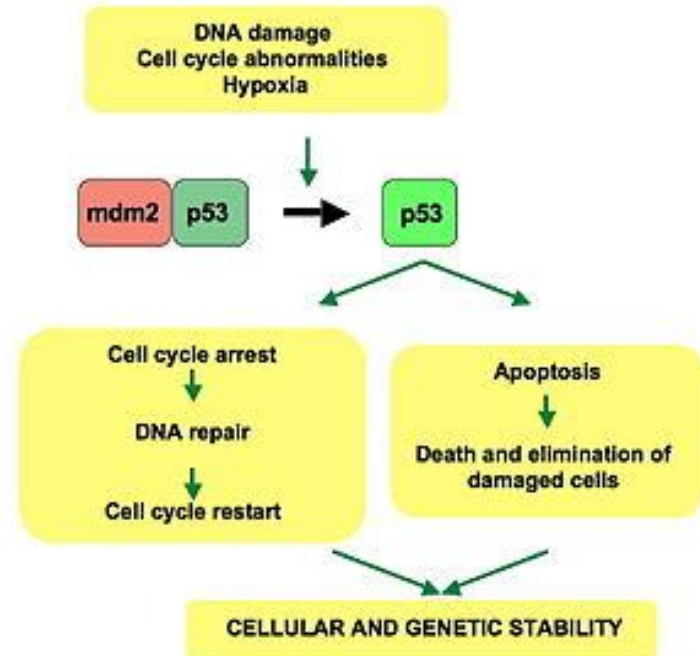


Síndromes Mielodisplásicos

Fernando Ramos
Hospital Universitario de León

- ◆ SMD secundarios: benceno, RTP, QT
- ◆ SMD primarios: tabaco
- ◆ Predisposición: edad, SNPs de GST, NQO1, GATA-1, receptor de G-CSF

- Gen TP53: regula ciclo celular y apoptosis
- **mdm2: degrada p53**
- SNP309 del gen promotor de MDM2: LMA
- Haploinsuf. de RPS14: degradación MDM2
- Degradación de MDM2: apoptosis-p53
- Lenalidomida: estabiliza MDM2



- Estudio de casos y controles (155 controles, 119 5q-, 97 non 5q)
- **SNP309 del gen promotor de MDM2**
- Determinados genotipos pueden favorecer el desarrollo de 5q-

Algunos SNP del promotor de MDM2 podrían aumentar el riesgo de 5q-

- ◆ Los SMD a veces tienen un **origen familiar** (mut. en TERT o RUNX1)
- ◆ Análisis de una familia con varios casos de SMD a edades precoces, que cursaban siempre con **del(20)**
 - Secuenciación exoma completo pacientes
 - Análisis en paralelo de linfocitos T
 - Análisis comparativo con familiares sanos, ascendientes y descendientes
 - Análisis paralelo de 10 pacientes con del (20)
- Se detectó una **mutación en el factor de transcripción Dido1** (Death inducer-obliterator 1), que se localiza en 20q33.13 e interviene en el control de la apoptosis celular.
 - Estaba presente en todos los familiares afectados
 - No estaba presente en los casos con del (20) (q11.2)

Las mutaciones de Dido1 se asocian a SMD familiar específico

- ◆ **Contexto inmune:** en los SMD de menor riesgo existe un aumento de la apoptosis y un contexto autoinmune, mientras que en los de mayor riesgo existe una disminución de la apoptosis y un contexto inmunosupresor
 - Estudio transversal, N= 29+49 (controles+SMD)
 - Brasil, IP: M. Rodriguez Lopes
 - Análisis de poblaciones linfocitarias y expresión de genes de citocinas inflamatorias (FOXP3, IL10, TGFB1, CTLA4)
- En los SMD hay una **reducción del rec. infocitario** (vs. controles)
- En los de **menor riesgo** hay aumento de CD3+/CD8+
- En los de **mayor riesgo** hay aumento de CD3+/CD4+
- **Vínculos entre CD4, CD8, expresión de IL10 y dep. Tx**

La IL10 podría tener un papel fisiopatológico en la dep-Tx

- ◆ En varias neoplasias, incluyendo la LMA, **están elevados** en el suero varios **metabolitos del triptófano** (kinurenina, ac. kinurénico, ác. antranílico, etc) que bloquean la proliferación de diversos progenitores hematopoyéticos.
- ◆ Se desconoce su situación en los SMD.
 - Estudio transversal
 - Controles +SMD (132)+LMA (119), Francia, IP: C. Berthon
 - HPLC, ratio triptófano/kinurenina
- En los SMD hay una elevación de los metabolitos del TRP, que **se correlaciona** con la intensidad de las citopenias, la dishemopoyesis, la proporción de blastos y la dependencia transfusional

En los SMD la elev. de los metabolitos del TRP altera la hematopoyesis

- ◆ Los estudios citogenéticos tienen generalmente como fuente la MO
 - ◆ El estudio de la **evolución citogenética clonal** tiene interés pronóstico y terapéutico creciente, pero **la SP sería más cómoda**
 - ◆ Algunos autores (Arenillas, 2011; Abáigar 2011) han encontrado una buena concordancia con la SP cuando se utiliza SNP-arrays o incluso FISH
-
- 23 pacientes con muestras de MO y SP
 - SNP-arrays y secuenciación de 22 genes
 - **Concordancia** en casos con mutación conocida: 98%
 - Idem. en casos sin mutación conocida previamente: 84%
 - La **sensibilidad** de las técnicas es **algo menor** en la SP

En los estudios citogenéticos evolutivos, se puede usar la SP

◆ El **ADN extracelular circulante en el plasma/suero** podría ser una fuente muy accesible de ADN para estudios moleculares.

■ Estudio transversal

■ Análisis de la calidad del ADN extracelular para estudios genéticos y epigenéticos, en comparación con la MO

■ Mayor concentración de ADN en plasma en los casos de SMD con mayor proporción de bastos en la MO

■ **La calidad resultó adecuada** para estudios genéticos y epigenéticos

El ADN plasmático es una fuente adecuada para genética y epigenética

Citotécnia

Citotécnia	Autor	Comunicación
EMR en SMD (PRAME y WT1)	Qin	3853
Mutaciones en LMMC	Itzykson	3811

Otras comunicaciones seleccionadas

- ◆ La **citogenética refinada de Schanz y cols.** (5 categorías) constituye el núcleo del IPSS-R.
- ◆ El impacto pronóstico del **cariotipo monosómico** en la LMA ha sido demostrado de forma rotunda, pero en los SMD todavía no está claro (Patnaik, 2010; Valcárcel, 2012)
 - Estudio retrospectivo, N=1.014 (819 primarios)
 - 15% con cariotipo monosómico
 - IP: N. Gangat , Rochester
- En su serie **no discrimina bien** entre Muy Bajo/Bajo/Intermedio
- El cariotipo monosómico tiene en esta serie **más relevancia que en el trabajo del GESMD.**

La importancia pronóstica del MK sigue en discusión

- ◆ El IPSS, WPSS, IPSS-R y el WPSS-R son los esquemas más usados
- ◆ En algunos pacientes de “menor riesgo”, podría haberse **subestimado el riesgo real** de muerte y transformación leucémica, por lo que se han diseñado esquemas especiales (LRS, García-Manero).
- ◆ El **GESMD** ha elaborado unas guías en las que se recomienda asignar un mayor riesgo a determinados pacientes.
 - Análisis comparativo de las recomendaciones del GESMD
 - Estudio retrospectivo, N=2.410, IPSS <1.5 puntos
 - I.P.: D. Valcárcel
- **El LRS y el IPSS-R son un poco mejores.** El rendimiento pronóstico de la estrategia del GESMD es algo menor.

El LRS y el IPSS-R identifican mejor el “falso bajo riesgo”



Akaike Information Criteria

	Whole Population	Int-1 IPSS group
Spanish Proposal	12328	6343
Lower Risk Scoring System	12143	6275
IPSS-R	12171	6286
WPSS-R	12240	6333

In the Akaike Information Criteria the lower score indicates a better model fit

Cortesía de D. Valcárcel

Bayesian Information Criteria yield the same results (data not shown)

- ◆ Las mutaciones del gen SF3B1 son muy frecuentes en presencia de sideroblastos en anillo
- ◆ Parecen conferir un mejor pronóstico (Papaemmanuil, 2011; Malcovati, 2011), aunque es un aspecto discutido (Patnaik, 2012)
- ◆ **No hay datos sobre SF3B1 en la ARSA-T**

- Estudio retrospectivo, N=146 (111 ARS + 35ARS-T)
- Multicéntrico, IP: S. Schnittger
- Análisis de mutaciones al diagnóstico y durante la evolución
- Secuenciación profunda de SF3B1 y PCR de JAK2V617F

- SF3B1 mutado en el 85.7% de las ARS y 86.5% de las ARS-T
- Mutación JAK2V617F en el 0% de ARS y el 49.5% de ARSA-T
- **Mejor SG en ARSA-T si mutación en SF3B1 o JAK2V617F**
- SF3B1 no alcanzó significación estadística en la ARSA (sin T)

Mejor SG en la ARSA-T si mutación en SF3B1 o JAK2

- ◆ El **Registro Europeo de SMD (EUMDS)** es un registro prospectivo de SMD de menor riesgo, en el que participan 118 centros de 14 países
- Estudio **prospectivo**, descripción historia natural en 1.000 primeros casos incluidos en el registro (2008-2010), IP: L. de Swart
- La MRT fue mayor en los dependientes de transfusiones y en los que progresaron (impacto independiente de cada variable)
- **En los pacientes dependientes de transfusiones, la muerte sin leucemia se vio influida por la ferritina al diagnóstico**

La ferritina al diagnóstico parece medir la severidad del fallo medular

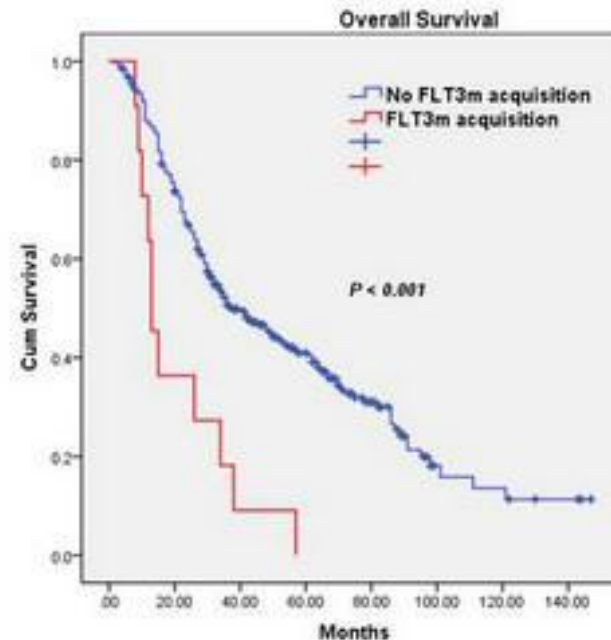
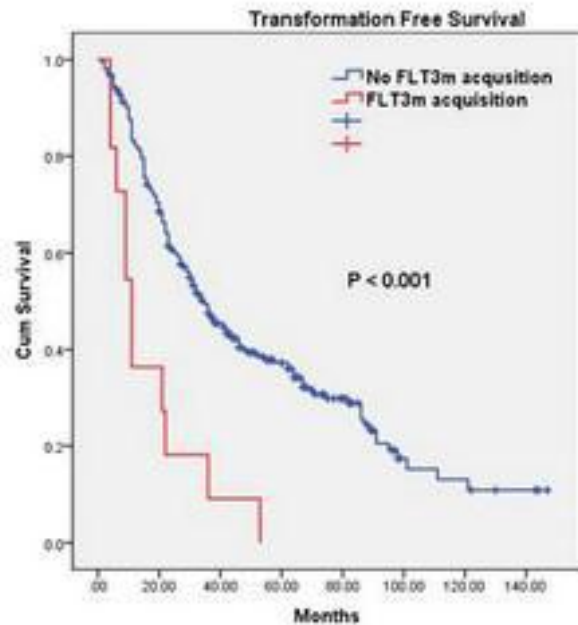
- ◆ El modelo de carcinogénesis comúnmente aceptado supone que la leucemia se desarrolla por acumulación de defectos sucesivos.
- ◆ Las mutaciones en **FLT3** al diagnóstico confieren mal pronóstico en la LMA con citogenética convencional normal, pero son muy raras en los SMD y no se conocen sus implicaciones pronósticas.

- Análisis de mutaciones en FLT3 al diagnóstico y durante la evolución
- Estudio retrospectivo, N=290

- 4% de los pacientes (n=11), **la mayoría ocurrieron durante la evolución** o en el momento de la LMA, latencia 10m
- **La adquisición de la mutación podría desencadenar la evolución leucémica.**

Se debe vigilar la evolución clonal (FLT3) de los pac. de menor riesgo

Figure. TFS and OS in non-FLT3m group vs. FLT3m acquisition group



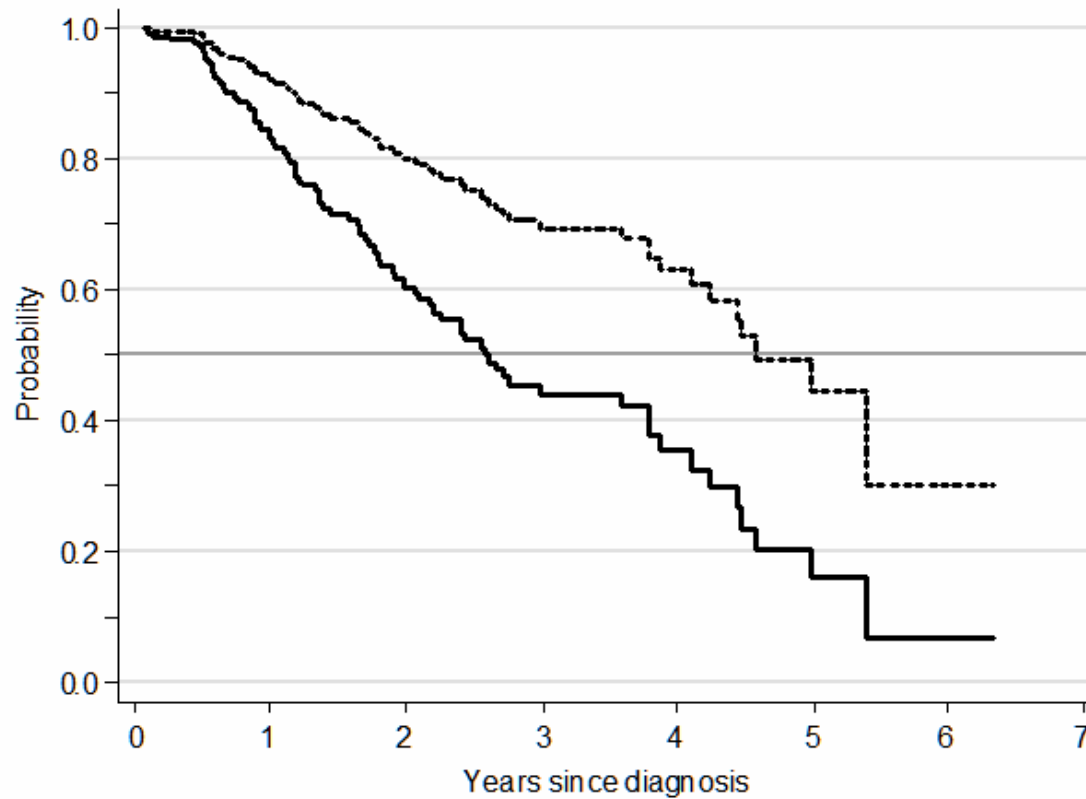
Se debe vigilar la evolución clonal de los pacientes de menor riesgo

- ◆ El IPSS-R se basa en una tremenda serie retrospectiva
- ◆ Las variables mal representadas en la BD no han podido ser analizadas y no se han analizado nuevos marcadores biológicos
- Estudio INBIOMED HEMA-001/2006 del GESMD
- **Prospectivo**, N=200, 2006-2012, criterios OMS
- Todos SMD primarios, **citogenética refinada y muestras vinculadas**
- Estudio de factores pronósticos para SG, evolución leucémica y NLD

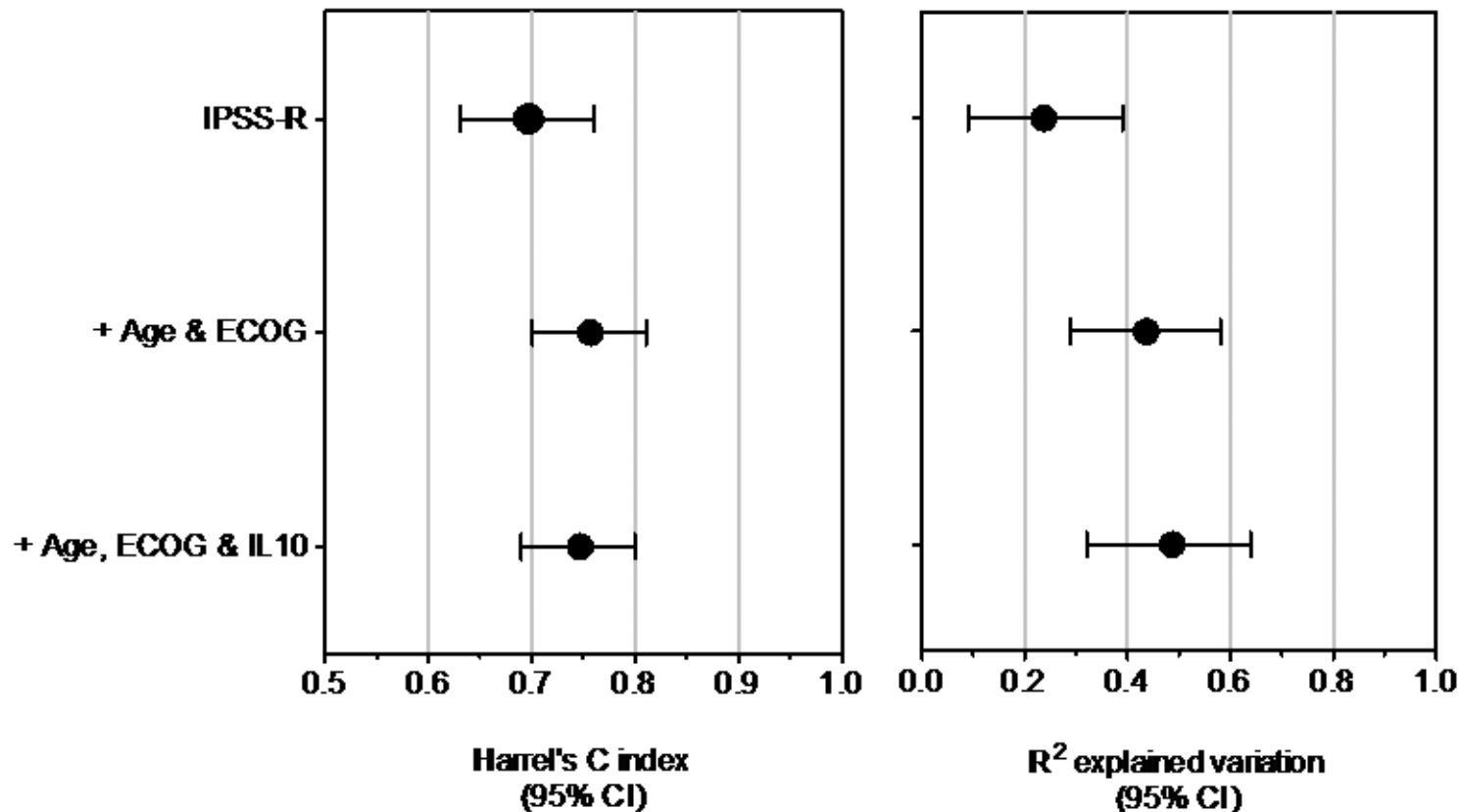
- El IPSS-R predice bien SG y evolución leucémica, pero no la NLD
- La edad y el PS mejoran la capacidad predictiva del IPSS-R
- La adición de la IL-10 mejora el rendimiento del IPSS-R
- La dependencia transfusional, CMB (Lee), etc. no añaden información pronóstica relevante cuando se considera la IL-10

La IL-10 es una herramienta adicional para refinar el IPSS-R

Estimated survival according to plasma IL10 levels, after adjustment for IPSS-R category, age and ECOG performance status.



(dashed line: below 4 pg/mL; solid line: above 4 pg/mL)



La IL-10 es una herramienta adicional para refinar el IPSS-R

Pronóstico

Factores pronósticos	Autor	Comunicación
Validación del IPSS-R	Multiregional Italian MDS-R	1702
Esquema para MDS-U y MDS/MPN-U	Liu	1701
Deleción telomérica del 5q	Haferlach	697
Mutaciones truncadoras en BCOR	Damm	1697
Expresión de CDKN1C en células CD34+	Dietrich	3820
Grupos de mutaciones	Hasrouni	3791
SF3B1	Visconte	3831
MMP-9	Yang	3845
DNMT3A	Lin	3799

Otras comunicaciones seleccionadas

- ◆ La **AZA oral** tiene una biodisponibilidad adecuada y actividad clínica clara en los pacientes con SMD (García-Manero, 2010)
 - Estudio Fase I
 - **PK/PD de diversas pautas orales y comparación con la SC**
 - Diana PD: reducción ≥ 70 en el núm. de loci hipermetilados en el ADN de sangre total (micromatriz Illumina)
 - N=41, IP: E Laille, Celgene y varios centros de EEUU
 - Primer ciclo SC a dosis estándar
 - Sigüientes ciclos VO 120-600 mg x 7d ó 200-300 durante 14-21d
- **Por vía SC a dosis estándar, el efecto máximo se da a los 15 días y no ha desaparecido del todo al día +28. 300 mg VO x 7d es insuficiente.**
- **El mayor efecto hipometilante se consiguió con 300 mg VO x 21d**

La pauta de AZA más eficaz in vitro es **300 mg (planos) v.o./día x 21días**

- ◆ La AZA oral tiene una biodisponibilidad adecuada y **actividad clínica** clara en los pacientes con SMD (García-Manero, 2010)
 - Estudio Fase I
 - N=53, IP: G García-Manero, varios centros de EEUU y Celgene
 - Pacientes de menor riesgo
 - 300 mg VO x **14d ó x21d**

- Efecto clínico **similar**

La superioridad de la pauta de AZA oral de 21 días no está clara todavía

◆ La **clofarabina oral** (20-40 mg/m²) induce una alta proporción de RC (25%) en los SMD de AR, pero su **toxicidad medular e infecciosa** es una limitación importante (Faderl, 2010)

- Estudio fase II, aleatorización bayesiana, SMD de AR (FAB)
- N=32, IP: S Faderl
- Clofarabina oral a **dosis reducidas** (10 mg vs. 20 mg, **dosis plana**)
- 5 días, cada 4-8 semanas, 12 ciclos
- Criterios de respuesta según IWG-2006

- RC+RCi: 22% (similar a las dosis previas).
- No diferencias de respuesta en función de la dosis
- Mielosupresión algo menor.

Modif. HN y nuevos ttos.

Modificadores HN y nuevos tratamientos	Autor	Comunicación
Registro Italiano LENA en 5q- AZA como rescate de LENA	Mecucci	3850
AZA en pacientes con IRC	Komrokji	3833
Comparación no aleatorizada entre AZA y DAC	Douvali	1716
AZA+IDA	Lee	2843
AZA+pracinostat	Adés	1720
Bendamustina + IDA	Quintás-Cardama	3821
Erlotinib en fallo a HMA	Shadman	2622
Risgosertib en fallo a HMA	Thepot	1719
SSIRs en Menor Riesgo	Navada	3794
	Li	3818

Otras comunicaciones seleccionadas

- ◆ En los pacientes con SMD de menor riesgo sin alteraciones en 5q, la respuesta a lenalidomida es limitada (Raza, 2008) con aprox. un 25% de casos de independencia transfusional
- ◆ La expresión de RPS14 está disminuida en alteraciones en 5q y se normaliza tras el tratamiento (Sugimoto, 2012)
- **Estudio retrospectivo, SMD sin alt. en 5q, tratados con LENA**
- N=156, IP: L. Wu, Shangai
- Analizan expresión de **RPS14** como predictor de respuesta
- Expresión disminuida de RPS14 en el 53% (con mayor rec. plaq.)
- Correlación inversa entre RPS14 e índice apoptótico serie roja
- **Mayor prob. de respuesta si RPS14 bajo**
- Estudio no aleatorizado

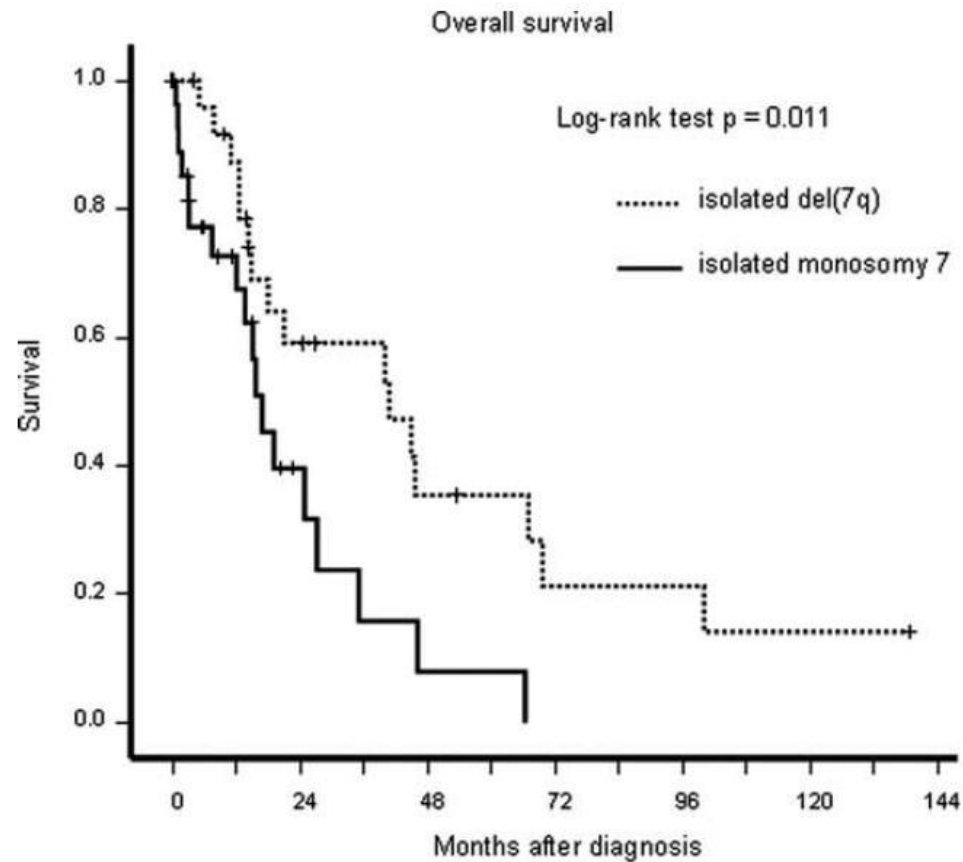
La expresión RPS14 podría ser un factor predictivo de resp. a LENA

- ◆ Las **alteraciones del cromosoma 7** (7q-, -7) confieren mal pronóstico en los SMD (Schanz, 2012)
- ◆ Peor SG en monosomía 7 que en 7q- (Córdoba, 2012)
- ◆ Parece que estos pacientes responden mejor a AZA (Fenaux, 2009)

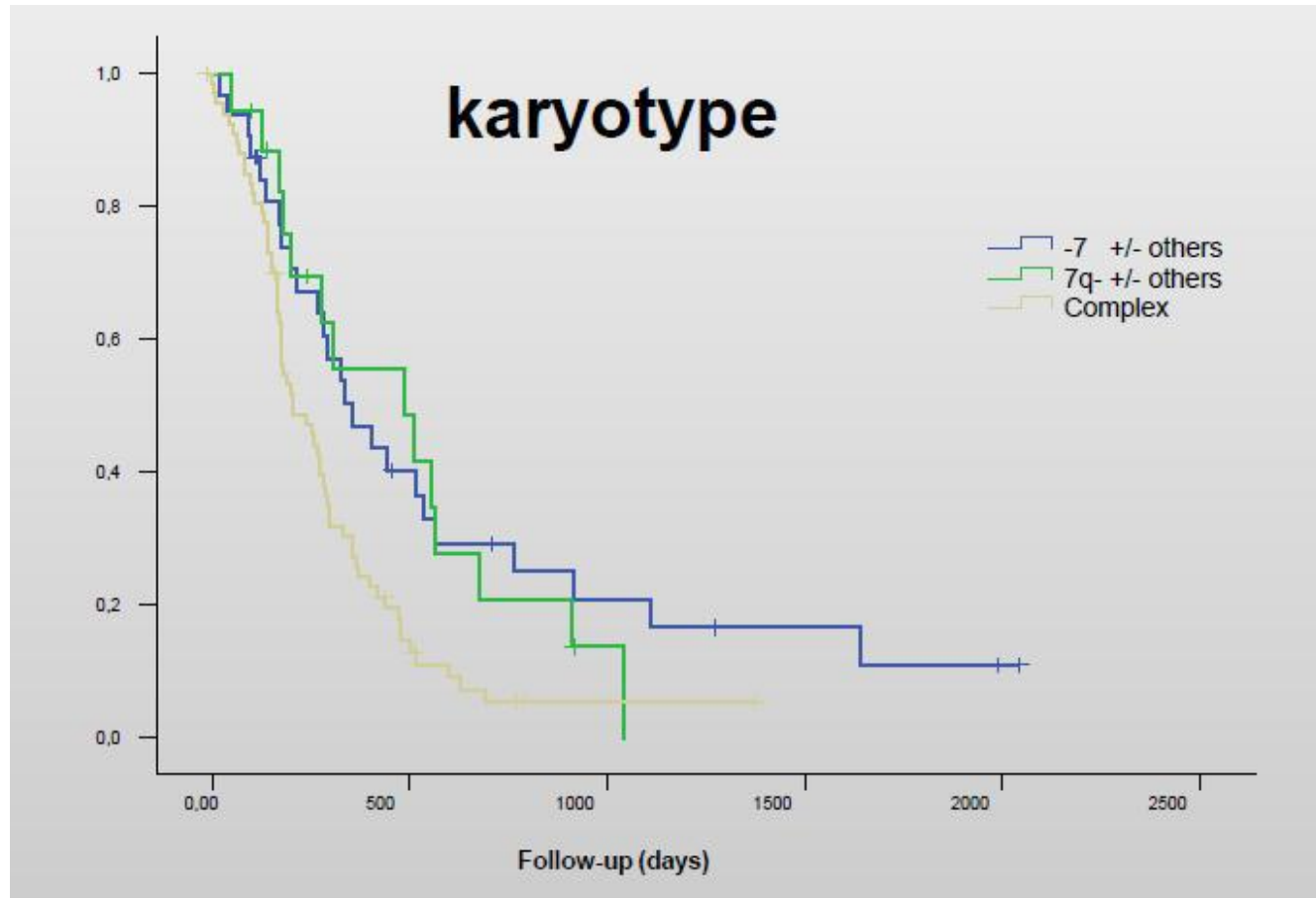
- **Estudio retrospectivo del GESMD y GFM**
- Todos **tratados con AZA**, N=123, IP: M. Díez-Campelo
- Criterios de respuesta según IWG-2006

- RG del 32%, RC12%, indep. Tx 16%.
- Si **cariotipo complejo**, **misma respuesta** pero **peor SG**
- **Evolución similar en monosomía 7 que en 7q-**
- Estudio no aleatorizado

AZA podría ofrecer un beneficio adicional en la monosomía 7



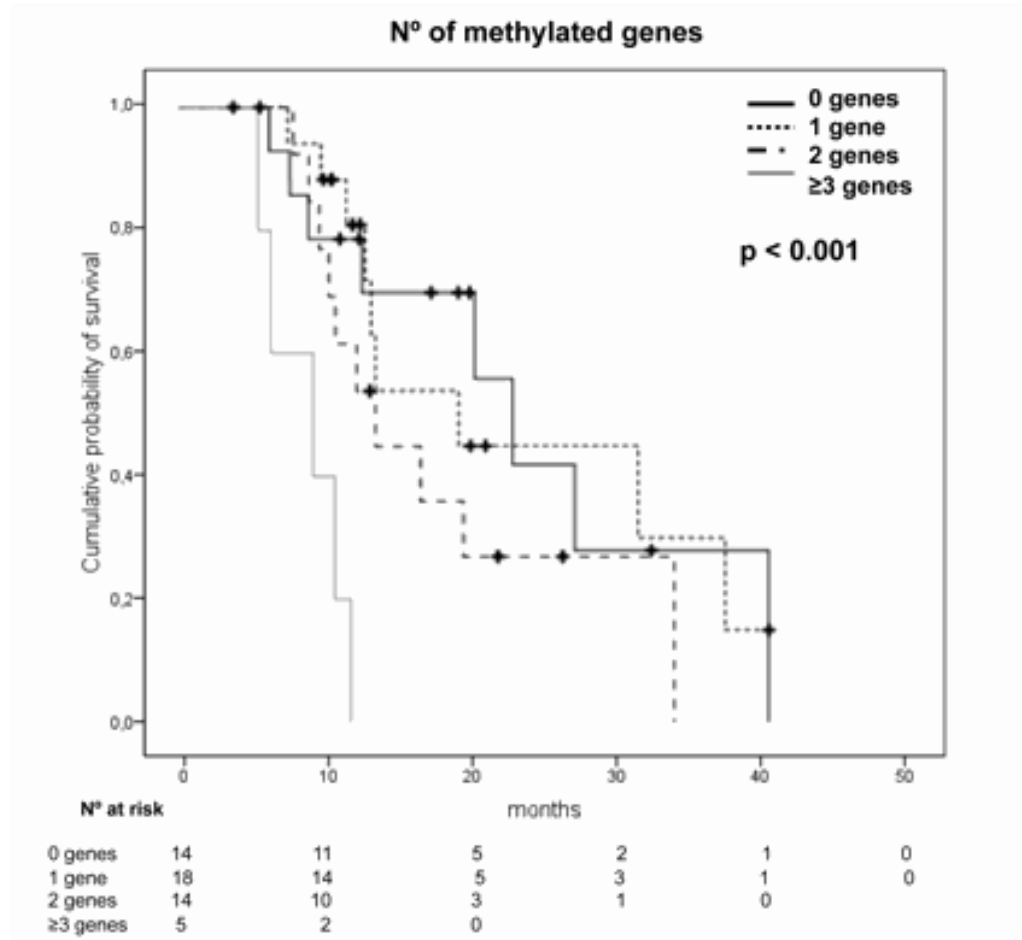
(sin azacitidina; Iris Córdoba, 2012)



AZA podría ofrecer un beneficio adicional en la monosomía 7

- ◆ Se desconoce el impacto de la **hipermetilación del ADN** en el pronóstico de los SMD y la respuesta a AZA.
 - Estudio retrospectivo, MS-MLPA, 24 genes
 - Todos **tratados con AZA**, N=78, IP: M. Abáigar
 - Criterios de respuesta según IWG-2006
- **El número de genes metilados no influyó en la respuesta**, pero sí tuvo un **impacto predictivo independiente en la SG** (más corta cuantos más genes metilados haya)

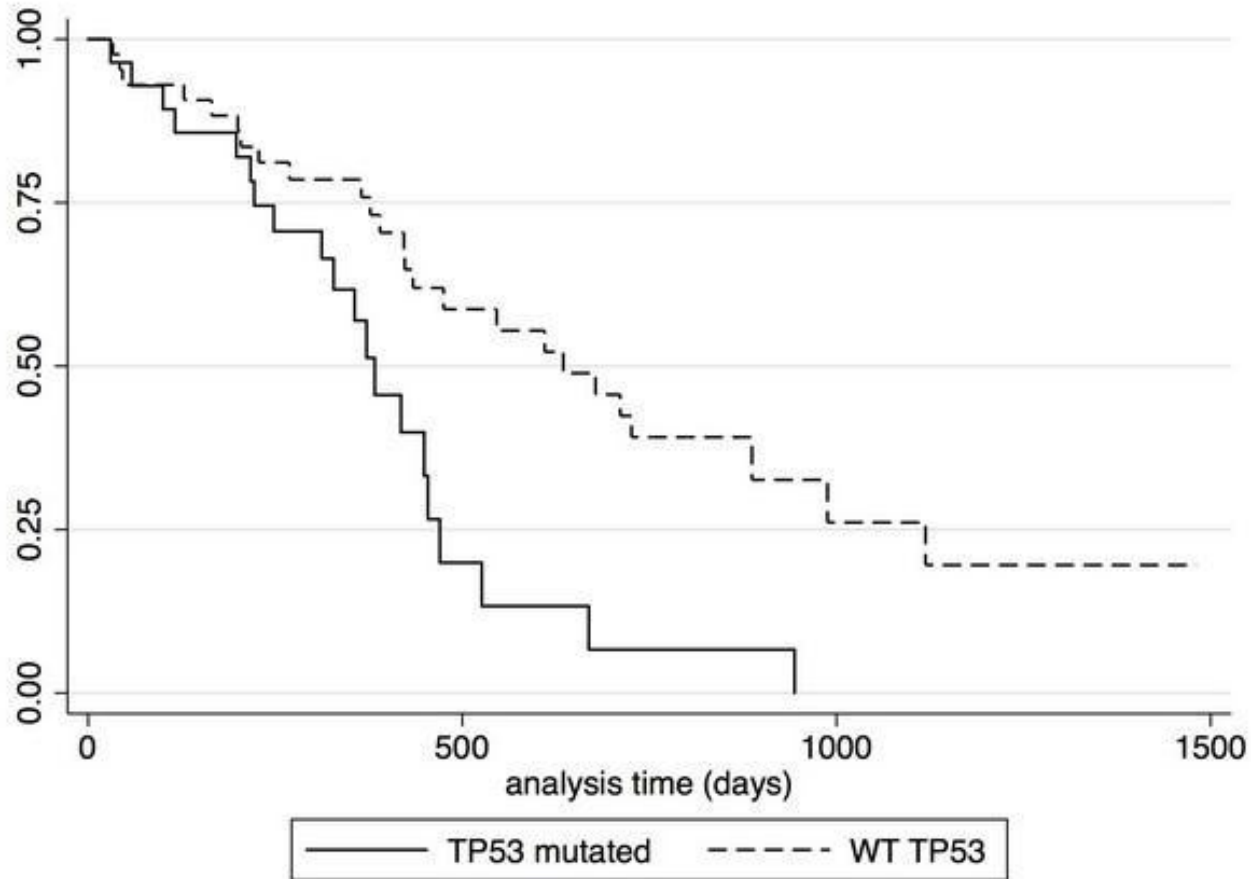
En los tratados con AZA, el núm. de genes metilados influye en la SG



En los tratados con AZA, el núm. de genes metilados influye en la SG

- ◆ Las **mutaciones en TP53** son infrecuentes en los SMD en el momento del diagnóstico y se dan sobre todo en los casos de 5q- y en los de cariotipo complejo.
- ◆ Confieren un pronóstico desfavorable en los pacientes tratados con BSC y con QT convencional, pero se desconoce su impacto en los pacientes tratados con AZA
 - Estudio retrospectivo, SMD de AR según FAB
 - **Todos tratados con AZA**, N=72, IP: C. Bally
 - Ensayo funcional y secuenciación directa
 - Criterios de respuesta según IWG-2006
- Estaba mutado el 40% de los casos. **No influyó en la respuesta**, pero sí en la **SG (impacto pronóstico independiente)**.

En los tratados con AZA las mut. en TP53 influyen en la SG

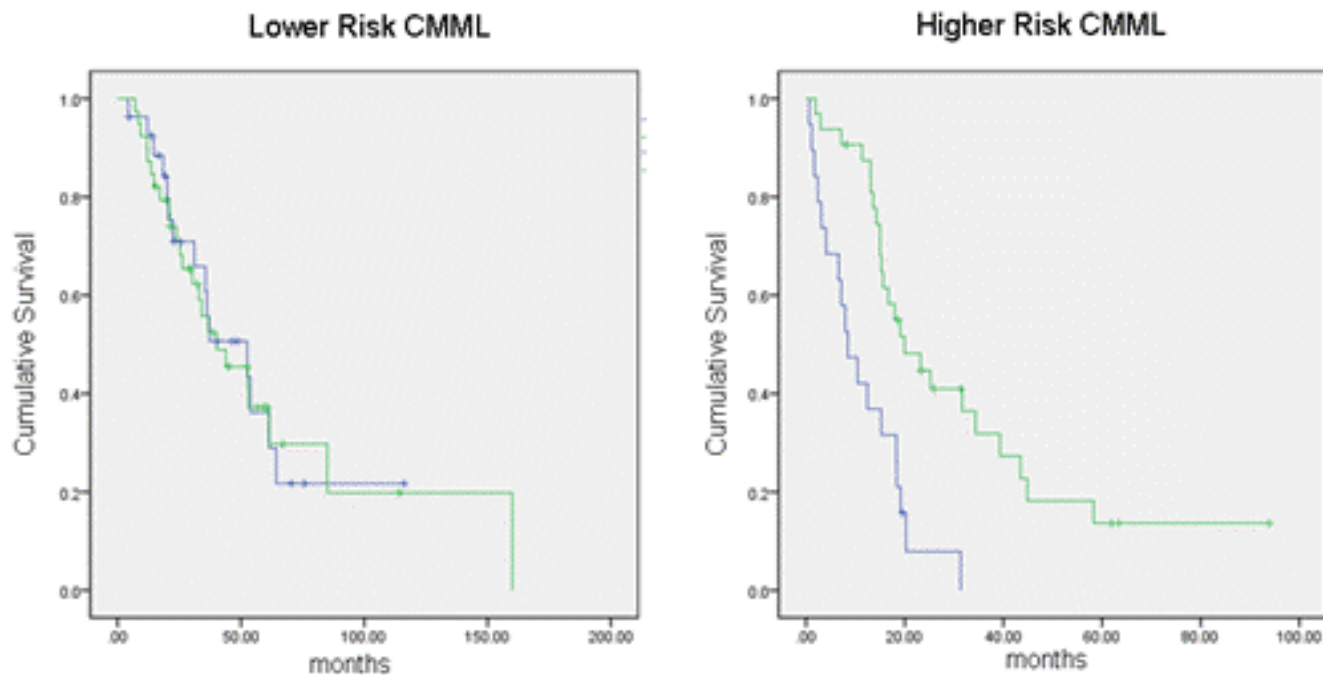


En los tratados con AZA las mut. en TP53 influyen en la SG

- ◆ El beneficio clínico de AZA se ha demostrado también en la **LMMC**, pero el número de pacientes incluidos en los EC es pequeño.
- Estudio retrospectivo, N=123, Lee Moffitt CC, IP: E. Padron
- Revisión 2000-2012, Criterios OMS 2008, LMMC-1: 84%
- **Tratamiento con HMA** en el **72%** de los casos
- Latencia mediana diagnóstico-tratamiento 3 meses
- Supervivencia mediana 30 meses, evolución leucémica 44%
- **El beneficio clínico se limitó a los pacientes de AR (según MDACS)**
- Estudio no aleatorizado

El beneficio de la AZA es más evidente en la LMMC de AR

Overall Survival: Hypomethylating Agent Treatment versus Non-Hypomethylating Agent Treatment



El beneficio de la AZA es más evidente en la LMMC de AR

Factores predictivos

Factores predictivos en presencia de fármacos	Autor	Comunicación
AZA en los SMD hipocelulares	Seymour	3808
SPARC/TNF α y resp. a LENA	Buesche	2826
Acortam. Telóm. y resp. a LENA	Beier	3809
IPSS-R en tratados con AZA	Adés	422
IPSS-R en tratados con AZA	Misra	2816
Citogenética en trat. con AZA	Sebert	2807
Ferritina en trat. con AZA	García	1710
BCL2L10 y resistencia a AZA	Cluzeau	701
MK en tratados con DCA	Lübert	2804
BNIP3 y respuesta a DAC	Lazarini	1708
Secuenciación global del exoma	Husseinzadeh	1698

Otras comunicaciones seleccionadas

- ◆ La **SCU** es una fuente alternativa de PH, in crescendo
- ◆ No hay estudios comparativos aleatorizados entre las diferentes fuentes de PH para pacientes de 50-70 años con SMD

- Multicéntrico Japonés, IP: K. Aoki,
- **Retrospectivo, N=842, 215 TPH de SCU único**
- **Comparación con alo-TPH de DE y DNE**
- Análisis pormenorizado, mediana de seguimiento 3 años

- **SG a 3 años mucho menor con SCU único** (28.4% frente a 46.2-58.2%)
- Mayor NRM por retraso en el prendimiento
- Mayor riesgo de recaída

Peor SG con SCU único que con PHSP/MO (ya sea de DE o DnE)

Trasplante hematopoyético en SMD

Alo-TPH	Autor	Comunicación
TPH en >65 años con SMD	Atallah	1983
Dudas HCT-CI en >65 años	Conter	2032
AZA y función NK	Socket	4122
AZA pre-TPH y prendimiento	Kim	3806

Otras comunicaciones seleccionadas

- ◆ Las **infecciones** son frecuentes en los pacientes con SMD
- ◆ Misma incidencia **con AZA** que con grupo control
- ◆ Incidencia mayor en los primeros meses de tratamiento

- 144 casos de SMD (FAB), Hôpital Avicenne, Paris
- **Estudio antes-después** (2005-2008/2008-2011)
- Profilaxis con Levofloxacino y Posaconazol, 6 primeros ciclos

- Mortalidad a 4 ciclos: 14.5%, único FR: recuento de neutrófilos
- Sepsis 34%, UCI 5%
- **No diferencias claras entre ambos periodos**
- No aleatorizado

SMD con AZA: por ahora no hay datos que avalen la profilaxis ATB/ATF

- ◆ Análisis **retrospectivo** tratamiento quelante con **deferasirox**
- ◆ Base de datos de Medicare, 2005-2008, N=4226
- ◆ SMD de menor riesgo, dependientes de transfusiones

- Análisis sofisticado, con ajuste multivariante minucioso
- No aleatorizado

- HR para SG 0.77 (IC 95% 0.54-**1.0**) en los que lo tomaron 6 meses
- HR para SG 0.34 (IC 95% 0.8-0.65) en los que lo tomaron 12 meses

Parecen necesarios >6 meses de tratamiento para obtener beneficio

- ◆ Estudio **IRON-2**
- ◆ 47 hospitales, **1 año de seguimiento**, N=263, IP: A Remacha.
- ◆ Longitudinal **prospectivo** de sobrecarga férrica
- ◆ SMD de menor riesgo, dependientes de transfusiones

- Deferasirox en el 85 % de los casos
- Ferritina > 500 ng/mL al Dx 25%
- Ferritina > 1000 al Dx 9% y durante el seguimiento 82%
- Ferritina mediana al inicio del tratamiento quelante 1570 ng/mL

- **Mejor SG, menos AA cardiacos, menos transformación leucémica**
- No aleatorizado

El 80% de los pacientes tienen ferritinas > 1000 en 1 año

- ◆ El esquema nórdico predice la **respuesta a la EPO/DPO**
- ◆ La presencia de **MLD** podría reducir la respuesta (Howe,2010)
 - **Estudio retrospectivo del GFM y FISM**
 - SMD de menor riesgo, 1994-2010, N=503
 - Todos no-depend. de Tx y con EPO sérica <500
 - Criterios de respuesta según IWG-2006
- **Factores predictivos de respuesta:**
- Hb >9 g/dL, EPO <150 mU/mL y **ausencia de disgranulopoyesis**
- La MLD tenía una significación límite

La disgranulopoyesis reduce la respuesta a EPO/DPO

- ◆ Tanto el SMD como la CMB influyen en la SG y en la CVRS
- ◆ También influye la fragilidad, pero todavía se mide poco
- ◆ Existen instrumentos específicos para medir fragilidad

- **Estudio prospectivo** de 236 pacientes con SMD (**seguimiento 2 años**)
- IP: Rena Buckstein, Toronto
- Análisis sistemático de CMB, fragilidad, astenia y CVRS

- La CVRS se mantiene bastante estable durante el seguimiento
- Cuando la Hb pre-transf. es <10 g/dL se nota más astenia y disnea
- Cuando la Hb pre-transf. es <9 g/dL se resiente la CVRS (EQ-5D)
- La astenia tiene un origen complejo

La hemoglobina pre-transfusional no debería bajar de 9-10 g/dL

Frailty



- Age related vulnerability state created by loss of physiologic reserve
 - Predictive of a range of adverse health outcomes
 - VES-13, G8, GFI, Fried frailty indices
 - Elements of the complete geriatric assessment (CGA) often used
- Rockwood developed a simple 9-point clinical frailty scale
 - Highly correlated with the risk of death, institutionalization, worsening health and hospital use
 - Highly correlated with validated clinical frailty indices

Predictor of QoL at Baseline by Univariate Analysis

14

	Phys	Role	EQ-5D	FACT-F	Dyspnea
Hgb (all 6)	.005	.02	.001	<.0001	.001
< 80 vs ≥120	.01	NS	.006	.004	.0005
80-89 vs ≥ 120	.01	.0024	.009	.0004	.009
90-99 vs ≥ 120	NS	NS	NS	.02	.005
100-109 vs ≥120	NS	NS	NS	NS	NS
110-119 vs ≥ 120	NS	NS	NS	NS	NS
Hgb ≥ 100	.001	.007	<.0001	<.0001	<.0001



Health Utilities (EQ-5D) According to Hgb Thresholds

A. Hgb < 80 (17)	.74
B. < 80-89 (25)	.72
C. 90-99 (34)	.80
D. 100-109 (45)	.85
E. 110-119 (25)	.85
F. > 120 (33)	.81



Cortesía de R. Buckstein

- ◆ Estudio prospectivo internacional sobre **CVRS** en SMD
- ◆ N=240, 37 centros
- ◆ IP: Fabio Efficace, GIMEMA

- FACIT-fatigue, QLQ-C30
- Metodología robusta

- La astenia es el factor que más afecta a la CVRS en estos pacientes
- No encuentran que la astenia esté relacionada con la edad, sexo, IPSS, comorbilidad ni con la dependencia transfusional...
- La dependencia transfusional depende de la Hb y de la decisión del médico para transfundir...

La astenia es el factor que más afecta a la CVRS en SMD

Tratamiento de soporte y CVRS

Tratamiento de soporte	Autor	Comunicación
Eltrombopag	Oliva	923
Romiplostim	Kantarjian	421
Romiplostim	Sekeres	2801
Deferasirox	GIMEMA	425
Deferasirox	Lyons	3800

Otras comunicaciones seleccionadas