



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

**“CATEGORIZACIÓN DE PACIENTES CON  
SÍNDROME MIELODISPLÁSICO MEDIANTE EL  
*REVISED INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING  
SYSTEM*”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

**GENÉTICA MÉDICA**

PRESENTA:

DRA. MARÍA EMILIA ARTEAGA ESPINOSA

TUTOR: DR. OSVALDO M. MUTCHINICK B.

MÉXICO, D.F. - 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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

INTRODUCCIÓN .....	3
Síndrome Mielodisplásico .....	3
Definición .....	3
Clasificación .....	4
Diagnóstico .....	5
Citogenética.....	6
Anormalidades más frecuentes.....	7
International Prognostic Scoring System .....	11
Revised International Prognostic System .....	13
JUSTIFICACIÓN .....	15
OBJETIVOS .....	16
Objetivo general .....	16
Objetivos específicos .....	16
MATERIAL Y MÉTODOS .....	17
Diseño del estudio .....	17
Características de la muestra .....	17
Variables clínicas .....	18
Clasificación citogenética.....	18
Categorización de pacientes por IPSS e IPSS-R.....	19
RESULTADOS .....	21
DISCUSIÓN .....	23
CONCLUSIONES .....	27
AGRADECIMIENTOS.....	28
REFERENCIAS .....	29

## INTRODUCCIÓN

### SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

#### DEFINICIÓN

El síndrome mielodisplásico comprende un grupo heterogéneo de trastornos malignos de las células hematopoyéticas, con historia natural, curso muy diverso y un riesgo incrementado de transformarse a leucemia mieloide aguda (LMA)<sup>1</sup>. De acuerdo al sistema de clasificación para cáncer hematológico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) corresponde a una de las cinco categorías mayores de neoplasias mieloides.<sup>2,3</sup> con una prevalencia estimada en población caucásica de 3-4 por cada 100.000 habitantes, la misma que aumenta con la edad ya que en pacientes de 60 años o más ésta es de 7-35 por cada 100.000 habitantes<sup>4</sup>, su incidencia anual excede 20 de cada 100.000 habitantes<sup>2</sup>, afectando más a hombres que a mujeres, con una tasa de incidencia de 1.8.<sup>2,4</sup>

En el 60 al 70% de los casos la causa es desconocida y se denomina síndrome mielodisplásico de origen primario. Se ha observado que en un pequeño porcentaje de los casos la exposición previa a quimioterápicos como agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasa o podofilotoxinas, así como exposición a radioterapia son un factor de riesgo predisponente por lo que en estos casos se denomina síndrome mielodisplásico secundario<sup>5</sup>. De la misma manera se han propuesto como factores de riesgo el tabaquismo, exposición ocupacional a solventes y químicos, obesidad e historia familiar<sup>6,7,8,9</sup>, sin embargo poco se conoce del rol que éstos factores jueguen en la fisiopatología así como en la progresión de la enfermedad. El riesgo para SMD como para LMA está aumentado en ciertos síndromes genéticos tales como: Síndrome de Blackfan-Diamond, síndrome de Shwachman-Diamond, disqueratosis congénita, Anemia de Fanconi que son consideradas condiciones constitucionales que predisponen a trastornos hematológicos de este tipo.<sup>2</sup>

En el SMD una célula madre hematopoyética maligna anormal adquiere ventaja mitótica sobre sus contrapartes normales resultando en una clona que interrumpe la

función normal de la médula ósea, pero a diferencia de otras neoplasias hematopoyéticas, éstas células clonales retienen su capacidad de maduración, adicionalmente la población celular que se expande rápidamente se caracteriza por apoptosis excesiva.<sup>10</sup> Ambas características mencionadas (diferenciación y apoptosis) se pierden cuando el SMD progresa a LMA.<sup>11,12</sup> En ninguna otra neoplasia existen signos de supervivencia y muerte celular tan paradójicos e íntimamente conectados como en el SMD, aunque el evento inicial y el mecanismo subyacente que desencadenas que una célula madre adquiera características clonales sigue sin determinarse.<sup>11</sup>

Dependiendo del subtipo, el SMD puede variar desde una condición indolente con una larga historia natural a subtipos análogos a la leucemia mieloide aguda y muerte, lo que conlleva a una problemática en cuanto a la modalidad del tratamiento y la elección del momento oportuno para una intervención más agresiva.<sup>13</sup>

## **CLASIFICACIÓN**

En un inicio el SMD era conocido como anemia pseudoaplásica debido a la presencia de citopenias con hiper celularidad en MO, en 1941 se integró dentro del grupo de anemias refractarias hasta que en el 1982 la French-American-British (FAB) publicó una clasificación sistemática que comprendía 5 subcategorías de síndrome mielodisplásico basada principalmente en la proporción de mieloblastos: Anemia refractaria, anemia refractaria con sideroblastos en anillo, anemia refractaria con exceso de blastos, anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, y leucemia mielomonocítica crónica.<sup>14</sup> Posteriormente en el 2001 la OMS realizó modificaciones a la clasificación de la FAB disminuyendo el número de blastos necesarios para el diagnóstico de LMA a 20%, colocando a la leucemia mielomonocítica crónica en una nueva categoría y reconociendo que la displasia multilineaje y la delección aislada de 5q son características distintivas en subtipos de la enfermedad con conteo bajo de blastos; la revisión del 2008 de la OMS mantiene las modificaciones y clasifica el SMD en 6 subcategorías (Tabla 1).<sup>15</sup>

**Tabla 1. Clasificación de SMD de acuerdo a la OMS 2008**

Citopenia refractaria con displasia unilinaje Anemia refractaria (sideroblastos en anillo <15% de precursores eritroides) Neutropenia refractaria Trombocitopenia refractaria
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (displasia limitada a línea eritroide, sideroblastos en anillo ≥15%)
Citopenia refractaria con displasia multilineaje (independiente del conteo de sideroblastos)
Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) AREB-1 (2-4% de blastos circulantes o 5-9% de blastos en MO) AREB-2 (15-19% de blastos circulantes ó 10-19% de blastos en MO ó cuerpos de Auer)
Síndrome mielodisplásico con del(5q) aislada
Síndrome mielodisplásico inclasificable

## DIAGNÓSTICO

El SMD se sospecha por la presencia de citopenias en estudios de rutina en sangre periférica, lo que obliga a la realización de un aspirado y biopsia de médula ósea para confirmación diagnóstica en donde ambos procedimientos proveen información diferentes. El aspirado de médula ósea permite una evaluación detalladas de la morfología celular y el porcentaje de blastos fundamental para establecer la gravedad y progresión. La biopsia de médula ósea permite la determinación de celularidad y alteración en la arquitectura que ayudarán en la elección terapéutica.<sup>16</sup> Se considera que la displasia en médula ósea debe involucrar al menos el 10% de las células de una línea mieloide específica.<sup>2</sup>

Se deben realizar estudios adicionales para completar la evaluación de un paciente con SMD, principalmente el análisis citogenético en médula ósea que será discutido ampliamente en la siguiente sección. Otros estudios que no son considerados como procedimientos rutinarios para el diagnóstico son la citometría de flujo que brinda información en casos de mínima displasia y la hibridación fluorescente in situ (FISH) que puede brindar información adicional sin embargo por la heterogeneidad de las alteraciones no reemplaza a la citogenética convencional.<sup>15</sup>

## CITOGENÉTICA

La incidencia de anormalidades cromosómicas en médula ósea de pacientes con SMD va desde un 40-70%, con un promedio de 50% en pacientes con SMD primario, y hasta el 95% de pacientes con SMD secundario al momento del diagnóstico, las diferencias observadas dependen de factores técnicos tales como la duración del cultivo in vitro y el número de metafases analizadas (20-30).<sup>17</sup> Ninguna de las alteraciones cromosómicas encontradas en estos pacientes es específica porque también se pueden encontrar en distintos tipos de neoplasias hematológicas, y con excepción de la delección de 5q ninguna otra esta asociada directamente a un subtipo de SMD de los mencionados en la clasificación de la OMS.

Las delecciones cromosómicas son la alteración más común y se estima que se encuentran hasta en el 50% de los pacientes, por lo general la delección es intersticial y puede tener un tamaño muy variable, pero a pesar de estas características se han determinado segmentos cromosómico que se pierden constantemente denominados regiones críticas (RC). Las delecciones más frecuentes involucran los brazos largos de los cromosomas 5, 7, 20, 11, 13 y los brazos cortos de los cromosomas 12 y 17.<sup>16</sup> Por lo general se encuentran como defectos únicos en SMD de bajo riesgo y junto con otras anormalidades en SMD de alto riesgo. La segunda alteración cromosómica es la pérdida de un cromosoma completo, siendo las monosomías más frecuentes las de los cromosomas 7, 5 y Y. Se cree que tanto las delecciones como las monosomías tienen un mecanismo etiopatogénico similar ya que pueden determinar la pérdida de un alelo de un gen supresor tumoral, seguidos por un segundo evento patológico en el alelo normal, lo que llevaría a un descontrol del ciclo celular, de la reparación del ADN y de la apoptosis.

La tercera alteración cromosómica más frecuente es la ganancia de un cromosoma completo, las trisomías más frecuentes son las de los cromosomas 8, 11 y 21. Las translocaciones balanceadas que son muy comunes en otras neoplasias hematológicas son muy raras en SMD y pueden servir para realizar diagnóstico diferencial, por el contrario las translocaciones desbalanceadas son comunes y se

encuentran hasta en el 15% de pacientes. Los cromosomas involucrados con mayor frecuencia son el 5 y el 7.<sup>16</sup>

## **ANORMALIDADES MÁS FRECUENTES**

### ***SÍNDROME 5q- Y MONOSOMÍA 5***

La incidencia del síndrome 5q- tiene una incidencia del 10-20% en SMD primario y 40% en SMD secundario, corresponde a la única alteración citogenética que identifica a un subtipo específico de SMD en la clasificación de la OMS. Para que se defina como síndrome 5q- la deleción debe ser intersticial, debe ser la alteración única en el cariotipo y presentar  $\leq 5\%$  de blastos. En base a estos criterios es más común en mujeres con una relación 3:1 y su incidencia máximo es entre los 60-65 años de edad. El punto de ruptura más proximal está localizado en la banda 5q13 y el punto más distal en la banda 5q33 y el mecanismo subyacente ha sido discutido ampliamente, en donde se discute la posibilidad de que se trate de un evento gatillado por el proceso de envejecimiento en el sexo femenino.

Desde el punto de vista clínico se observa anemia macrocítica y algunas veces leucopenia, en la médula ósea se observa displasia de la línea eritroide, precursores inmaduros de la línea granulocítica y cambios displásicos en la línea megacariocítica. El pronóstico de los pacientes es bueno, requiriendo únicamente transfusiones sanguíneas dependiendo de sus requerimientos y quelantes de hierro para evitar complicaciones derivadas del tratamiento.

Se ha determinado la presencia de dos regiones críticas una localizada en 5q31 y otra en 5q33 ambas con una extensión aproximada de 1.5 Mb que contienen genes supresores tumorales y su pérdida ocasiona el síndrome.<sup>16</sup>

### ***MONOSOMÍA 7 Y DELECCIÓN 7q***

Su incidencia en SMD primario como alteración única ocurre en el 1% de los pacientes y junto con otras alteraciones cromosómicas en el 5-10% de los casos. En el caso de SMD secundario esta alteración está presente junto con otras alteraciones en el



50-60% de pacientes por lo que se ha sugerido que su presencia puede ser debida a la acción de agentes citotóxicos. Sin embargo el hecho de que desórdenes hematopoyéticos con -7 o 7q- presenta características clínicas y biológicas similares sugiere que se deben a la pérdida de función de un gen o genes en esta región. Esta alteración se ha reportado en todos los subtipos de SMD aunque es mucho más frecuente en las formas avanzadas, presentando displasia de las tres líneas celulares y menor respuesta a la quimioterapia. Se han propuesto dos regiones críticas en 7q, una en 7q22 y otra entre las bandas 7q32-q33 sin llegar a determinar los posibles genes involucrados.

La monosomía 7 es también la alteración cromosómica más común en los síndromes constitucionales que tienen predisposición para desórdenes mieloides, como es el caso de la Anemia de Fanconi, en donde se sabe que se trata de un evento secundario en la patogénesis de la enfermedad.<sup>16</sup>

### ***del(17)(p13)***

La pérdida de un segmento del brazo corto del cromosoma 17 está determinado por deleciones, translocaciones desbalanceadas, iso(17q) y menos común por una monosomía del 17. Su incidencia es del 7% en los casos de SMD avanzado y más común en el secundario. La etiopatogenia de esta alteración radica en la pérdida de un alelo de p53 y una posterior mutación o deleción submicroscópica del otro alelo en el cromosoma 17 citogenéticamente normal. Esta alteración está siempre acompañada de más alteraciones cromosómicas y forma parte de cariotipos complejos y se considera un factor esencial para la evolución de la enfermedad. En médula ósea se observan cambios displásicos en la línea granulocítica en un 70% de los casos, y pobre respuesta a quimioterapia.<sup>16</sup>

### ***PÉRDIDA DEL CROMOSOMA Y***

La significancia clínica de esta alteración no está bien definida y el defecto parece estar en relación al proceso de envejecimiento normal, ya que se encuentra presente en el 10% de pacientes con SMD pero también en hasta el 7% de adultos

mayores sin ningún trastorno hematológico. Se considera como un factor favorable para la evolución del paciente. Sin embargo en algunos pacientes con SMD se ha demostrado que se puede tratar de un defecto clonal ya que desaparece cuando el paciente alcanza remisión completa.<sup>16</sup>

### **TRISOMÍA 8**

Esta alteración cromosómica no es específica del SMD ya que puede estar presente en otros trastornos onco-hematológicos. Su incidencia varía entre el 5 al 20%, aparece en el 19% de pacientes con otras alteraciones citogenéticas y en el 10% de pacientes con SMD, por lo que al menos en la mitad de los casos se sugiere que se trata de una alteración secundaria que ocurre en el curso de la enfermedad. Puede estar presente en todos los subtipos de SMD, y en algunos pacientes que tienen dos clones una con trisomía 8 y otra con tetrasomía 8 se ha observado una frecuente evolución a LMA con enfermedad extramedular, por lo que se ha asociado con pronóstico intermedio.<sup>16</sup>

### **DELECIÓN 20q**

Su incidencia es del 5% en SMD primario y del 7% en SMD secundario y se cree que es una frecuencia subestimada ya que también se han reportado monosomía del 20 y translocaciones desbalanceadas que involucran el 20q casi en la misma proporción y pueden ser alteraciones únicas o acompañadas de otras. La región crítica es de 5.0Mb y corresponde a las bandas 20q11.2-q12, sin embargo no se han identificado genes supresores tumorales en la misma. En médula ósea se asocia con cambios displásicos en la línea eritroide y megacariocítica, clínicamente se asocia con anemia refractaria con rara progresión a LMA si no se acompañan de otras alteraciones.<sup>16</sup>

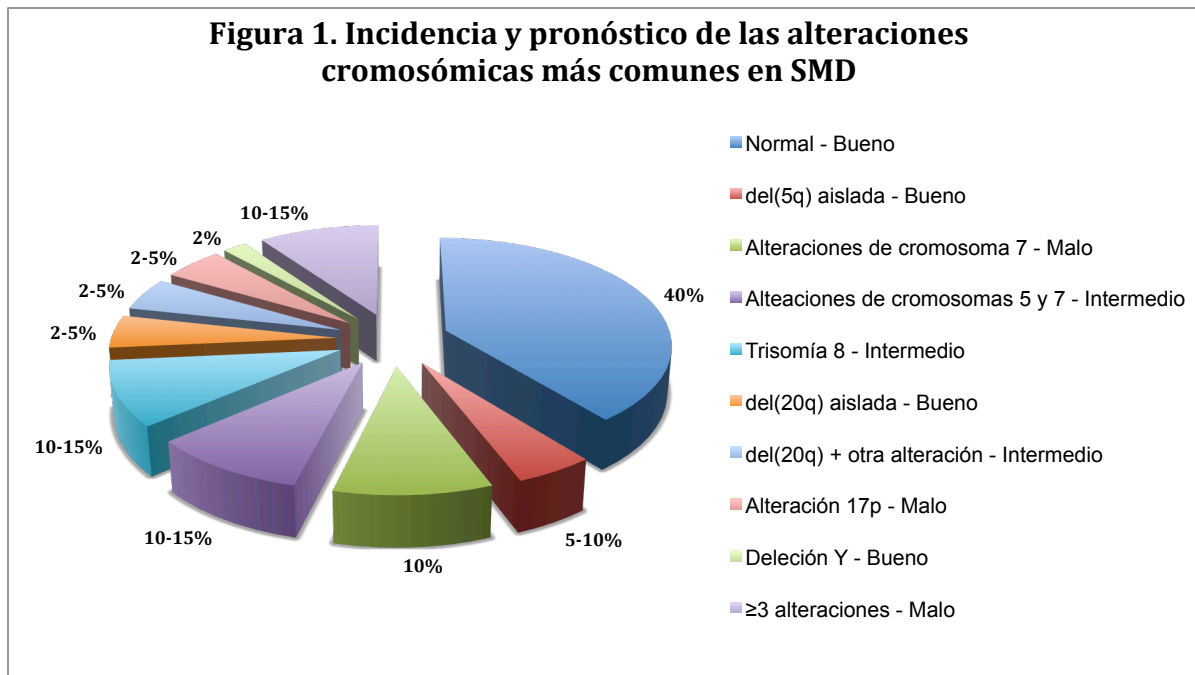
### **DELECIÓN (12)(p13)**

Esta alteración cromosómica está presente en varios trastornos onco-hematológicos, esta banda contiene el gen *ETV6*, el mismo que funciona como un regulador negativo de la transcripción por lo que se puede comportar como un gen

supresor tumoral y el gen *KIP1* que codifica para la proteína p27 que es reguladora del ciclo celular. Se ha asociado con un riesgo intermedio.<sup>16</sup>

### **ANORMALIDADES DEL CROMOSOMA 3**

Su incidencia en SMD primario es del 2% y en SMD secundario del 5%. Este cromosoma está involucrado en múltiples rearrreglos por lo que su pronóstico y características clínicas dependerán de los otros cromosomas presentes en la alteración. Los que se asocian frecuentemente son el 7 y el 5 y se asocian con mala respuesta al tratamiento, y se han visto con mayor frecuencia en mujeres menores de 55 años. La médula ósea presenta displasia de las tres líneas celulares y particularmente de la línea megacariocítica y clínicamente se observa trombocitosis.<sup>16</sup> Un resumen de la incidencia y pronóstico de las anomalías más comunes se muestra en la Figura 1.<sup>10</sup>



## **INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM (IPSS)**

La gran heterogeneidad encontrada en el SMD llevó a la necesidad de establecer una clasificación adecuada y principalmente a la creación de sistemas de puntuación pronóstica que permitan establecer un mejor manejo terapéutico y un asesoramiento adecuado para el paciente.

En 1997 con el afán de mejorar los sistemas previos y desarrollar un sistema consensuado analítico basado en riesgo se juntó un Taller Internacional de Análisis de Riesgo para SMD, en donde la información morfológica, citogenética y clínica de pacientes con SMD primario procedentes de siete estudios previos que usaron sistemas pronósticos independientes fue combinada e integrada para realizar un análisis global, reevaluando las variables pronósticas críticas y particularmente utilizando una clasificación citogenética para médula ósea refinada en conjunto con parámetros clínicos relevantes.<sup>18</sup>

Las metas que se cumplieron en este taller fueron: 1. Obtener una base de datos grande representativa de pacientes con SMD primario no tratado con un periodo largo de seguimiento, 2. Refinar los subgrupos citogenéticos evaluados en médula ósea, 3. Combinar parámetros clínicos estadísticamente definidos con parámetros citogenéticos para la evaluación del pronóstico, 4. Definir categorías pronósticas utilizando análisis multivariados, 5. Generar un sistema de puntuación pronóstica internacional (International Prognostic Scoring System IPSS) y 6. Comparar el IPSS con métodos de clasificación previos.<sup>17</sup>

Tras el análisis propuesto el IPSS quedó establecido con parámetros clínicos y citogenéticos y se determinó una puntuación para calcular la supervivencia en años así como la progresión a LMA. Las citopenias eran definidas como hemoglobina <10g/dl, neutrófilos totales <1.500/ $\mu$ L y plaquetas <100.000/ $\mu$ L (Tabla 2).

**Tabla 2. IPSS**

Variable	Puntuación				
	0	0.5	1	1.5	2
<b>Blastos %</b>	≤5	5-10	--	11-20	21-30
<b>Cariotipo*</b>	Bueno	intermedio	Malo	--	--
<b>Citopenias</b>	0/1	2/3	--	--	--

\***Bueno:** Normal, -Y, del(5q), del(20q); **Malo:** ≥3 alteraciones, alteraciones del cromosoma 7; **Intermedio:** todo el resto de alteraciones

Variable	Puntuación			
	0	0.5-1.0	1.5-2.0	≥2.5
<b>Riesgo</b>	Bajo	Intermedio-1	Intermedio-2	Alto
<b>Supervivencia Media en años</b>	5.7	3.5	1.2	0.4
<b>Progresión a LMA en años</b>	9.4	3.3	1.1	0.2

Durante 15 años este fue el sistema de puntuación utilizado mundialmente y permitió una mejor caracterización de los pacientes así como un enfoque terapéutico dirigido.

## **REVISED INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM (IPSS-R)**

En el 2012, quince años después del lanzamiento del IPSS como sistema de puntuación se decidió realizar una revisión y modificación del mismo ya que a pesar de que fu un estándar para el asesoramiento y pronóstico, en más de una década se sugirieron modificaciones a los parámetros existentes así como estudios que mostraron diferencias significativas en la evolución de los pacientes<sup>19,20</sup>, además de que en el 2008 se publicó la clasificación aún vigente de SMD por la OMS.<sup>15</sup> Adicionalmente se habían reportado diferencias en las variables utilizadas, principalmente una nueva agrupación de alteraciones citogenéticas con importante valor pronóstico, que podían refinar la estadificación previa determinando con mayor precisión el riesgo de progresión y muerte que las utilizadas en el IPSS.<sup>21</sup> Se sugirió la utilización de nuevas variables con posible valor pronóstico como: valores de lactato deshidrogenasa sérico, ferritina, B<sub>2</sub> microglobulina, fibrosis en médula ósea, comorbilidades y el estado funcional del paciente.<sup>22,23,24</sup>

Para determinar el impacto de estas variables así como refinar el IPSS, se realizó una coalescencia de todas las bases de datos de SMD de múltiples instituciones internacionales (n=7012), en un proyecto denominado Grupo de Trabajo Internacional para el Pronóstico en SMD (IWG-PM). Las metas propuestas y cumplidas por el proyecto fueron: 1. Perfeccionar el IPSS mediante la evaluación de las variantes predictivas mayores, 2. Determinar el impacto de nuevas variantes clínicas en el poder pronóstico, 3. Incorporar subgrupos citogenéticos más grandes y diferenciados y 4. Reevaluar su impacto pronóstico.<sup>25</sup>

Después del análisis propuesto así como en el IPSS la base del IPSS-R fueron las anomalías citogenéticas, el porcentaje de blastos y las citopenias debido al peso estadístico comparado con las demás variables analizadas. Los cambios realizados incluyeron: 5 en vez de 3 subgrupos citogenéticos en donde se observó que éstas variables pueden determinar la supervivencia por sí solas (Tabla 3); una subdivisión del porcentaje de blastos y la separación y subclasificación de las citopenias por separado con valores serológicos específicos para cada subgrupo (Tabla 4).

**Tabla 3. Sistema de puntuación citogenético SMD IPSS-R**

Subgrupos	Anormalidad citogenética	Supervivencia media en años
<b>Muy bueno</b>	-Y, del(11q)	5.4
<b>Bueno</b>	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), alteración doble que incluya (del5q)	4.8
<b>Intermedio</b>	del(7q), +8, +19, i(17q), cualquier otra alteración simple o doble	2.7
<b>Malo</b>	-7, inv(3)/del(3q), alteración doble que incluya -7/del(7q), 3 alteraciones	1-5
<b>Muy malo</b>	> 3 alteraciones	0.7

**Tabla 4. IPSS-R**

Variable	Puntuación						
	0	0.5	1	1.5	2	3	4
<b>Cariotipo*</b>	<b>Muy bueno</b>	--	<b>Bueno</b>	--	<b>Intermedio</b>	<b>Malo</b>	<b>Muy malo</b>
<b>Blastos %</b>	≤2	--	>2-<5	--	5-10	>10	--
<b>Hemoglobina</b>	≥10	--	8-<10	<8	--	--	--
<b>Plaquetas x10<sup>9</sup>/L</b>	≥100	50-<100	<50	--	--	--	--
<b>NT</b>	≥800	<800	--	--	--	--	--

\* Consulte Tabla 3

Variable	Puntuación				
	≤1.5	2-3	3.5-4.5	5-6	>6
<b>Riesgo</b>	<b>Muy bajo</b>	<b>Bajo</b>	<b>Intermedio</b>	<b>Alto</b>	<b>Muy alto</b>
<b>Supervivencia Media Años</b>	<b>8.8</b>	<b>5.3</b>	<b>3.0</b>	<b>1.6</b>	<b>0.8</b>

Con esta nueva clasificación se proporcionaron avances útiles y un asesoramiento de riesgo pronóstico más discriminatorio y preciso que el logrado con el IPSS en la determinación de la evolución clínica de los pacientes con SMD primario. La subclasificación citogenética es el cambio medular ya que brinda una importante mejoría en la evaluación de los resultados clínicos.<sup>25</sup>

## JUSTIFICACIÓN

El Síndrome Mielodisplásico es una alteración onco-hematológica con una alta prevalencia a nivel mundial, con 10.000 a 20.000 casos nuevos por año, lo que lo convierte en un problema importante de salud pública creciente y desafiante para el diagnóstico como el manejo terapéutico. Aún más si se considera el progresivo aumento de la expectativa de vida tanto en poblaciones caucásicas como hispanas lo que elevaría el número de pacientes en las próximas décadas.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) es uno de los centros de referencia más importantes de México, el Departamento de Hematología y Oncología cuenta con una Clínica de Síndrome Mielodisplásico en donde se atienden y diagnostican los pacientes que cumplen con criterios clínicos, citogenéticos y morfológicos en médula ósea para SMD. El Departamento de Genética Médica procesa las muestras de médula ósea para la realización del cariotipo, con una alta eficiencia en el cultivo celular indispensable para la clasificación pronóstica y determinación de tratamiento dependiendo de los hallazgos de cada paciente.

Los pacientes con diagnóstico confirmado de la Clínica de SMD son clasificados rutinariamente por los médicos a cargo de su seguimiento por los criterios de la FAB, la WPSS (WHO Prognostic Scoring System) y el IPSS. Sin embargo no existe una base de datos de los pacientes, ni se ha realizado una reclasificación por el IPSS-R publicado 2 años atrás, para valorar si los cambios realizados por esta puntuación dan un riesgo pronóstico más asertivo como está planteado por sus autores en cuando a la expectativa de vida y progresión a LMA. Dado que existen bases de datos internacionales en donde se comparan las estadísticas y características de las diferentes poblaciones a nivel mundial, es importante realizar una recopilación de la información de nuestros pacientes para documentar las características demográficas, hematológicas y citogenéticas con el fin de realizar una comparación con los datos publicados en la literatura y determinar si existe variación en los resultados obtenidos, así como posibles explicaciones para los mismos.



# OBJETIVOS

## OBJETIVO GENERAL

Categorizar a los pacientes con SMD de la consulta de Hematología del INCMNSZ mediante el *Revised International Prognostic Scoring System*.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer una base de datos de los pacientes con diagnóstico confirmado por clínica, citogenética y morfología en médula ósea atendido en la Clínica de SMD del INCMNSZ.
2. Comparar las características demográficas obtenidas con las bases de datos Internacionales de pacientes con SMD.
3. Determinar si las alteraciones citogenéticas encontradas en los cariotipos de los pacientes con SMD del INCMNSZ y su frecuencia son similares a lo reportado en la literatura.
4. Comparar las proporción de pacientes en cada subgrupo del IPSS-R con las reportadas en las bases de datos Internacionales.
5. Determinar el número de pacientes con diagnóstico definitivo de SMD del total de muestras recibidas en el Laboratorio de Citogenética del Departamento de Genética Médica con diagnóstico presuntivo de SMD.
6. Determinar el éxito del cultivo celular y mediana de metafases por caso del Laboratorio de Citogenética del Departamento de Genética Médica de las muestras de MO con diagnóstico de SMD.
7. Establecer el porcentaje de reclasificación de los pacientes en grupos de menor y mayor riesgo al comparar el IPSS con IPSS-R.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente es un estudio observacional, de series de casos, descriptivo.

## CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

La muestra estuvo integrada por pacientes tratados por el Departamento de Hematología y Oncología durante el periodo de junio de 2001 a marzo de 2013 con diagnóstico de SMD.

Trescientas ochenta y tres (383) muestras de médula ósea fuera enviadas al Laboratorio de Citogenética del Departamento de Genética Médica del INCMNSZ con diagnóstico presuntivo de SMD, de éstos ciento treinta y ocho (138) pacientes tuvieron diagnóstico de SMD confirmado por el Departamento de Hematología y Oncología en base a biometría hemática y el resultado de aspirado y biopsia de médula ósea. De los 138 pacientes en 5 pacientes no se realizó cariotipo por motivos ajenos al laboratorio y en 5 pacientes no hubo crecimiento en cultivo celular. La muestra final fue de 128 pacientes (Tabla 5).

**Tabla 5. Características de la muestra**

Característica Cariotipo	(N=128)		Mediana Edad
	No	%	
<b>Normal</b>	<b>77</b>	<b>60.2</b>	61 (22-89)
<b>Anormal</b>	<b>51</b>	<b>39.8</b>	58 (17-86)
Completo	31	60.8	
Mosaico	20	39.2	
<b>Hombres</b>	<b>50</b>	<b>39.1</b>	55 (23-78)
Normal	26	52.0	
Anormal	24	48.0	57 (19-82)
Completo	14	58.3	
Mosaico	10	41.7	
<b>Mujeres</b>	<b>78</b>	<b>60.9</b>	64 (22-89)
Normal	51	65.4	
Anormal	27	34.6	65 (17-86)
Completo	17	63.0	
Mosaico	10	37.0	

## VARIABLES CLÍNICAS

Se realizó una tabla comparativa entre las variables clínicas observadas en el Instituto con las del IWG-PM base de datos internacional utilizada por el IPSS-R (Tabla 6).

**Tabla 6. Variables Clínicas**

	INCMNSZ		IWG-PM	
	No.	%	No.	%
<b>Sexo</b>				
Masculino	50	<b>39.1</b>	4243	<b>61.0</b>
Femenino	78	<b>60.9*</b>	2769	<b>39.0*</b>
<b>Edad</b>				
≤60 años	64	<b>50.0**</b>	1582	<b>23.0**</b>
>60	64	<b>50.0</b>	5430	<b>77.0</b>

IWG-PM, International Working Group for Prognosis in MDS

\*RM:2.41 (IC:1.68-3.50), p<0,00001

\*\* RM: 3.43 (IC:2.40-4.91), p<0,00001

## CLASIFICACIÓN CITOGENÉTICA

En base al sistema de puntuación citogenético para SMD establecido por el IPSS-R se realizó una categorización de las alteraciones cromosómicas encontradas en nuestros pacientes comparado con las reportadas por el IWG-PM (Tabla 7).

**Tabla 7. Sistema de puntuación citogenético IPSS-R**

Citogenética (Cariotipo)	INCMNSZ		IWG-PM	
	No.	%	No.	%
<b>Muy bueno</b>	3	<b>2.3</b>	255	<b>4.0</b>
<b>Bueno</b>	81	<b>63.3</b>	5069	<b>72.0</b>
<b>Intermedio</b>	23	<b>18.0</b>	947	<b>13.0</b>
<b>Malo</b>	9	<b>7.0</b>	283	<b>4.0</b>
<b>Muy malo</b>	12	<b>9.4</b>	458	<b>7.0</b>
<b>Total</b>	128	<b>100.0</b>	7012	<b>100.0</b>

## CATEGORIZACIÓN DE PACIENTES DEL POR IPSS E IPSS-R

Se realizó la categorización de los 128 pacientes del INCMNSZ con el sistema de puntuación del IPSS propuesto en 1997 así como con el sistema de puntuación del IPSS-R propuesto en 2012 (Tabla 8). Se realizó también una comparación con el IWG-PM, para observar si existen diferencias entre los pacientes reportados en la literatura tanto en la proporción correspondiente a cada nivel de riesgo en los distintos sistemas de puntuación. Además realizamos una comparación de la redistribución de los pacientes en los diferentes grupos de riesgo al ser clasificados con el IPSS-R (Tabla 9).

Tabla 8. Categorización de pacientes a. IPSS, b. IPSS-R

a.	INCMNSZ		IWG-PM	
	No.	%	No.	%
<b>IPSS</b>	128	<b>100.0</b>	7008	<b>100.0</b>
Bajo	45	<b>35.2</b>	2625	<b>37.0</b>
Intermedio 1	64	<b>50.0</b>	2778	<b>40.0</b>
Intermedio 2	16	<b>12.5</b>	1126	<b>16.0</b>
Alto	3	<b>2.3</b>	479	<b>7.0</b>

b.	INCMNSZ		IWG-PM	
	No.	%	No.	%
<b>IPSS-R</b>	128	100.0	7012	100.0
Muy bajo	34	26.6	1313	19.0
Bajo	49	38.3	2646	38.0
Intermedio	21	16.4	1433	20.0
Alto	15	11.7	898	13.0
Muy alto	9	7.0	722	10.0

**Tabla 9. Redistribución (%) de grupos de riesgo de IPSS a IPSS-R**

<b>IPSS</b>	<b>IPSS-R</b>	<b>% INCMNSZ</b>	<b>% IWG-PM</b>
Bajo	Muy Bajo	60.0	44.0
	Bajo	40.0	52.0
	Intermedio	0.0	4.0
Intermedio-1	Muy Bajo	10.9	6.0
	Bajo	48.4	45.0
	Intermedio	32.8	38.0
	Alto	6.3	10.0
	Muy Alto	1.6	1.0
Intermedio-2	Bajo	0.0	1.0
	Intermedio	0.0	24.0
	Alto	68.8	45.0
	Muy Alto	31.2	30.0
Alto	Intermedio	0.0	3.0
	Alto	0.0	19.0
	Muy Alto	100.0	78.0

## RESULTADOS

Durante el periodo de junio de 2001 a marzo de 2013 el Laboratorio de Citogenética recibió 383 muestras de médula ósea de pacientes con diagnóstico probable de SMD por clínica y estudios de laboratorio, de éstos pacientes el 36% (138/383) tuvieron diagnóstico confirmado de SMD primario mediante aspirado y biopsia de médula ósea en las que se corroboró displasia e hiperplasia, además de descartar alteraciones hematológicas concomitantes (deficiencia de hierro) comorbilidades (LES, IRCT) o exposición a agentes citotóxicos (quimioterápicos) reconocidos como causa de SMD secundaria. En el 3.6% (5/138) de pacientes no se realizó cariotipo por motivos ajenos al Laboratorio, de los 133 pacientes que se recibió muestra de MO en 3.8% (5/133) el cultivo celular no fue exitoso, teniendo así un éxito en el cultivo celular y análisis de cariotipo del 96.2% con una mediana de metafases por paciente de 20 (4-41).

En el análisis de las características demográficas no existió diferencia significativa por sexo en la frecuencia de cariotipos normales y anormales, ni con lo reportado por la literatura en donde se encuentra una proporción de cariotipos normales cercana al 50%. Sin embargo, observamos que el 60.9% de la población en el Instituto es femenino comparada con un 39.0% reportada por IWG-PM, con lo que el riesgo de padecer SMD siendo mujer es significativamente mayor en la población del INCMNSZ que en la población del IWG-PM con una RM 2.41 (IC:1.68-3.50),  $p < 0,00001$  lo que no está de acuerdo con la literatura ya que se reporta una relación hombre:mujer de 1.5-2:1. De igual manera contrario a lo reportado en las bases de datos internacionales el 50% de pacientes con SMD en el INCMNSZ son  $\leq 60$  años vs. el 23% reportado en el IWG-PM con un riesgo de presentar SMD en individuos  $\leq 60$  años de edad significativamente mayor en pacientes del INCMNSZ con una RM: 3.43 (IC:2.40-4.91),  $p < 0,00001$ . Y haciendo una comparación del grupo de pacientes  $\leq 60$  vs  $> 60$  años en la serie de casos del INCMNSZ observamos que 56.2% de pacientes  $\leq 60$  años está en clasificación de bajo riesgo vs. 73.4% de los  $> 60$  años; 23.5% de pacientes  $\leq 60$  años está en clasificación de alto riesgo vs. 14.1% de los  $> 60$  años y 20.3% de pacientes  $\leq 60$

años está en clasificación intermedia vs. 12.5% de los >60años (Tabla 10), lo que podría sugerir que mientras más jóvenes son los pacientes mayor probabilidad tienen de estar en grupo de mayor riesgo, lo que se traduce en mayor proporción de cariotipos anormales y mayor gravedad de la enfermedad a menor edad. Cabe señalar que el 5.5% (7/128) de pacientes tuvieron progresión a LMA y de estos pacientes el 71.4% (5/7) correspondían al grupo de ≤60 años.

**Tabla 10. Porcentaje de pacientes en grupo de riesgo por edad**

Riesgo IPSS-R	≤60 años		>60 años	
	No.	%	No.	%
<b>Muy Bajo</b>	12	<b>18.7</b>	22	<b>34.3</b>
<b>Bajo</b>	24	<b>37.7</b>	25	<b>39.1</b>
<b>Intermedio</b>	13	<b>20.3</b>	8	<b>12.5</b>
<b>Alto</b>	9	<b>14.1</b>	6	<b>9.4</b>
<b>Muy Alto</b>	6	<b>9.4</b>	3	<b>4.7</b>
<b>Total</b>	64	<b>100.0</b>	64	<b>100.0</b>

En cuanto a la aplicación del IPSS-R en pacientes con SMD primario previamente clasificados por el IPSS, observamos que el 73.8% de pacientes antes ubicados en las categorías Intermedio-1 e Intermermedio-2 por el IPSS fueron reclasificados en alguna de las 5 categorías del IPSS-R lo que refuerza la crítica con respecto a las clasificación Intermedias de no brindar datos específicos y tener ambigüedad como factor pronóstico. Es importante denotar que el 20.5% de pacientes nuestros pacientes y 27% del IWG-PM previamente clasificados en categorías de bajo riesgo (Bajo e Intermedio-1) fueron reclasificados en categorías de mayor riesgo, lo que podría tener un impacto en la decisión terapéutica y la supervivencia. Diferencias similares se observaron en el grupo del IWG-PM con la mayor redistribución de pacientes previamente clasificados en los grupos de riesgo Intermedio-1 e Intermedio-2.

## DISCUSIÓN

El SMD es un trastorno hematológico presente en personas entre la 6ta y 8va década de la vida, un grupo etario creciente en los diferentes países del mundo. Se trata de un trastorno heterogéneo que amerita valoración especializada continua desde el momento del diagnóstico independientemente de su curso y pronóstico, con múltiples determinaciones de laboratorio, métodos invasivos de diagnóstico y seguimiento, así como una amplia gama de tratamientos utilizados. Su curso puede ser desde indolente hasta mortal por lo que es de suma importancia contar con un registro adecuado de los pacientes, sus características demográficas, su clasificación de acuerdo a sistemas de puntuación pronóstica internacionales, su evolución y su respuesta al tratamiento. Debido a esto nos vimos en la necesidad de la realización de una base de datos en conjunto con el Departamento de Hematología del INCMNSZ que permita establecer estadísticas mexicanas de los pacientes con SMD primario en uno de los centros de referencia más grandes del país.

Rutinariamente, en la evaluación inicial de los pacientes de la Clínica de SMD se procede a clasificarlos con los criterios de la FAB así como a darles un puntaje con los diferentes sistemas de puntuación establecidos (WPSS e IPSS) para determinar estudios de extensión necesarios y el curso de tratamiento. Al tener la base de datos con los parámetros clínicos y citogenéticos necesarios se pudo realizar un análisis comparativo de nuestra serie de casos con lo reportado por la IWG-PM, que es la base de datos más grande de pacientes con SMD. Encontramos algunas similitudes con respecto a lo observado en esta grande serie de casos, como que el IPSS-R logra clasificar de manera más precisa a los pacientes previamente ubicados en los grupos Intermedio-1 e Intermedio-2 en alguna de las 5 categorías actuales. Permitió de igual manera mejorar el reconocimiento de pacientes que previamente se encontraban en categoría Intermedio-1 y pasaron a categoría de Bajo riesgo y pacientes que se encontraban en categoría Intermedio-2 que pasaron a categoría de Alto riesgo lo que cambia su panorama médico drásticamente.



Las diferencias más notables encontradas al comparar nuestra serie de casos con la serie reportada por la IWG-PM fueron en cuanto a dos aspectos específicos, el primero la distribución de género femenino vs. masculino y el segundo la proporción de pacientes menores o iguales a 60 años.

En el caso del sexo femenino como mayormente afectado la proporción observada es inversa a la reportada en la literatura con una  $p < 0.00001$ , lo que llama la atención y debe ser comparado con otros centros de referencia en México o Latinoamérica, ya que las referencias son de población caucásica en su gran mayoría. Se ha propuesto que diversos factores epidemiológicos pueden modificar las características de la enfermedad, y que éstos pueden tener un impacto diferente dependiendo del género. En un estudio realizado en el MD Anderson Cancer Center sus hallazgos sugieren que la obesidad es un factor pronóstico adverso únicamente en pacientes femeninas. El impacto negativo del índice de masa corporal (IMC) en alteraciones hematopoyéticas puede estar en relación a múltiples mecanismos biológicos adversos como inflamación, función inmunológica alterada y proliferación celular descontrolada.<sup>26</sup> Debido a que para éste año el informe de la ONU reporta que el 70% de la población mexicana tiene sobrepeso y un tercio sufre obesidad, se debe estudiar este factor epidemiológico como una de las causas que modifican la proporción de pacientes femeninas en nuestra serie de casos. Más estudios son necesarios para confirmar la diferencia observada por género e investigar mecanismos patológicos subyacentes relacionados con el IMC y alteraciones hormonales.

El segundo aspecto demográfico diferente en los pacientes del INCMNSZ es la proporción de pacientes más jóvenes a lo esperado, ya que la relación establecida es de 1/3 vs. 2/3 y en nuestro caso es de 1/2 vs. 1/2 para los grupos de  $\leq 60$  y  $> 60$  años, respectivamente. Además proporcionalmente mientras más jóvenes son los pacientes mayor probabilidad tienen de pertenecer a un grupo de mayor riesgo, así como de progresión a LMA ya que de 7 pacientes en nuestra serie que presentaron dicha enfermedad 5 estaban dentro del grupo de  $\leq 60$  años. Existen revisiones en poblaciones asiáticas en donde reportan que la media de edad de los pacientes con

SMD primario al momento del diagnóstico es una década menor a la observada en la mayoría de países occidentales, y proponen que la diferencia entre la edad de los pacientes y diferente etnia puede deberse a disparidad en los factores genéticos como ambientales en cada población.<sup>27</sup> Sin embargo no existen estudios en población latina que permitan determinar consistencia en estos hallazgos.

La citogenética es una de las herramientas más importantes en cuanto a la estadificación de pacientes con trastornos hematológicos diversos y el SMD no es la excepción en donde continúa siendo el estándar de oro. Desde la década de los 90's se han caracterizado las diferentes alteraciones cromosómicas como predictores de riesgo para SMD y se consideran como un parámetro de pronóstico independiente para la supervivencia y la transformación a LMA. En el caso del Laboratorio de Citogenética del INCMNSZ mostramos una gran efectividad en el cultivo celular (96.2%) como en el número de metafases por paciente (mediana de 20), lo que permite la clasificación de casi la totalidad de pacientes con SMD, siendo un gran determinante en la puntuación y por lo tanto en el seguimiento.

El cambio más importante y con mayor impacto realizado en el IPSS-R fue el incremento de categorías citogenéticas a 5 subgrupos en vez de 3, basado en un número mayor de categorías cromosómicas con pronóstico específico, incluyendo alteraciones cromosómicas menos comunes de las cuales se pudo establecer tasa de ocurrencia gracias al gran número de pacientes estudiados por el IWG-PM, lo que permitió una estratificación mas refinada. Aún existen muchas alteraciones cromosómicas en las que la significancia pronóstica no esta definida.<sup>27</sup> La razón para que no se haya logrado unificar los mecanismos moleculares y biológicos que determinan las características clonales del SMD probablemente se deba a que se trate de múltiples entidades moleculares patogénicas distintas que compartan un blanco en común, en este caso la médula ósea generando hematopoyesis inefectiva y transformación leucémica.<sup>10</sup> La mayor contribución de la nueva clasificación citogenética es la caracterización precisa de las alteraciones cromosómicas que se

encontraban dentro del grupo denominado “otros”, lo que en la puntuación global podía modificar el riesgo de alto a bajo o viceversa sin tener un estimado del riesgo correcto.

El IPSS-R aporta con avance útiles y de mayor poder pronóstico y discriminatorio para el asesoramiento de riesgo por encima del IPSS y se espera que este sea incorporado en la mayoría de centros especializados en su seguimiento hasta que el rol de la información molecular subyacente en su etiopatogenia sea mejor entendida y aplicable en la puntuación de pacientes con SMD, principalmente en ese gran 45-50% en quienes el cariotipo es normal.

## CONCLUSIONES

1. El IPSS-R discrimina con mayor precisión a los grupos de riesgo, permitiendo muy probablemente una estimación más apropiada de supervivencia.
2. La citogenética es esencial y es el estándar de oro para la categorización de pacientes con SMD teniendo un considerable impacto en el pronóstico de supervivencia y progresión a LMA.
3. Siguiendo los criterios de la clasificación se podría estimar supervivencia y riesgo de progresión a LMA individual al momento del diagnóstico citogenético y hematológico en pacientes de nuestro Instituto.
4. El riesgo de padecer SMD siendo mujer es significativamente mayor en la población del INCMNSZ que en la población del IWG-PM con una RM 2.41 (IC:1.68-3.50),  $p < 0,00001$ .
5. El riesgo de presentar SMD en individuos  $\leq 60$  años de edad es significativamente mayor en pacientes del INCMNSZ que en aquellos del IWG-PM con RM: 3.43 (IC:2.40-4.91),  $p < 0,00001$ .
6. Se requiere valoración de los factores epidemiológicos en los pacientes de nuestro Instituto para determinar su impacto en las diferencias demográficas encontradas.
7. El progreso en el entendimiento de la etiología del SMD dependerá de la habilidad de combinar métodos establecidos de diagnóstico y categorización con nuevos métodos moleculares que permitan un entendimiento exhaustivo del SMD, que se traduzca en tratamiento individualizado.
8. Se requiere la colaboración de Clinicas de SMD a través de la República y Latinoamérica que permitan establecer una base de datos representativa para establecer características clínicas y citogenéticas propias de nuestra población.
9. Se debe realizar seguimiento a largo plazo de los pacientes clasificados por el IPSS-R para establecer si el riesgo de supervivencia y progresión a LMA está acorde a lo determinado por la puntuación.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **Departamento de Oncología y Hematología**

Dr. Xavier López Karpovich

Dra. Elia Zamora

### **Departamento de Genética Médica**

QFB. Renata Rivera J.

QFB. Virginia Santiago C.

QFB. Cristy Alfonso L.

## REFERENCIAS

- 
- <sup>1</sup> Greenberg PL, Young NS, Gattermann N (2002) Myelodysplastic syndromes. Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program, pp 136–161
  - <sup>2</sup> Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. The New England journal of medicine. 2009;361:1872–1885. PubMed PMID: 19890130. Eng.
  - <sup>3</sup>Garcia-Manero G, Fenaux P. Hypomethylating agents and other novel strategies in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2011;29:516–523. PubMed PMID: 21220589. Eng.
  - <sup>4</sup>Rollison DE, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004,using data from the NAACCR and SEER programs. Blood 2008;112:45–52. PubMed PMID: 18443215. Eng.
  - <sup>5</sup> Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH, Nerlov C (2002) Genetic pathways in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Blood 99(6):1909–1912
  - <sup>6</sup>Cotran RS, Kumar V, Collins TR (1999) Pathological basis of disease, vol 6. WB Saunders Company, Philadelphia
  - <sup>7</sup>Goldberg H, Lusk E, Moore J, Nowell PC, Besa EC (1990) Survey of exposure to genotoxic agents in primary myelodysplastic syndrome—correlation with chromosome patterns and data on patients without hematological disease. Cancer Res50(21):6876–6881
  - <sup>8</sup> Strom SS, Gu Y, Gruschkus SK, Pierce SA, Estey EH (2005) Risk factors of myelodysplastic syndromes: a case–control study. Leukemia 19(11):1912–1918.
  - <sup>9</sup>Breccia M, Finsinger P, Loglisci G, Santopietro M, Salaroli A, Serrao A, Latagliata R, Volpicelli P, Petrucci L, Nanni M, Alimena G (2012) Prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes aged >50 years: update of a single-institution experience. Leuk Lymphoma 53(12):2439–2443.
  - <sup>10</sup> Azra Raza and Naomi Galili, The genetic basis of phenotypic heterogeneity in myelodysplastic syndromes, Nature Reviews Diciembre, 2012.

- 
- <sup>11</sup> Parker, J. E. *et al.* 'Low-risk' myelodysplastic syndrome is associated with excessive apoptosis and an increased ratio of pro- versus anti-apoptotic bcl-2-related proteins. *Br. J. Haematol.* 103, 1075–1082 (1998).
- <sup>12</sup> Parker, J. E. *et al.* The role of apoptosis, proliferation, and the Bcl-2-related proteins in the myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia secondary to MDS. *Blood* 96, 3932–3938 (2000).
- <sup>13</sup> Luca Malcovati, Eva Hellström-Lindberg, David Bowen, Lionel Adès, Jaroslav Cermak *et al.*, Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet *Blood*. 2013;122(17):2943-2964.
- <sup>14</sup> Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-99.
- <sup>15</sup> Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, *et al.* The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-951.
- <sup>16</sup> Guillermo Garcia-Manero, Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management *Am. J. Hematol.* 89:98–108, 2014.
- <sup>17</sup> Paolo Bernasconi, Marina Boni, Paola Maria Cavigliano *et al.*, Clinical Relevance of Cytogenetics in Myelodysplastic Syndromes, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1089: 395–410 (2006).
- <sup>18</sup> Peter Greenberg, Christopher Cox, Michelle M. LeBeau, Pierre Fenaux, Pierre Morel, *et al.*, International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes, *Blood*, Vol 89, No 6 (March 15), 1997: pp 2079-2088
- <sup>19</sup> Malcovati L, Porta M, Pascutto C, *et al.* Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria, a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7594-7603
- <sup>20</sup> Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, *et al.* Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer.* 2008;113(6):1351-1361
- <sup>21</sup> Schanz J, Tüchler H, Sole F, *et al.* New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes and oligoblastic AML following MDS derived

---

from an international database merge. *J Clin Oncol*. 2012; 30(8):820-829.

<sup>22</sup> Wimazal F, Sperr WR, Kundi M, et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase activity in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2001;25(4): 287-294.

<sup>23</sup> Sanz G, Nomdedeu B, Such E, et al. Independent impact of iron overload and transfusion dependency on survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome [abstract]. *Blood*. 2008;112(11). Abstract 640.

<sup>24</sup> Pfeilstöcker M, Tüchler H, Schönmetzler A, et al. Time changes in predictive power of established and recently proposed clinical, cytogenetic and comorbidity scores for myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2012;36(2):132-139.

<sup>25</sup> Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al: Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 120:2454-2465, 2012

<sup>26</sup> Kplola Y, Elhor Gbito, Guillermo Garcia-Manero, Sara S. Strom Evaluation of epidemiological factors in survival of patients with de novo myelodysplastic syndromes. *Cancer Causes Control*, January 2014.

<sup>27</sup> Shiqiang Qu, Zefeng Xu, Yue Zhang, Tiejun Qin, Tianjiao Zhang, Rui Cui & Zhijian Xiao. Impacts of cytogenetic categories in the Revised International Prognostic Scoring System on the prognosis of primary myelodysplastic syndromes: results of a single-center study. *Leukemia & Lymphoma*, May 2012; 53(5): 940–946