

En la última década, con el auge del rituximab y su uso como monoterapia o como parte de diversos esquemas de tratamiento, existe un incremento en la supervivencia global para pacientes con linfomas B, sin embargo aún existe información limitada y muchas preguntas por responder acerca de los efectos de este anticuerpo a mediano y largo plazo. Particularmente con respecto a la neutropenia, originalmente se describió que la neutropenia tardía asociada a rituximab no condiciona síntomas sin embargo, en la serie de casos analizados, existe una alta incidencia de síntomas infecciosos (21.2%), que requirieron además hospitalización para tratamiento antibiótico, lo cual incrementa morbilidad y costos en salud. Cabe mencionar, que además este anticuerpo es de uso en pacientes con padecimientos autoinmunes, donde también existe información limitada; con el paso de los años y gracias a un mejor conocimiento del fármaco, existirá un espectro más amplio de pacientes a los cuales se podrá ofrecer el rituximab y otros anticuerpos como tratamiento, por lo que es importante definir factores de riesgo para desarrollo de citopenias y su evolución.

Tedeschi et al. Reportan frecuencias de citopenias prolongadas más bajas que las reportadas en nuestro estudio (44% en su estudio prospectivo y 27.5% en el retrospectivo), probablemente asociado a características diferentes en la población de nuestro país y a que ésta se trata de una cohorte retrospectiva, vale la pena continuar un análisis prospectivo con

seguimiento estrecho en estos pacientes, sobre todo evaluar en nuestra población el rol de SDF-1 ya descrito por Dunleavy et al.

La hipoplasia medular fue la causa más frecuente de citopenia, en los pacientes con linfoma folicular probablemente asociado a la mayor tasa de recaídas (como es la evolución natural del linfoma) y por lo tanto, requerimiento de múltiples quimioterapias, es de considerar entonces la toxicidad de la fludarabina en particular como parte de la segunda línea en estos pacientes, que si bien es un efecto ya conocido, vale la pena considerar la necesidad de una escala que sea capaz de evaluar el grado de toxicidad que puede condicionar. Llama la atención que los únicos dos pacientes con diagnóstico de t-LMA corresponden al grupo de pacientes con LDCGB, aparentemente sin evolución de mielodisplasia previa, con una línea de tratamiento de quimioterapia y radioterapia de consolidación, sin alguna asociación franca a algún factor de riesgo específico.

Del síndrome mielodisplásico secundario a tratamiento (t-SMD) estos pacientes cursan con una mala respuesta a tratamiento y evolución tórpida, con una media de supervivencia global del 62.5%. Si bien se debe valorar la escala pronóstica del MDACC en nuestra población con el fin de personalizar el tratamiento y crear estudios prospectivos en base al mismo.

7. Conclusiones

La forma de presentación del síndrome mielodisplásico secundario a tratamiento es muy variada, con tiempos de evolución que pueden ir de meses hasta años.

Se necesitan estudios prospectivos para identificar el rol en la patogenia de las citopenias tardías en los pacientes con t-SMD, ya que más de la mitad de éstos pacientes no presentan recuperación hematológica, por lo que además habrá que evaluar el seguimiento en un período más prolongado. Con respecto al resto de citopenias descritas, gracias al creciente uso de rituximab, incrementará el número de casos reportados de neutropenia tardía, además del uso de otros anticuerpos monoclonales por lo que es un efecto a considerar y tener en cuenta como parte de la vigilancia y complicaciones a mediano y largo plazo en éstos pacientes.

8. Bibliografía

1. Candelaria M, Dueñas-González A. Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015; 14:655-665
2. Aksentijevich I, Flinn I. Chemotherapy and Bone Marrow Reserve: Lessons Learned from Autologous Stem Cell Transplantation. *Cancer biotherapy and radiopharmaceuticals*. 2002;17: 399-403
3. Dunleavy K, Hakim F, Kim HK, et al. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor-1 and granulocyte homeostasis. *Blood*, 2005; 106 (3): 795-802
4. Cattaneo C, Spedini P, Casari S, et al. Delayed-onset peripheral blood cytopenia after rituximab: Frequency and risk factor assessment in a consecutive series of 77 treatments. *Leukemia and Lymphoma*, June 2006; 47 (6): 1013-1017.
5. Tournilhac O, Cazin B, Lepretre S, et al. Impact of frontline fludarabine and cyclophosphamide combined treatment on peripheral blood stem cell mobilization in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2004: 363-365
6. Stamatopoulos K, Papadaki T, Pontikoglou C, et al. Lymphocyte subpopulation imbalances, bone marrow hematopoiesis and histopathology in rituximab-treated lymphoma patients with late-onset neutropenia. *Leukemia*. 2008; 22: 1446–1449.
7. Terrier B, Ittah M, Tourneur L, et al. Late-onset neutropenia following rituximab results from a hematopoietic lineage competition due to an excessive BAFF-induced B-cell recovery. *Haematologica*. 2007; 92(2):e20-3.
8. Tesfa D, Gelius T, Sander B, et al. Late-onset neutropenia associated with rituximab therapy: evidence for a maturation arrest at the (pro)myelocyte stage of granulopoiesis. *Medical Oncology*. 2008; 25:374–379
9. C. Keane C, Nourse J, Crooks P, et al. Homozygous FCGR3A-158V alleles predispose to late onset neutropenia after CHOP-R for diffuse large B-cell lymphoma. *Internal Medicine Journal*. 2012; 42(10): 1113-1119
10. Wilop S, Galm O, Dada R, et al. Rituximab-associated changes in platelet count in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia and Lymphoma*. 2008; 49 (11): 2116-24
11. Souchet L, Levy V, Ouzegdouh M, et al. Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *American Journal of Hematology*. 2016; 00:00–00.
12. Gill S, Carney D, Ritchie D, et al. The frequency, manifestations, and duration of prolonged cytopenias after first-line fludarabine combination chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2010; 21(2):331-334.

13. Strati P, Wierda W, Burger J, et al. Myelosuppression After Frontline Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. Analysis of Persistent and New-Onset Cytopenia. *Cancer*, 2013; 3805-3811
14. Quintás-Cardama A, Daver N, Kin H, et al. A Prognostic Model of Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome for Predicting Survival and Transformation to Acute Myeloid Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2014; 14:401-410.
15. Le Beau M, Albain S, Larson R, et al. Clinical and Cytogenetic Correlations in 63 Patients with Therapy-Related Myelodysplastic Syndromes and Acute Nonlymphocytic Leukemia: Further Evidence for Characteristic Abnormalities of chromosomes No. 5 and 7. *Journal of Clinical Oncology*, 1986: 325-345
16. Panagopoulos I, Fioretos T, Isaksson M, et al. Expression of NUP98/TOP1, But Not of TOP1/NUP98, in a Treatment-Related Myelodysplastic Syndrome With t(10;20;11)(q24;q11;p15). *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2002; 27:249-254
17. Beauchamp-Nicoud A, Feneux D, Bayle C, et al. Therapy Related Myelodysplasia and/or acute myeloid leukaemia after autologous haematopoietic progenitor cell transplantation in a prospective single centre cohort of 221 patients. *British Journal of Hematology*, 2003; 122:109-117
18. Ge I, Saliba R, Maadani F, et al. Patient age and number of apheresis days may predict development of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for lymphoma. *Transfusion* 2017; 0:1-6
19. Pedersen-Bjergaard J, Christiansen DH, Desta F, et al. Alternative genetic pathways and cooperating genetic abnormalities in the pathogenesis of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Leukemia* 20, 2006; 1943-1949
20. Li L, Sun C, Francisco L, et al. Altered Hematopoietic Cell Gene Expression Precedes Development of Therapy-Related Myelodysplasia/Acute Myeloid Leukemia and Identifies Patients at Risk. *Cancer Cell*. 2011; 20: 591–605
21. Zeidan AM, Al Ali N, Barnard J, et al. A comparison of clinical outcomes and prognostic utility of risk stratification tools in patients with therapy-related vs de novo myelodysplastic syndromes: a report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium. *Leukemia*. 2017 Jun; 31(6):1391-1397.