

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HEMATOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**DATOS CLÍNICO-BIOLÓGICOS QUE PERMITEN SUBCLASIFICAR A LOS
PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO EN NUEVOS GRUPOS DE
RIESGO**

IRIS FARITZA CÓRDOBA FRANCO

2011

Dña. María Consuelo del Cañizo Fernández-Roldán

Profesora titular del departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado bajo nuestra dirección por Dña. Iris Faritza Córdoba Franco titulado “DATOS CLÍNICO-BIOLÓGICOS QUE PERMITEN SUBCLASIFICAR A LOS PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO EN NUEVOS GRUPOS DE RIESGO”, reúne, a nuestro juicio, las condiciones de originalidad requeridas para optar al grado de Doctora por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, firmo la siguiente certificación en Salamanca, a 16 de Marzo de 2011.

Firmado: Dra. María Consuelo del Cañizo Fernández-Roldán

D. José Ramón González Porras

Doctor en Medicina y Cirugía

Medico Adjunto del servicio de Hematología Hospital Universitario de Salamanca

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado bajo nuestra dirección por Dña. Iris Faritza Córdoba Franco titulado “DATOS CLÍNICO-BIOLÓGICOS QUE PERMITEN SUBCLASIFICAR A LOS PACIENTES CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO EN NUEVOS GRUPOS DE RIESGO”, reúne, a nuestro juicio, las condiciones de originalidad requeridas para optar al grado de Doctora por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, firmo la siguiente certificación en Salamanca, a 16 de Marzo de 2011.

Firmado: Dr. José Ramón González Porras

A Ele y a mi familia

AGRADECIMIENTOS

Han sido muchas las personas que, de manera más o menos directa, han hecho posible la realización de esta tesis. Es inevitable que siempre quede alguien a quien no se le cite explícitamente, mis disculpas por anticipado y mi agradecimiento.

A la Dra. M^a Consuelo del Cañizo, mi tutora, por haber confiado en mi y haberme brindado la posibilidad de realizar este trabajo, además de ofrecerme sus conocimientos durante la residencia.

Al Dr. José Ramón González Porras, mi co-director de tesis, por la motivación y apoyo para la culminación de esta tesis y por sus enseñanzas permanentes.

Al Profesor Jesús F. San Miguel, por haberme permitido la realización de este trabajo y por la educación, no sólo a nivel académico que he recibido de su parte.

Al Dr. Ignacio Alberca, por “adoptarme” en su laboratorio y por las enseñanzas recibidas y a todo su personal, pues me han tratado como si fuera mi casa y he podido realizar allí gran parte de esta tesis.

A los Dres. Dolores Caballero, Lourdes Vázquez, M^a Victoria Mateos, María Diez Campelo, Belén Vidriales, Mercedes Corral, Fermín Martín Sánchez-Guijo, Marcos González, Olga López Villar, Ramón García Sanz, Norma Gutiérrez, Enrique Ocio, Jesús

M^a Hernández Rivas, M^a Jesús Nieto, M^a Consuelo López Berges, un agradecimiento muy especial, pues me han ensañado los pilares de la Hematología.

A mis compañeros de Residencia tanto mayores como menores, por haberme brindado su apoyo y compañerismo.

A todo el personal del Servicio de Hematología (secretarias, enfermeras, auxiliares, de la planta y de los diferentes laboratorios), pues me han aportado mucho en mi formación en Hematología.

Y por último sin ser menos importantes, a Ele, mami, Ada, Pedrito y al resto de mi familia, pues sin su apoyo, ánimo y paciencia, habría sido imposible la realización de esta Tesis y de la Residencia.

ABREVIATURAS

ABCB7: ATP-binding cassette sub-family B member 7.

ADN: ácido desoxirribonucleico

AML 1: acute myeloid leukemia 1

AR: anemia refractaria

ARN: ácido ribonucleico

ARS: anemia refractaria simple

AREB: anemia refractaria con exceso de blastos

AREB-1: anemia refractaria con exceso de blastos-1

AREB-2: anemia refractaria con exceso de blastos-2

AREB-T: anemia refractaria con exceso de blastos en transformación

ARSA: anemia refractaria con sideroblastos en anillo

ASXL1: additional sex comb-like 1

BMI 1: BMI1 polycomb ring finger oncogene

CD: cluster of differentiation

CMF: citometría de flujo

Cols.: colaboradores

CRDM: citopenia refractaria con displasia multilinea

CRDM-SA: citopenia refractaria con displasia multilinea con sideroblastos en anillo

CRDU: citopenia refractaria con displasia unilinea

Del(7q-): deleción del brazo largo del cromosoma 7

DLK 1: delta-like 1 homolog (Drosophila)

FAB: grupo cooperativo franco-americano-británico

FAS-L: fas ligand

Fig.: figura

FISH: hibridación in situ fluorescente

FLT3-ITD: Fms-like tyrosine kinase 3 /internal-tandem duplications

FOXP3: forkhead box P3

FZD9: frizzled-9

gr/dL: gramos por decilitro

Hb: hemoglobina

HLA: human leukocyte antigen

HR: hazard ratio

IC: intervalo de confianza

IMRAW: international MDS risk analysis workshop

Int-1: intermedio-1

Int-2: intermedio-2

IPSS: sistema internacional de puntuación pronóstica

ISCN: international system for chromosome nomenclature

L: litro

LDH: Lactato deshidrogenasa

LMA: leucemia mieloblástica aguda

LMAs: leucemia mieloblástica aguda secundaria

LMMC: leucemia mielomonocítica crónica

MDS1/EV11: myelodysplastic syndrome 1 /ecotropic viral integration site 1

mL: mililitros

MO: médula ósea

mUI: miliunidades internacionales

n: número

Nº: número

NIP: número de historia

NUP98-HOXD13: nucleoporin 98 kDa/ homeobox D13

NR: neutropenia refractaria

NRAS: neuroblastoma RAS viral oncogene homolog

OMS: organización mundial de la salud

Plaq: plaquetas

QT/RT: quimioterapia/radioterapia

RUNX1: runt-related transcription factor 1

RPS: ribosomal protein

RBM22: RNA binding motif protein 22

SMD: síndrome mielodisplásico

SMD/SMP: síndrome mielodisplásico/síndrome mieloproliferativo

SNP: single nucleotide polymorphism

SMD/NMP: síndrome mielodisplásico/neoplasia mieloproliferativa

SMD-I: síndrome mielodisplásico inclasificable

SG: supervivencia global

TET 2: tet oncogene family member 2

TP 53: tumor protein p53

TR: trombocitopenia refractaria

U/L: unidades por litro

WHO: world health organization

WNT: wiggless-type MMTV integration site family

WPSS: WHO classification-based Prognostic Scoring System

-7: monosomía del cromosoma 7

5q-: deleción del brazo largo del cromosoma 5

ÍNDICE

1. INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Epidemiología.....	1
1.2 Etiología.....	2
1.3 Presentación clínica.....	3
1.4 Hallazgos de laboratorio.....	3
1.4.1 Hallazgos morfológicos.....	4
A. Serie roja.....	4
B. Serie granulocítica.....	5
C. Plaquetas y serie megacariocítica.....	6
1.5 Estudios especiales.....	6
1.6 Patogénesis.....	7
1.6.1 Clonalidad y célula stem.....	8
1.6.2 Hallazgos citogenéticos.....	8

1.6.3	Mutaciones.....	10
1.6.4	Estudios moleculares.....	10
1.6.5	Estudios de expresión génica global.....	11
1.6.6	Polimorfismos de un único nucleótido (SNP)	12
1.6.7	Cambios epigenéticos.....	13
1.6.8	Hematopoyésis ineficaz, apoptosis acelerada y Estroma de la médula ósea.....	13
1.6.9	Alteración de la respuesta inmune.....	14
1.7	Clasificación.....	14
1.8	Pronóstico.....	19
1.9	Tratamiento.....	23
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	29
3.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	33
3.1	Pacientes.....	33
3.2	Métodos.....	34
3.3	Método estadístico.....	35

4. RESULTADOS	39
4.1 Estudio del impacto pronóstico de la trombocitopenia y neutropenia en SMD.....	39
4.1.1 Características de los pacientes	39
4.1.2 Análisis de la trombocitopenia	42
4.1.2.1 Asociación entre trombocitopenia grave con parámetros clínico-biológicos al diagnóstico	42
4.1.2.1 Pronóstico de la trombocitopenia	44
4.1.2.3 Causas de muerte	48
4.1.3 Análisis de la neutropenia	50
4.1.3.1 Asociación entre neutropenia grave con parámetros clínico-biológicos al diagnóstico	50
4.1.3.2 Pronóstico de la neutropenia	52
4.1.3.3 Causas de muerte	56
4.1.4 Variables pronósticas para supervivencia global y riesgo de transformación a LMA	57

4.1.5 Papel del trasplante alogénico en los grupos con IPSS bajo/intermedio-1 con trombocitopenia severa	69
4.2 Estudio de las características clínico-biológicas de pacientes con alteraciones a nivel del cromosoma 7	72
4.2.1 Características de los pacientes	72
4.2.2 Alteraciones en el cromosoma 7 y pronóstico	75
4.2.3 Valor predictivo para SG y riesgo de transformación a LMA	79
5. DISCUSIÓN	87
6. CONCLUSIONES	105
7. ANEXOS	111
8. BIBLIOGRAFÍA	117

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Los Síndromes Mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de las células stem hematopoyéticas, caracterizadas por displasia morfológica, hematopoyesis ineficaz en una o más líneas celulares de origen mieloide, citopenia(s) y una tendencia variable a progresar a Leucemia Aguda Mieloblástica.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia exacta de los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) de novo no se conoce, pero en poblaciones de Europa Occidental y Norte América se estima en aproximadamente 3,3 a 4,5 por cada 100.000 individuos sin ajustar por edad [1-4]. En 2003, hubo aproximadamente 10.500 casos nuevos de SMD diagnosticados en los Estados Unidos [5].

Los SMD afectan predominantemente a los ancianos, con una edad media de diagnóstico entre la séptima y octava década, siendo poco frecuentes en personas menores de 50 años, entre los cuales la incidencia anual se estima en 0.5 por 100.000 individuos; esto contrasta con la estimación anual de incidencia de 7.1 a 15 y mayor de 20 para las personas entre las edades de 60 a 69 años y más de 70 años, respectivamente, siendo poco frecuentes en la población pediátrica. Con o sin ajustes por edad, los Síndromes

Mielodisplásicos se diagnostican dos a tres veces más que la leucemia mieloblástica aguda (LMA) y el diagnóstico de SMD entre los hombres es aproximadamente de dos a tres veces más frecuente que entre las mujeres [1-3].

Es importante distinguir entre los SMD de novo, en los que no se conocen factores de riesgo predisponentes o exposiciones a tóxicos, y los SMD secundarios, que están asociados con la exposición a ciertos agentes quimioterápicos y/o radiación ionizante.

1.2 ETIOLOGÍA

La etiología de los Síndromes Mielodisplásicos es desconocida. La asociación de estas patologías con la edad avanzada sugiere un daño genético causado por exposición a agentes tóxicos y/o susceptibilidad heredada. Entre los factores de riesgo se encuentran la exposición a benceno y otros solventes, diesel, tabaco e inmunosupresión [6,7].

El riesgo de desarrollar SMD y LMA es mayor en ciertos síndromes genéticos: el síndrome de Diamond-Blackfan (hipoplasia pura de células rojas con defectos craneofaciales, esqueléticos o cardíacos), el síndrome de Shwachman-Diamond (neutropenia, insuficiencia pancreática exocrina y baja estatura), disqueratosis congénita (anemia y trombocitopenia, pigmentación cutánea, distrofia ungueal, y leucoplasia), anemia de Fanconi (anemia aplásica con talla baja y otras anomalías esqueléticas) y neutropenia congénita severa. En cambio, existe muy poca información sobre la predisposición hereditaria para las formas no sindrómicas de la enfermedad, con la excepción de un trastorno familiar plaquetario, asociado a una mutación monoalélica en la línea de

RUNX1, en el cromosoma 21q22 [8]. Esta región genómica está frecuentemente implicada en las translocaciones cromosómicas y mutaciones puntuales somáticas en la Leucemia Aguda, Síndromes Mielodisplásicos de novo, Síndromes Mielodisplásicos con características mieloproliferativas, y Neoplasias Mieloides secundarias [9].

1.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de los Síndromes Mielodisplásicos son algo inespecíficas y varían de acuerdo con el subtipo de Síndrome Mielodisplásico. Así, para los SMD de bajo grado, en los que hay pocos blastos, los pacientes pueden estar asintomáticos, y el diagnóstico se realiza durante un análisis rutinario o en el curso de una evaluación para otras condiciones de comorbilidad. En el paciente sintomático, los síntomas más frecuentes son los relacionados con la anemia, como la astenia y una disminución de las actividades de la vida diaria. Los pacientes con Síndromes Mielodisplásicos de alto grado, con más blastos, pueden tener una presentación más aguda, con síntomas relacionados con la neutropenia y/o la trombocitopenia, siendo frecuentes las infecciones inexplicables y el sangrado fácil [10]. Las organomegalias en forma de hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías son poco comunes en estos pacientes.

1.4 HALLAZGOS DE LABORATORIO

La evaluación de laboratorio pone de manifiesto en casi todos los pacientes con SMD una anemia hipoproliferativa con una respuesta inadecuada de los reticulocitos. La

anemia puede ser macro o normocítica, con menor frecuencia, puede ser microcítica. La neutropenia y/o la trombocitopenia pueden acompañar a la anemia; se observa pancitopenia en aproximadamente la mitad de los pacientes con SMD. La neutropenia ó trombocitopenia aisladas son poco frecuentes y se ven en menos del 5% de los casos [11]. La presencia de neutrofilia, monocitosis, o trombocitosis debe hacer sospechar o bien la posibilidad de un SMD/SMP o de otras posibilidades tales como infecciones o inflamaciones. Hay, sin embargo, una excepción: los pacientes con SMD asociados con delección aislada del brazo largo del cromosoma 5 (5q-), que pueden presentarse con un recuento de plaquetas normal o elevado [12].

1.4.1 Hallazgos morfológicos

La displasia en la médula ósea en al menos el 10% de las células de un linaje mielóide específico es la característica cardinal de los Síndromes Mielodisplásicos.

A. Serie Roja: En algunos pacientes con SMD, especialmente aquellos con sideroblastos en anillo, puede verse un patrón de dismorfismo en el frotis de sangre periférica, donde puede observarse una población de eritrocitos normocrómica ó hipocrómica. En la médula ósea, las características morfológicas de diseritropoyesis incluyen asincronía nuclear/citoplasma, vacuolización del citoplasma, multinucleación, lobulaciones nucleares, y el aumento de cariorrexis. La maduración de la serie eritroide puede estar desplazada hacia la izquierda, siendo poco común una parada completa de la maduración. Tras la tinción de Perls puede observarse la presencia de sideroblastos en anillo, donde cinco o más

gránulos de hierro rodean al menos un tercio de la circunferencia nuclear [14], reflejando un acúmulo anormal de hierro en las mitocondrias.

B. Serie granulocítica: La sangre puede mostrar blastos circulantes, pero la proporción no debe alcanzar el 20%, en cuyo caso el diagnóstico sería de leucemia aguda. La presencia de bastones de Auer no excluye el diagnóstico de SMD, mientras que exista menos de 20% de blastos en la sangre periférica y en la médula ósea [13].

Las características morfológicas de disgranulopoyesis se pueden ver en sangre periférica y en el aspirado de médula ósea, e incluyen hipogranularidad citoplasmática e hiposegmentación nuclear (la llamada pseudo-Pelger-Huët o anomalía Pelgeroide). La hipersegmentación nuclear es menos común y se debe descartar una deficiencia de vitamina B12 o folato; cuando se ven en SMD neutrófilos hipersegmentados suelen ser con puentes anormales de cromatina. En los pacientes con SMD con anomalías 17p/p53, los neutrófilos pueden ser anormalmente pequeños con núcleo condensado y unilobular o no segmentado [15]. También pueden verse anomalías de granulación tipo Chediak-Higashi.

La presencia de monocitos anormales o el aumento de sus precursores inmaduros, especialmente promonocitos, es un hallazgo compatible con una Neoplasia Mielomonocítica.

La proporción de blastos circulantes y medulares, constituyen una de las piedras angulares en la clasificación de los SMD. Debido a las diferencias en el pronóstico y la toma de decisiones asociados con estas proporciones de blastos, se requiere un recuento manual de cifras de por lo menos 300 células, en extensiones bien preparadas y con unas

muestras adecuadas de sangre periférica y de médula ósea. En particular, el Grupo Internacional de Trabajo en la morfología de SMD, recomienda un recuento manual de 500 células, debido a las diferencias en el pronóstico, asociado a las pequeñas diferencias en la proporción de blastos circulantes.

C. Plaquetas y serie megacariocítica: Los megacariocitos displásicos pueden tener núcleos hipolobulados o pueden tener lóbulos nucleares anormalmente separados. Las plaquetas pueden ser anormalmente grandes e hipogranulares. En SMD asociados con delección aislada (5q-), los megacariocitos característicamente presentan núcleos hipolobulados [11-14].

1.5 ESTUDIOS ESPECIALES

Se han detectado anomalías del inmunofenotipo por citometría de flujo (CMF) en los precursores eritroides y mielomonocíticos, hasta en un 90% a 95% de los casos de pacientes diagnosticadas de SMD por criterios morfológicos y/o citogenéticos. Este alto grado de correlación con la morfología y la citogenética han sugerido un posible papel de esta metodología para el análisis de inmunofenotipo por citometría de flujo en el diagnóstico de SMD [16,17]. En particular, en situaciones en que los hallazgos morfológicos son límite y los resultados de los análisis citogenéticos son normales o no informativos, se ha sugerido que la detección de tres o más anomalías inmunofenotípicas por CMF podría considerarse como diagnóstico sugerente de un SMD [16].

El papel del inmunofenotipo en la cuantificación de blastos, merece una consideración especial; las proporciones de blastos en la sangre y en la médula como se indica en los diversos sistemas de clasificación y pronóstico, se basan en el recuento diferencial derivado de una evaluación morfológica. En general, para la cuantificación de blastos, hay buena correlación entre el inmunofenotipaje por citometría de flujo y la morfología basada en el recuento diferencial manual [18]. Sin embargo, por una variedad de razones legítimas, las discrepancias entre los dos métodos no son infrecuentes.

Por esta razón, la cuantificación de blastos por citometría de flujo en el diagnóstico y clasificación de SMD se utiliza sólo de forma excepcional y únicamente cuando los datos obtenidos mediante el recuento diferencial manual no están disponibles, o son inaceptables, e incluso entonces, sólo cuando no hay posibilidad de obtener otra muestra de sangre y/o médula ósea para el diagnóstico preciso, subclasificación y pronóstico.

1.6 PATOGÉNESIS

Los Síndromes Mielodisplásicos probablemente proceden de una célula “stem” hematopoyética [22,24]. Se desconoce la mutación inicial o alteración molecular que los origina. Dada la heterogeneidad histológica y citogenética de la enfermedad en sus diversas formas, constituye un grupo de entidades moleculares con diferentes grados de hematopoyesis ineficaz y susceptibilidad a la transformación leucémica [10]. Por otra parte, las mutaciones secundarias, la haploinsuficiencia, los cambios epigenéticos, y las respuestas alteradas a las citocinas, el sistema inmune, y el estroma de la médula ósea contribuyen también al fenotipo de la enfermedad [25-55].

1.6.1 Clonalidad y célula “stem”

Los estudios realizados en pacientes con SMD y cariotipos anormales han demostrado la presencia de poblaciones mieloides clonales, además se han encontrado asociadas células linfoides clonales. También se ha visto que las células mesenquimales, células endoteliales circulantes y células madre hematopoyéticas muy primitivas, pueden pertenecer al clon patológico. Estas últimas dan lugar a un fenotipo similar al del Síndrome Mielodisplásico cuando se transplantan en ratones con inmunodeficiencia severa, cumpliendo así con el criterio principal para ser consideradas células madre neoplásicas. La célula madre hematopoyética de los SMD puede tener gran relevancia para el tratamiento, puesto que su estado de latencia y el contacto con el nicho hematopoyético las puede proteger de la acción de los agentes quimioterápicos, lo que podría ser la causa de la respuesta transitoria de estas enfermedades.

Puesto que las células madre clonales y policlonales probablemente coexisten en los Síndromes Mielodisplásicos, las diferencias biológicas e inmunofenotípicas entre estos dos tipos de células, podrían utilizarse para el desarrollo de terapias dirigidas específicamente contra las células madre clonales [19-24].

1.6.2 Hallazgos citogenéticos

Aproximadamente el 50% de los pacientes con SMD primarios presentan anomalías cromosómicas clonales, aunque esta cifra varía en función de los subtipos de SMD, que van

desde ninguna anomalía, detectado por bandas-G o hibridación in situ fluorescente (FISH), en el subtipo de muy bajo grado de SMD o anemia refractaria, hasta el 80% entre los pacientes con SMD con exceso de blastos [25].

Aunque la presencia de anomalías cromosómicas clonales normalmente implican un proceso neoplásico y por lo tanto pueden ayudar en el diagnóstico de SMD, es preciso señalar que ciertas anomalías, como la trisomía 8, la pérdida del cromosoma Y [considerado un fenómeno relacionado con la edad], del (20q), y la trisomía 15, cuando se ven como anomalías únicas, no necesariamente indican un SMD. Por otra parte, otras anomalías como la monosomía 7, del(7q), i(17q), y t(17p), no son sólo diagnósticas de SMD, sino que también auguran un pronóstico adverso.

Además, ciertas alteraciones citogenéticas en pacientes con SMD, se asocian con fenotipos y clínicas características; así cuando se presenta como una anomalía aislada, la del(5)(q13q33) [y menos común del(5)(q15q33) y del(5)(q22q33)], se asocia con la presencia de megacariocitos pequeños e hipolobulados, con un curso clínico relativamente indolente y buen pronóstico, y con excelente respuesta clínica, hematológica y citogenética a lenalidomida. Otra anomalía con clínica diferencial es la del(17p), que se asocia con la presencia de células pseudo-Pelger-Huët, con vacuolas pequeñas, una delección de TP53, y un riesgo relativamente alto de transformación leucémica.

En comparación con los Síndromes Mielodisplásicos primarios, las formas secundarias se asocian con una mayor frecuencia de cariotipos anormales, con anomalías citogenéticas complejas y delecciones en las que están implicados habitualmente el cromosoma 5, el cromosoma 7 o ambos [26-31].

El análisis citogenético proporciona así información valiosa en el diagnóstico y el pronóstico en la evaluación de pacientes con SMD, siendo estos resultados incorporados en casi todos los últimos sistemas de puntuación pronóstica.

1.6.3 Mutaciones

Se han descrito un número de mutaciones en pacientes con Síndrome Mielodisplásico en algunos genes, las más recientemente encontradas incluyen mutaciones en TET2 (cromosoma 4q24) y ASXL1 (cromosoma 20q11). TET2 es probablemente un gen supresor de tumores y las proteínas ASXL1 regulan la remodelación de la cromatina. La mayoría de las mutaciones descritas hasta la fecha son poco frecuentes en estos pacientes y pueden encontrarse también en otras neoplasias mieloides. No está claro el papel de estas mutaciones en la patogenia o la progresión de la enfermedad [32-33].

1.6.4 Estudios moleculares

La hematopoyesis ineficaz y específicamente la eritropoyesis, está ligada a un exceso de muerte celular y a una maduración defectuosa. La inhibición de la activación de la caspasa 8 y/o la liberación del citocromo c, previene la apoptosis de los eritroblastos. Se ha demostrado que una vía dependiente de Fas, relacionada con la sobre-expresión del receptor de muerte Fas y su ligando FasL, está involucrada en el descenso de la expresión génica eritroide y la maduración terminal, alterando procesos a nivel del retículo endoplásmico y la mitocondria [34-36].

En el síndrome 5q-, un hallazgo común es la diseritropoyesis, estando relacionado con la haploinsuficiencia del gen RPS 14, que codifica un componente de la subunidad 40S del ribosoma y está implicada en la biogénesis de éste [37]. Así mismo, alteraciones en la integridad del ribosoma, derivadas de la inactivación alélica de los genes RPS 19 y RPS 20, desencadena estabilización de p53, provocando hipoplasia eritroide debida a muerte por apoptosis acelerada de los progenitores y anemia macrocítica, demostrando que la estabilización de p53 es un efector clave en las manifestaciones hematopoyéticas [38].

En la anemia sideroblástica la pérdida de expresión de la proteína ABCB7, puede ser la base de la alteración en el metabolismo del hierro [39]. En otros SMD con diseritropoyesis, es común la observación de una pérdida prematura de GATA-1 [40]. En estados avanzados de la enfermedad se han publicado anomalías moleculares en NRAS, RUNX1/AML1, TP53, FLT3-ITD no recurrentes, que apenas contribuyen al fenotipo, a excepción de las mutaciones en N-RAS, que puede provocar displasia y apoptosis en eritroblastos, cuando se sobre-expresa en progenitores normales o en ratones.

La sobre-expresión de oncogenes como MDS1/EVI-1, pueden contribuir al bloqueo en la maduración y a la patogénesis de algunas traslocaciones balanceadas como NUP98-HOXD13 [41-43].

1.6.5 Estudios de expresión génica global

Estudios de expresión génica realizados en las células progenitoras (identificadas por marcadores de superficie como AC133 o CD34) y en neutrófilos de pacientes con SMD, han mostrado la heterogeneidad de la enfermedad a nivel molecular, las diferencias

en la expresión de genes entre enfermedades de bajo riesgo y alto riesgo y las diferencias específicas de la citogenética entre las subcategorías de los Síndromes Mielodisplásicos. Se requieren estudios adicionales para determinar el valor de las firmas de expresión génica para clasificar a la enfermedad o predecir transformaciones leucémicas.

Los estudios de expresión génica en los SMD también han puesto de manifiesto que hay genes infra y sobre-expresados cuya contribución individual al desarrollo de la enfermedad no se ha establecido de forma definitiva. Ejemplos de estos genes infra-expresados son los inducidos por interferón, DLK1 en el cromosoma 14q32 y BMI1 (importante en la autorenovación celular) [44,45].

1.6.6 Polimorfismos de un único nucleótido (SNP)

La exploración del genoma por SNP arrays puede detectar una pérdida o una ganancia del número de copias de un gen y la pérdida de heterocigosidad en regiones cromosómicas citogenéticamente normales; por ejemplo, un estudio demostró que las supresiones o ampliaciones homocigóticas son poco frecuentes en los Síndromes Mielodisplásicos, mientras que las supresiones heterocigóticas ó regiones con disomía uniparental (ambos alelos de un gen derivado del mismo progenitor), se podían detectar en varios cromosomas, incluyendo por ejemplo una región en el cromosoma 3, que contiene la enzima 5-aminolevulinato sintetasa, implicada en la síntesis del hem [46,47].

1.6.7 Cambios epigenéticos

Los mecanismos epigenéticos de metilación alterada del ADN y acetilación de las histonas, pueden alterar la transcripción de genes. La metilación anormal de los centros promotores de transcripción, es frecuente en pacientes con síndrome mielodisplásico, y el número de loci implicados es mayor en la enfermedad de alto riesgo y en la enfermedad en progresión. Estos cambios epigenéticos podrían empeorar la producción ya disminuida de proteínas supresoras de tumores, si afectan a genes haploinsuficientes, como FZD9 en el cromosoma 7q11.23 (que codifica el receptor de la proteína Wnt) ó RBM22 en el cromosoma 5q33.1 (ARN que codifica una proteína de unión) [48,49].

1.6.8 Hematopoyesis ineficaz, apoptosis acelerada y estroma de la médula ósea

La hematopoyesis ineficaz en pacientes con síndrome mielodisplásico, se ha atribuido a una sensibilidad anormal a la apoptosis de las células progenitoras y una capacidad de respuesta limitada de estas células a los factores de crecimiento. Se cree que las señales pro-apoptóticas en pacientes con Síndrome Mielodisplásico derivan de una señalización anormal, un exceso de citoquinas proinflamatorias, y alteraciones de la respuesta inmune de células T. Se han implicado a las citocinas y receptores de superficie celular como mediadores de la apoptosis. No está claramente establecido si los cambios en

el estroma de la médula ósea, incluyendo el aumento de la densidad microvascular, son un epifenómeno o un elemento patogénico importante de la enfermedad [50-52].

1.6.9 Alteración de la respuesta inmune

Se ha demostrado que en algunos de estos pacientes se produce una desregulación del sistema inmune que puede dar lugar a mielosupresión autoinmune y contribuiría así a la hematopoyesis ineficaz.

Varios estudios han demostrado la existencia de expansión policlonal de los linfocitos T (CD4+) ó la expansión clonal u oligoclonal de células T citotóxicas (CD8+) en la sangre y médula ósea de estos pacientes. Estos cambios son más pronunciados en la enfermedad de bajo riesgo, que se caracteriza por una disminución en el número de células T reguladoras (CD4+, CD25+ y FOXP3+). También existen pruebas de citotoxicidad autóloga contra células precursoras. De acuerdo con estas observaciones, la terapia inmunosupresora a veces es eficaz en pacientes con Síndrome Mielodisplásico de bajo riesgo por la atenuación de la expansión de clones de células T. La etapa tardía de la enfermedad se caracteriza por un aumento en el número de células T reguladoras. Al disminuir la respuesta autoinmune contra las células precursoras, se podría favorecer la proliferación clonal y la progresión de la enfermedad [53-55].

1.7 CLASIFICACIÓN

Hace un siglo, los síndromes mielodisplásicos se conocían como anemia pseudoaplástica, debido a la combinación de las citopenias y una médula ósea hiperclular.

En 1941, la anemia pseudoaplástica se agrupa con otras formas de anemia que no respondían a la terapia que se conocía en el momento; colectivamente, estos trastornos se conocían como "anemia refractaria". Posteriormente, se han utilizado muchos otros términos antes de que la enfermedad adquiriera su denominación actual de Síndromes Mielodisplásicos.

En 1982, el Grupo Cooperativo franco-americano-británico (FAB), publicó un sistema de clasificación (Tabla 1), que distingue cinco subcategorías de los Síndromes Mielodisplásicos: Anemia Refractaria (AR), Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo (ARSA), Anemia Refractaria con Exceso de Blastos (AREB), AREB "en transformación" (AREB-T) y Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) [56]. La principal característica distintiva de estos subgrupos es la proporción de blastos en la médula ósea: menos del 5% en AR y ARSA, de 5 a 20 % en AREB, del 21 al 30% en AREB-T, y de 0 a 20% en LMMC. Además, la ARSA se caracteriza por más de 15% de sideroblastos en anillo en la población de precursores eritroides, y la LMMC se caracteriza por monocitosis ($> 1 \times 10^9$ células por litro). Los sideroblastos en anillo, una característica definitoria de ARSA, pueden también verse en otras variantes de la enfermedad y representan el transporte defectuoso de hierro entre las mitocondrias y el citoplasma, depositándose en las primeras [56].

Tabla 1. Clasificación FAB

TIPO	BLASTOS EN MÉDULA ÓSEA (%)	BLASTOS EN SANGRE PERIFÉRICA (%)
Anemia Refractaria (AR)	<5	<1
Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo (ARSA)	<5	<1
Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC)	<20	<5
Anemia Refractaria con Exceso de Blastos (AREB)	5-20	<5
Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en Transformación (AREB-T)	20-30	<5

En 2001, un comité de la OMS (Tabla 2), modificó la clasificación FAB reduciendo el nivel de blastos necesario para el diagnóstico de la LMA (20%), con lo que la categoría AREB-T se convertía en LMA, colocando a la LMMC en una nueva categoría de Neoplasia Mieloide, que tiene características mielodisplásicas y mieloproliferativas (SMD-NMP), y reconociendo la displasia multilineal y la delección 5q aislada, como formas de la enfermedad con rasgos distintivos [57]. El concepto de este nuevo sistema es que la clasificación de las neoplasias hematopoyéticas no debe basarse solamente en los hallazgos morfológicos, sino también en el uso de información clínica, genética, inmunofenotípica y biológica, para definir entidades separadas de la enfermedad. Sin embargo, como aún no se ha descubierto, un solo marcador fiable biológico o genético, que identifique todos o casi todos los casos de SMD, la morfología continúa siendo la herramienta más importante para la clasificación de los SMD.

Tabla 2. Clasificación OMS 2001

ENFERMEDAD	HALLAZGOS EN SANGRE PERIFÉRICA	HALLAZGOS EN MÉDULA ÓSEA
Anemia Refractaria (AR)	Anemia Blastos: <1%	Diseritropoyesis Blastos: <5% Sideroblastos en anillo: <15%
Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo (ARSA)	Anemia Blastos: <1%	Diseritropoyesis Blastos: <5% Sideroblastos en anillo: ≥15%
Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea con Sideroblastos en Anillo (CRDM)	Citopenias (bicitopenia o pancitopenia) Blastos: <1% Sin bastones de Auer Monocitos: <1x10 ⁹ /L	Displasia en ≥10% de células de dos o más líneas Blastos: <5% Sin bastones de Auer Sideroblastos en anillo: <15%
Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea con Sideroblastos en Anillo (CRDM-SA)	Citopenias (bicitopenia o pancitopenia) Blastos: <1% Sin bastones de Auer Monocitos: <1x10 ⁹ /L	Displasia en ≥10% de células de dos o más líneas Blastos: <5% Sin bastones de Auer Sideroblastos en anillo: ≥15%
Anemia Refractaria con Exceso de Blastos - 1 (AREB-1)	Citopenias Blastos: <5% Sin bastones de Auer Monocitos: <1x10 ⁹ /L	Displasia en una o más líneas Blastos: 5-9% Sin bastones de Auer
Anemia Refractaria con Exceso de Blastos - 2 (AREB-2)	Citopenias Blastos: <5-19% Con o sin bastones de Auer Monocitos: <1x10 ⁹ /L	Displasia en una o más líneas Blastos: 10-19% Con o sin bastones de Auer
Síndrome Mielodisplásico Inclasificable (SMD-I)	Citopenias Blastos: <1% Sin bastones de Auer	Displasia en una sola línea Blastos: <5% Sin bastones de Auer
Síndrome 5q-	Anemia Plaquetas: normales o aumentadas Blastos: <5%	5q- (única anomalía) Megacariocitos con núcleo hipolobulado Blastos: <5% Sin bastones de Auer

Posteriormente el documento de la OMS fue nuevamente revisado en 2008 (Tabla 3), mantiene estas modificaciones y hace ajustes adicionales en la clasificación en seis subcategorías [58].

Tabla 3. Clasificación OMS 2008

ENFERMEDAD	HALLAZGOS EN SANGRE PERIFÉRICA	HALLAZGOS EN MÉDULA ÓSEA
Citopenia Refractaria con Displasia Unilínea (CRDU): Anemia Refractaria (AR); Neutropenia Refractaria (NR); Trombocitopenia Refractaria (TR)	Unicitopenia o bicitopenia Blastos: <1%	Displasia unilínea: en >10% de las células de una línea mieloide Blastos: <5% Sideroblastos en anillo: <15%
Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo (ARSA)	Anemia No blastos	Diseritropoyesis Blastos: <5% Sideroblastos en anillo: ≥15%
Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea (CRDM)	Citopenia(s) Blastos: <1% Sin bastones de Auer Monocitos: <1x10 ⁹ /L	Displasia en >10% de las células en > 2 líneas mieloides Blastos: <5% Sin bastones de Auer Sideroblastos en anillo: +/-15%
Anemia Refractaria con Exceso de Blastos - 1 (AREB-1)	Citopenia(s) Blastos: <5% Sin bastones de Auer Monocitos: <1x10 ⁹ /L	Displasia unilínea o multilínea Blastos: 5-9% Sin bastones de Auer
Anemia Refractaria con Exceso de Blastos - 2 (AREB-2)	Citopenia(s) Blastos: 5-19% Con o sin bastones de Auer Monocitos: <1x10 ⁹ /L	Displasia unilínea o multilínea Blastos: 10-19% Con o sin bastones de Auer
Síndrome Mielodisplásico Inclasificable (SMD-I)	Citopenias Blastos <1%	Displasia inequívoca en al menos el 10% de las células de una o mas líneas mieloides cuando se acompañan de una anomalía citogenética considerada como diagnóstico presuntivo de SMD Blastos: <5%
Síndrome Mielodisplásico con del(5q) aislada	Anemia Plaquetas: normales o aumentadas Blastos: < 5%	Megacariocitos con núcleo hipolobulado Blastos: <5% 5q- (única anomalía) Sin bastones de Auer

1.8 PRONÓSTICO

Aunque los SMD con exceso de blastos en el sistema de clasificación FAB tenían claramente peor pronóstico con una mayor probabilidad y un intervalo más corto en la progresión a leucemia aguda, el sistema de clasificación de la FAB, era un esquema diagnóstico que no incluía otras variables que podían tener impacto pronóstico. En 1997, Greenberg y colaboradores, desarrollaron el Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica (IPSS), que utiliza una combinación de parámetros de laboratorio fáciles de obtener. Así, en su meta-análisis de datos de casi 1000 pacientes con SMD, demostraron que los pacientes con SMD podían estratificarse en cuatro categorías de riesgo de acuerdo a la suma de los resultados: porcentaje de blastos en la médula ósea, anomalías citogenéticas, y citopenias (Tabla 4) [88,59].

Un paciente con SMD con una puntuación sumada IPSS de 2.5 a 3.5 estaría en la categoría de alto riesgo y tendría una mediana de supervivencia estimada de menos de 1 año, los pacientes en las categorías de riesgo intermedio-1 (puntuación IPSS 0.5-1.0) o intermedio-2 (puntuación IPSS 1.5-2.0) tendrían una mediana de supervivencia estimada de aproximadamente 2.5 a 5 años y 1 a 2 años, respectivamente. Finalmente los pacientes con una puntuación del IPSS de menos de 0.5 estarían en la categoría de bajo riesgo con una mediana de supervivencia estimada superior a 10 años si es menor de 60 años, o aproximadamente de 4 a 5 años en caso de mayores de 60 años.

Tabla 4. Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica (IPSS)

PUNTUACIÓN	0	0.5	1	1.5	2
% de blastos en médula ósea	<5%	5-10%		11-19%	20-30%*
Cariotipo**	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenias***	0-1	2-3			

*Este grupo se clasifica como LMA según la clasificación WHO

**Cariotipo: Bueno: normal, -Y, del(5q), del(20q)

Malo: complejo (>3 anormalidades) o anormalidades en el cromosoma 7

Intermedio: otras anormalidades

***Citopenias: Hb: <10 g/dL

Neutrófilos: <1.8 x 10⁹/L

Plaquetas: <100 x 10⁹/L

A pesar de su utilidad, el IPSS tiene varias limitaciones importantes. Una de las limitaciones del IPSS es que no tiene en cuenta la gravedad de las citopenias. Así por ejemplo la puntuación IPSS en un paciente con un recuento de plaquetas de 90 x 10⁹/L, es igual al de un paciente con trombocitopenia grave (a pesar de que a priori la historia natural de estos pacientes es diferente). Otra desventaja es que este sistema de puntuación pronostica no identifica pacientes con las puntuaciones de riesgo más bajos (IPSS bajo e intermedio-1) y mal pronóstico, que pueden ser candidatos a tratamientos agresivos de forma precoz [60].

Se han realizado análisis retrospectivos en los que se evidencia que la severidad de la anemia al diagnóstico añade valor pronóstico al IPSS en términos de supervivencia global en los grupos de riesgo intermedio [61]; además, el grado de neutropenia ha demostrado ser un factor de riesgo para infección y muerte en pacientes con SMD, pero sin un claro peso pronóstico [62] y en cuanto al grado de trombocitopenia, se ha asociado con

un mayor riesgo de transformación a LMA y menor supervivencia con o sin complicaciones hemorrágicas, no quedando claro si añade o no valor pronóstico [63-64].

Teniendo en cuenta lo anterior el MD Anderson Cancer Center ha propuesto un score pronóstico para pacientes con SMD de bajo riesgo. Según su score, la citogenética, edad, hemoglobina, plaquetas y blastos, permite dividir a los pacientes en 3 grupos de riesgo: categoría 1 con una supervivencia de 80.3 meses (puntuación 0-2), categoría 2 con 26.6 meses (puntuación 3-4) y categoría 3 con 14.2 meses de supervivencia (puntuación 5-7) (Tabla 5) [60].

Tabla 5. Score pronóstico del MD Anderson Cancer Center para pacientes con SMD de bajo riesgo

FACTOR ADVERSO	PUNTUACIÓN
*Citogenética desfavorable	1
Edad > 60 años	2
Hb < 10 gr/dL	1
Plaq. < 50 x 10⁹/L	2
Plaq. 50-200 x 10⁹/L	1
Blastos > 4%	1

* Citogenética favorable: cariotipo normal, 5q;

* Citogenética favorable: resto de alteraciones.

Por otra parte, el IPSS incluye sólo un número limitado de anormalidades citogenéticas. Cientos de anomalías citogenéticas recurrentes han sido descritos en SMD y se revisan continuamente [65-66]; en 2007 un consorcio alemán-austriaco publicó los datos de 2072 pacientes con SMD con 684 cariotipos diferentes, encontrándose 13 anomalías poco frecuentes, con diferente impacto pronóstico [bueno: +1/+1, t(1q), t(7q), del(9q),

del(12p), anormalidades en cromosoma 15, t(17q), -21, +21 y -x; intermedio: del(11q), anormalidades en cromosoma 19 y malo: t(5q)] [26]. Estos resultados fueron posteriormente validados en más de 1700 pacientes tratados en el MD Anderson Cancer Center y más recientemente han sido combinados con una cohorte Española y la cohorte IPSS-IMRAW, para crear una agrupación de cuatro niveles citogenéticos de riesgo pronóstico (Tabla 6) [67-68].

Tabla 6. Sistema de estratificación pronóstica según citogenética

GRUPO	CARIOTIPO	SUPERVIVENCIA (meses)
Favorable	5q-, 12p-, 20q-, +21, -Y, 11q-, t(11(q23)), normal, cualquier anomalía doble que incluya 5q-.	51
Intermedio-1	+1q, 3q21/q26, +8, t(7q), +19, -21, cualquier otra anomalía, cualquier anomalía doble sin incluir anomalías en 5q o 7.	29
Intermedio-2	-X, -7 or 7q-, cualquier anomalía doble que incluya -7 o 7q-, complejo con 3 anomalías.	15.6
Desfavorable	Complejo con más de 3 anomalías.	5.9

También, se ha demostrado que la dependencia transfusional tiene un efecto adverso significativo en la supervivencia de los pacientes con SMD, y se ha incluido como nuevo factor pronóstico en el Sistema de Puntuación Pronóstica basado en la clasificación WHO (WPSS) (Tabla 7) [59].

Tabla 7. Sistema de Score Pronóstico basado en la clasificación WHO (WPSS)

FACTOR PRONÓSTICO	0	1	2	3
Subtipo WHO	AR, ARSA, 5q-	CRDM, CRDM-SA	AREB-1	AREB-2
Cariotipo*	Bueno	Intermedio	Malo	
Requerimiento Transfusional**	No	Regular		

*Según esta definido en el IPSS

**Al menos 1 concentrado de hematíes cada 8 semanas

Otras variables pronósticas que han sido propuestas por diferentes grupos incluyen la edad, estado general, fibrosis medular, niveles séricos de lactato deshidrogenasa y beta 2 microglobulina, así como el inmunofenotipo de las células progenitoras mieloides [61,69-72,18].

Queda por ver si uno de estos nuevos sistemas eventualmente sustituirá al IPSS, o si la versión revisada del IPSS que está actualmente en desarrollo se llevará a término y se adoptará ampliamente.

1.9 TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento en los pacientes con SMD son mejorar la supervivencia global, disminuir el tiempo de progresión a LMA, controlar los síntomas relacionados con las citopenias y mejorar la calidad de vida. El tratamiento óptimo para cada paciente dependerá de la edad del paciente, su estado general y de la categoría pronóstica [73].

En la actualidad, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es el único tratamiento curativo en pacientes con SMD [74,75], sin embargo solo un 25% de los pacientes son candidatos a este tratamiento, ya que la edad promedio al momento del diagnóstico supera los 70 años. Además el trasplante alogénico se asocia con una alta tasa de mortalidad relacionada con el trasplante (aproximadamente 39% a un 1 año), una supervivencia libre de enfermedad aproximadamente del 29% a los 5 años, y enfermedad injerto contra huésped crónica que presentan aproximadamente el 15% de los trasplantados en 1 año [75]. Aunque se prefiere un donante HLA idéntico emparentado para el trasplante, el uso de un donante HLA idéntico no emparentado puede ser efectivo [74]. El uso de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida disminuye los efectos tóxicos del trasplante alogénico, pero aumenta el porcentaje de recaídas [75,76]. Por lo anterior, el trasplante alogénico se recomienda sólo para los pacientes jóvenes en estadios avanzados de la enfermedad [77].

El tratamiento con agentes hipometilantes (azacitidina, decitabina) produce mejores tasas de respuestas en comparación con el tratamiento de soporte y en algunos casos retrasa el tiempo de progresión a LMA [78-80]. Se ha demostrado que el tratamiento con azacitidina, comparado con el mejor tratamiento convencional en pacientes con enfermedad de alto riesgo aumenta la supervivencia; en un estudio fase III la supervivencia media fue de 24.5 meses en el grupo azacitidina, en comparación con 15 meses en los pacientes que recibieron tratamiento convencional, alcanzándose tasas de remisión completa de 9% a 17% [78].

El uso de quimioterapia de inducción en estos pacientes, produce remisiones completas en más del 50% de los pacientes, pero a diferencia de los pacientes con LMA de novo, no altera la historia natural de la enfermedad y presenta una alta tasa de recaídas [81].

La lenalidomida puede reducir las necesidades transfusionales en aproximadamente dos tercios de los pacientes y puede inducir respuestas citogenéticas completas en casi la mitad de los pacientes con enfermedad de bajo riesgo o intermedio-1 asociados a 5q-, pero su efecto sobre la supervivencia es desconocido. La actividad del medicamento en otras variantes de la enfermedad es menos impresionante, pero una firma característica de expresión génica, indicativa del deterioro de la diferenciación eritroide, puede predecir la respuesta a lenalidomida [82,83].

El tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis, ayuda a los pacientes con anemia, con enfermedad de bajo riesgo y un nivel de eritropoyetina sérica inferior a 200 mUI por mL. Los factores estimulantes de colonias granulocíticas como agentes únicos, son rentables sólo en presencia de neutropenia con fiebre o infección manifiesta, el uso de estos factores más agentes estimulantes de la eritropoyesis parecen tener un efecto sinérgico sobre éstos, mejorando la anemia [84].

Fármacos inmunosupresores, como la globulina antitimocítica y la ciclosporina, han tenido un éxito limitado en pacientes con SMD, pueden ser efectivos en pacientes jóvenes, con hipoplasia medular, citogenética normal y la presencia de HLA-DR15 [85].

Muchos pacientes pueden ser tratados eficazmente con solo soporte transfusional. El riesgo de sobrecarga férrica clínicamente perjudicial y la necesidad de quelación del hierro, no están claramente establecidas [86]. La necesidad de una transfusión es un marcador de

una enfermedad biológicamente agresiva y no necesariamente un predictor de mortalidad o morbilidad por hemosiderosis transfusional [87].

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Como se ha visto por lo anteriormente expuesto, los Síndromes Mielodisplásicos son un conjunto de enfermedades con gran variabilidad clínica-pronóstica. Esto condiciona que pese a los índices estadísticos, existan situaciones y características de estas enfermedades en las que se desconoce su impacto en la evolución de los pacientes, ni si las actuaciones terapéuticas habituales son las idóneas. Todas estas cuestiones nos han llevado a realizar el presente trabajo cuyo Objetivo General es:

Analizar las características clínico-biológicas y el impacto en la evolución de algunos hallazgos clínicos y biológicos de pacientes con SMD. Para ello se han perseguido los siguientes Objetivos Específicos:

1. Analizar si la presencia de trombocitopenia al diagnóstico puede tener un impacto en la evolución de pacientes con SMD de bajo riesgo.
2. Valorar si el grado de neutropenia puede tener valor pronóstico independiente en pacientes con SMD de bajo riesgo.
3. Analizar las características clínico-biológicas de pacientes con alteraciones a nivel del cromosoma 7.

MATERIALES Y MÉTODOS

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Todo el estudio se realizó de conforme a la Declaración de Helsinki en su versión modificada en Edimburgo en 2000.

3.1 PACIENTES

Para el presente trabajo, se analizaron los datos de un total de 2.565 pacientes diagnosticados de SMD “de novo”, mayores de 18 años, incluidos en el Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos. El diagnóstico se había realizado entre los años 1971 y 2009, según los criterios OMS 2001 y en aquellos casos en los que se disponía de todos los datos fueron estratificados según el IPSS. Los pacientes con Leucemia Mielomonocítica crónica I y II, fueron excluidos del análisis.

Para la consecución de cada uno de los objetivos planteados se utilizó una hoja de recogida de datos, con la información existente previamente en el registro (Anexo 1).

3.2 MÉTODOS

Para el análisis del impacto pronóstico de la trombocitopenia y la neutropenia, se analizaron un total de 2.565 pacientes.

Para el primer objetivo todos los pacientes fueron estratificados de acuerdo con el recuento de plaquetas, definiéndose la trombocitopenia como un recuento de plaquetas $<100 \times 10^9/L$. Los pacientes se clasificaron como portadores de trombocitopenia leve (entre 50 y $100 \times 10^9/L$ plaquetas), moderada ($30 - 50 \times 10^9/L$ plaquetas) o grave ($<30 \times 10^9/L$ plaquetas).

En cuanto al estudio de neutropenia, esta se definió como un nivel de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/L$ y clasificada como leve ($1,5 - 1 \times 10^9/L$), moderada ($1 - 0,5 \times 10^9/L$) o grave ($<0,5 \times 10^9/L$).

Para realizar el estudio concerniente a las características clínico-biológicas de pacientes con alteraciones a nivel del cromosoma 7, se analizaron 133 pacientes, que eran portadores de una de estas anomalías, entre los 2.565 pacientes incluidos en el Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos. El estudio citogenético de la médula ósea había sido analizado en cada centro, siguiendo los procedimientos habituales. Se consideraron válidos aquellos casos en que por lo menos se habían conseguido analizar 20 metafases. Los cromosomas fueron identificados y los cariotipos descritos de acuerdo al “International System for Chromosome Nomenclature” (ISCN).

Se definieron cuatro grupos citogenéticos: delección aislada del brazo largo del cromosoma 7, $del(7q-)$, [grupo A]; monosomía aislada del cromosoma 7, (-7) . [grupo B];

delección aislada del brazo largo del cromosoma 7 con otras alteraciones asociadas, del(7q-) + otras, [grupo C] y monosomía aislada del cromosoma 7 con otras alteraciones asociadas, (-7) + otras, [grupo D].

3.3 MÉTODO ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico descriptivo tras incluir todos los datos en un archivo Excel (Microsoft). Los resultados se expresaron como porcentajes para las variables categóricas y como mediana (rango) para las variables continuas. Las diferencias en las mediciones clínicas fueron evaluadas con el programa SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.). Para investigar la asociación entre trombocitopenia grave (menos de $30 \times 10^9/L$) o neutropenia grave ($< 0,5 \times 10^9/L$) con otras variables categóricas existentes en el momento del diagnóstico se utilizó un análisis de contingencia Chi-cuadrado. Para realizar el análisis de las alteraciones en el cromosoma 7, las covariables demográficas y clínicas de los diferentes grupos definidos, se compararon mediante las pruebas t de Student cuando se estudiaban variables continuas y Chi-cuadrado de Pearson para las variables categóricas.

Con el fin de identificar las variables pronósticas independientes para los pacientes con trombocitopenia grave o neutropenia grave, se utilizó un análisis de regresión logística, una vez se habían ajustado las variables de referencia principales relacionadas con trombocitopenia grave y neutropenia grave en el análisis univariante; se consideraron significativas cuando la p era inferior a 0,05.

La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de leucemia, se estimó según el método de Kaplan y Meier y las diferencias estadísticas entre las curvas fueron evaluadas mediante pruebas de log Rank.

Para el estudio de las alteraciones en el cromosoma 7, se realizaron los análisis de supervivencia comparando del(7q-) aislada [grupo A] frente a la monosomía aislada del cromosoma 7 (grupo B), del(7q-) aislada [grupo A] frente a del(7q-) con otras alteraciones asociadas [grupo C] y del(7q-) con otras alteraciones asociadas [grupo C] frente a monosomía aislada del cromosoma 7 con otras alteraciones asociadas [grupo D].

La supervivencia global (SG) se definió como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la muerte o el último seguimiento y la supervivencia libre de leucemia, como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la progresión a leucemia aguda o el último seguimiento. Doscientos cincuenta y ocho pacientes sometidos a trasplante alogénico de células hematopoyéticas o que recibieron tratamiento quimioterapia tipo LMA o nuevos agentes de investigación, fueron censurados en el momento del inicio del procedimiento terapéutico. El análisis de regresión logística de la supervivencia y la evolución de LMA, se realizó con el modelo de regresión proporcional de riesgos Cox (método paso a paso "condicional hacia adelante"). Todos los parámetros que alcanzaron significación en el análisis univariable fueron considerados en el análisis de regresión logística. El valor de significación estadística en todas las pruebas fue $p < 0,05$.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 ESTUDIO DEL IMPACTO PRONÓSTICO DE LA TROMBOCITOPENIA Y LA NEUTROPENIA EN SMD

4.1.1 Características de los pacientes

Las principales características de la cohorte de estudio se muestran en la Tabla 8. El estudio se llevó a cabo en un total de 2.565 pacientes, de los cuales eran hombres 1.469 y mujeres 1.096. La mediana de edad fue 74 años (rango, 18 a 99 años). Según la clasificación de la OMS, los pacientes se distribuían de la siguiente manera: 13% eran Anemia Refractaria, 16% Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo, 25% Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea, 7% Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea con Sideroblastos en Anillo, 3% Síndrome 5q-, 19% Anemia Refractaria con Exceso de Blastos-1 y un 17% Anemia Refractaria con Exceso de Blastos -2.

La mediana del número de plaquetas fue de $155 \times 10^9/L$ (rango de 1 - $1.547 \times 10^9/L$), de neutrófilos $1.9 \times 10^9/L$ (rango de 0 - $37.8 \times 10^9/L$), y la hemoglobina 9.8 gr/dL (rango de 2.7 – 17.2 gr/dL); respecto a la mediana para LDH fue de 346 U/L (rango de 47 – 3800 U/L). La mediana del porcentaje de blastos en médula ósea fue de 2.5% (rango de 0 –

20%). En 1.847 pacientes (72%) estaban disponibles los datos del análisis citogenético y con ellos se calculó el IPSS. Setecientos cincuenta y tres pacientes (41%) presentaron un SMD de bajo riesgo, según esta escala, 704 (38%) intermedio-1, 293 (16%) intermedio-2, y 97 (5%) alto riesgo. En la tabla 8 se muestran las características de los pacientes estratificados según el riesgo: Bajo riesgo incluye bajo e intermedio-1 según el IPSS y alto riesgo el intermedio-2 y alto, según este esquema.

Tabla 8. Características de los pacientes para el análisis de trombocitopenia y neutropenia

	Global	IPSS Bajo riesgo	IPSS Alto riesgo	Cariotipo desconocido
	n (2565)	n (1457)	n (390)	n (718)
Edad (años), mediana (rango)	74 (18-99)	74 (19-97)	70 (18-96)	76 (19-99)
Masculino / Femenino (%)	1469/1096 (57/43)	841/616 (58/42)	236/154 (61/39)	392/326 (55/45)
Hemoglobina (gr/dL) mediana (rango)	9.8 (2.7-17.2)	10.2 (2.9-17.2)	9 (4.2-14.8)	9.4 (2.7-15.8)
Neutrófilos (x 10⁹/L) mediana (rango)	1.9 (0-37.8)	2.23 (0-16.97)	1.18 (0.01-21.45)	1.8 (0-37)
Plaquetas (x 10⁹/L) mediana (rango)	155 (1-1547)	182 (4-1547)	77 (1-859)	143 (4-989)
Subtipo OMS, n (%)				
AR	328 (13)	220 (15)	1 (0.5)	107 (15)
ARSA	417 (16)	299 (21)	3 (1)	115 (16)
CRDM	642 (25)	449 (31)	30 (8)	166 (23)
CRDM-SA	184 (7)	131 (9)	6 (1)	50 (7)
Síndrome 5q-	75 (3)	68 (5)	1 (0.5)	0 (0)
AREB-1	483 (19)	253 (17)	79 (20)	151 (21)
AREB-2	436 (17)	37 (2)	270 (69)	129 (18)
LDH (U/L) mediana (rango)	346 (47-3800)	345 (47-3117)	378 (92-2341)	341 (75-3800)
Blastos en MO (%) mediana (rango)	2.5 (0-20)	2 (0-10)	12 (0-20)	3 (0-20)
*Cariotipo, n (%)				
Bueno	1411 (55)	1270 (87)	141 (36)	0 (0)
Intermedio	248 (10)	160 (11)	88 (23)	0 (0)
Malo	188 (7)	27 (2)	161 (41)	0 (0)
No resultado	718 (28)	0 (0)	0 (0)	718 (100)
Subtipo IPSS, n (%)				
Bajo	753 (30)	753 (52)	0 (0)	0 (0)
Int-1	704 (27)	704 (48)	0 (0)	0 (0)
Int-2	293 (11)	0 (0)	293 (75)	0 (0)
Alto	97 (4)	0 (0)	97 (25)	0 (0)
Desconocido	718 (28)	0 (0)	0 (0)	718 (100)

*Cariotipo: Bueno: normal, -Y, del(5q), del(20q)

Malo: complejo (>3 anormalidades) o anormalidades en el cromosoma 7

Intermedio: otras anormalidades

4.1.2 Análisis de la trombocitopenia

De los 2.565 casos analizados, 842 (32.8%) pacientes presentaron trombocitopenia en el momento del diagnóstico de SMD, de los cuales fue leve en 473 pacientes (18.4%), en 186 pacientes (7.3%) moderada y en 183 pacientes (7.1%) grave (Fig.1).

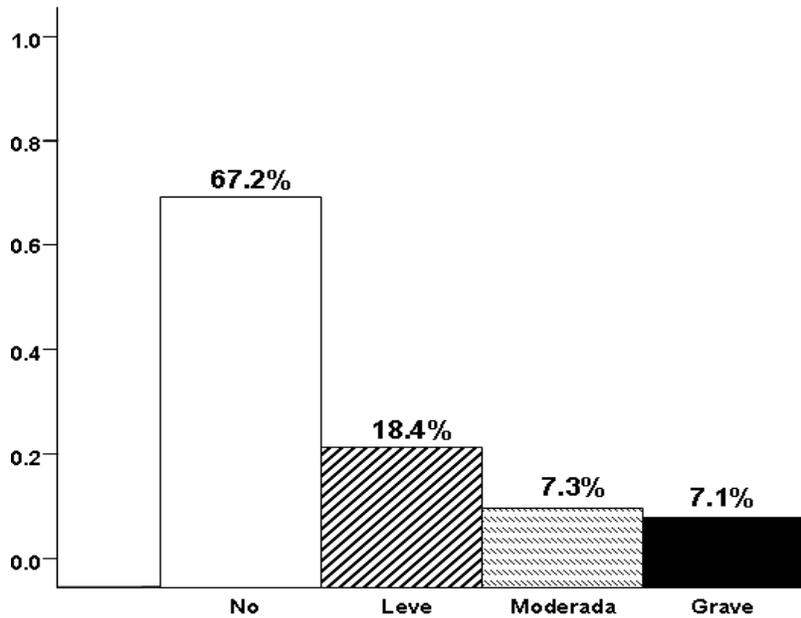


Fig. 1 Incidencia de la trombocitopenia

4.1.2.1 Asociación entre trombocitopenia grave con parámetros clínico-biológicos al diagnóstico

Los pacientes con trombocitopenia grave presentaron con mayor frecuencia IPSS de alto riesgo (IPSS alto/intermedio-2) ($p < 0.0001$), subtipos de la OMS más avanzados (AREB-1 y AREB-2) ($p < 0.0001$), porcentaje de blastos en médula ósea $\geq 5\%$ ($p < 0.0001$), citogenética de alto riesgo (cariotipo según IPSS malo/intermedio) ($p < 0.0001$), edad < 70

años (p = 0.007), sexo masculino (p = 0,024) y niveles más altos de LDH (> 340 U/L) (p = 0.049) (Tabla 9).

Tabla 9. Asociación entre trombocitopenia grave al diagnóstico y otras variables

Variable	Plaquetas ≥ 30 x 10 ⁹ /L	Plaquetas < 30 x 10 ⁹ /L	p-valor Univariante
Subtipo IPSS			
Int-2/Alto (n = 390)	333 (19%)	57 (52%)	0.000
Bajo/Int-1 (n = 1457)	1403 (81%)	54 (8%)	
Subtipo OMS			
AREB-1/AREB-2 (n = 919)	804 (34%)	115 (63%)	0.000
AR ± CRDM ± SA/5q- (n = 1646)	1579 (66%)	67 (37%)	
Blastos en MO			
≥ 5 % (n = 878)	771 (32%)	107 (59%)	0.000
< 5% (n = 1687)	1612 (68%)	75 (41%)	
*Categoría citogenética			
Malo / intermedio (n = 436)	389 (22%)	47 (43%)	0.000
Bueno (n = 1411)	1348 (78%)	63 (57%)	
Edad			
< 70 años (n = 874)	795 (33%)	79 (43%)	0.007
≥ 70 años (n = 1691)	1588 (67%)	103 (57%)	
Sexo			
Masculino (n = 1469)	1350 (57%)	119 (65%)	0.024
Femenino (n = 1096)	1033 (43%)	63 (35%)	
LDH			
≥ 340 U/L (n = 1030)	947 (52%)	83 (61%)	0.049
< 340 U/L (n = 913)	861 (48%)	52 (39%)	

*Cariotipo: Bueno: normal, -Y, del(5q), del(20q)

Intermedio: otras anormalidades

Malo: complejo (>3 anormalidades) o anormalidades en el cromosoma 7

En el análisis multivariante, tras ajustar por las variables con asociación significativa en el análisis univariante, los pacientes con los subtipos OMS AREB-1 y AREB-2, tenían 4.14 veces más riesgo de presentar trombocitopenia grave al diagnóstico, comparado con los pacientes con otros subtipos OMS. Además los pacientes con IPSS de alto riesgo, tuvieron 1.99 veces mas riesgo de presentar trombocitopenia grave al diagnóstico, comparado con aquellos pacientes con IPSS de bajo riesgo (IPSS bajo/intermedio-1). Aunque el porcentaje de blastos en MO, la edad, la LDH y el grupo citogenético se asociaron a trombocitopenia grave, estas variables no presentaban un riesgo significativamente estadístico de sufrir trombocitopenia grave (Tabla 10).

Tabla 10. Riesgo de trombocitopenia grave

Variable	OR	IC 95%	p
Blastos in MO >5%	2.09	0.58-7.60	0.262
*Subtipo OMS alto riesgo	4.14	1.17-14.65	0.028
Edad < 70 años	1.29	0.81-2.07	0.289
LDH > 340 U/L	1.61	0.98-2.64	0.060
**Citogenética de alto riesgo	1.27	0.72-2.25	0.419
***Subtipo IPSS de alto riesgo	1.99	1.011-3,93	0.046

*AREB-1/AREB-2

**Cariotipo malo/intermedio según IPSS

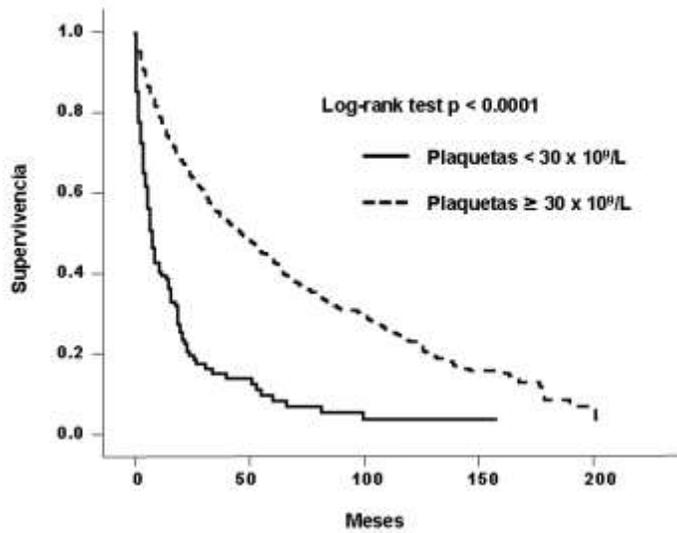
***IPSS Intermedio-2/alto

4.1.2.2 Pronóstico de la trombocitopenia

Tras una mediana de 18 meses de seguimiento (rango, 1 a 199 meses), al analizar todo el grupo, los pacientes que presentaron trombocitopenia grave al diagnóstico (plaquetas < 30 x 10⁹/L) eran los que tenían una supervivencia más corta. La mediana de supervivencia global (SG) en los pacientes con < 30 x 10⁹/L plaquetas fue de 7 meses, frente a 48 meses para los pacientes con

recuento de plaquetas superior a $30 \times 10^9/L$ ($p < 0,0001$; Fig. 2). Además los pacientes con trombocitopenia grave tuvieron mayor tendencia a la transformación a LMA a 2 años (17% vs. 11% progresión a LMA) ($p < 0,0001$, Fig. 3).

*Fig. 2 Supervivencia
pacientes con SMD de
recuento de plaquetas*



*global en
acuerdo al*

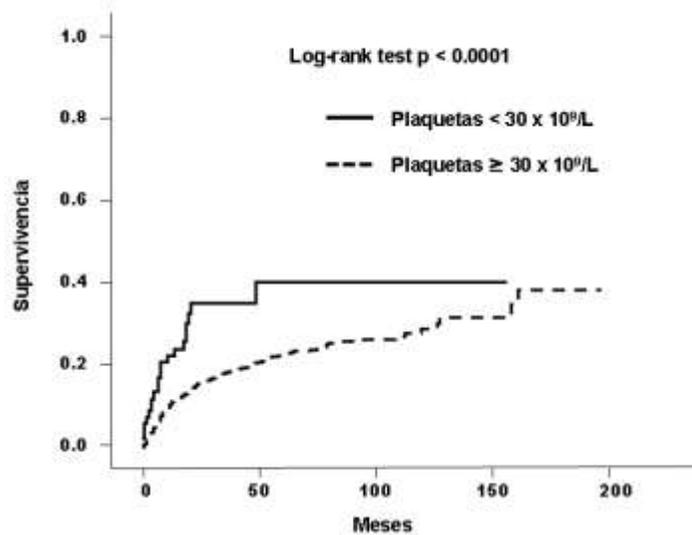


Fig.3 Riesgo de transformación a LMA en pacientes con SMD de acuerdo al recuento de plaquetas

Con el fin de valorar si la trombocitopenia podía tener un peso pronóstico diferente en bajo y alto riesgo, que estratificara mejor a los pacientes, realizamos el estudio separando por un lado los casos clasificados como riesgo bajo o intermedio-1 y por otro lado intermedio-2 y alto riesgo.

Cuando analizamos al primer grupo de pacientes ($n = 1.457$, 79%), comprobamos que la SG de los pacientes con trombocitopenia grave ($n = 54$), era significativamente más corta que la de los pacientes con recuentos más altos de plaquetas; así en los pacientes con una cifra de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$, su supervivencia fue de 19 meses, frente a 64 meses para pacientes con recuentos de plaquetas mayores a $30 \times 10^9/L$. ($n = 1.403$) ($p < 0,0001$, Fig. 4). Cuando se evaluó específicamente la SG en pacientes que presentaban la trombocitopenia grave como citopenia única ($n = 27$), la mediana de supervivencia global fue de 19 meses.

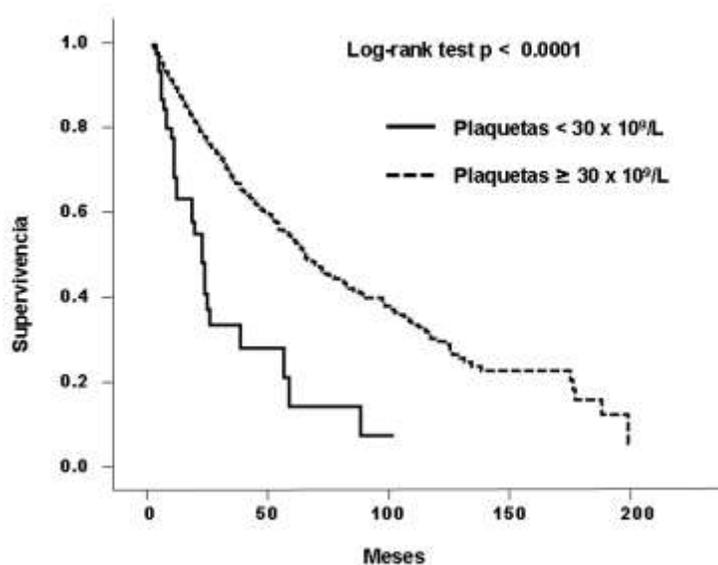


Fig. 4 Supervivencia global en pacientes con SMD IPSS bajo/intermedio-1 de acuerdo al recuento de plaquetas

Respecto al riesgo de progresión a LMA a 2 años, en este grupo de pacientes con SMD IPSS bajo/intermedio-1, el grupo con trombocitopenia grave tenía un mayor riesgo de progresión (12% vs. 7% progresión a LMA), frente al grupo con un recuento de plaquetas $> 30 \times 10^9/L$ ($p = 0.034$, Fig. 5).

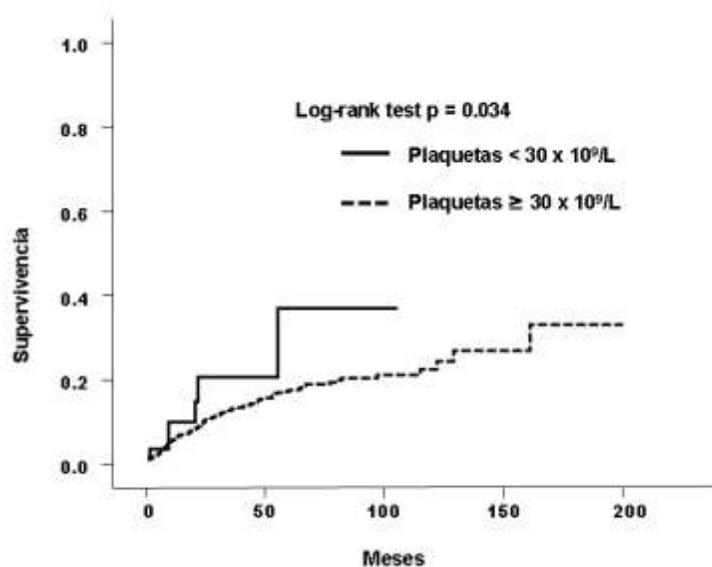


Fig. 5 Riesgo de transformación a LMA en pacientes con IPSS bajo/intermedio-1 de acuerdo al recuento de plaquetas

En el grupo de pacientes con IPSS alto/intermedio-2 ($n = 390$), la presencia de trombocitopenia grave, se asoció con menor supervivencia global (6 meses vs. 10 meses, $p = 0.008$, Fig. 6), al compararlo con los pacientes con una cifra de plaquetas $> 30 \times 10^9/L$. Sin embargo la trombocitopenia grave no mostró una diferencia significativa en cuanto al riesgo de progresión a LMA a 2 años (29% vs. 32%, $p = 0.725$).

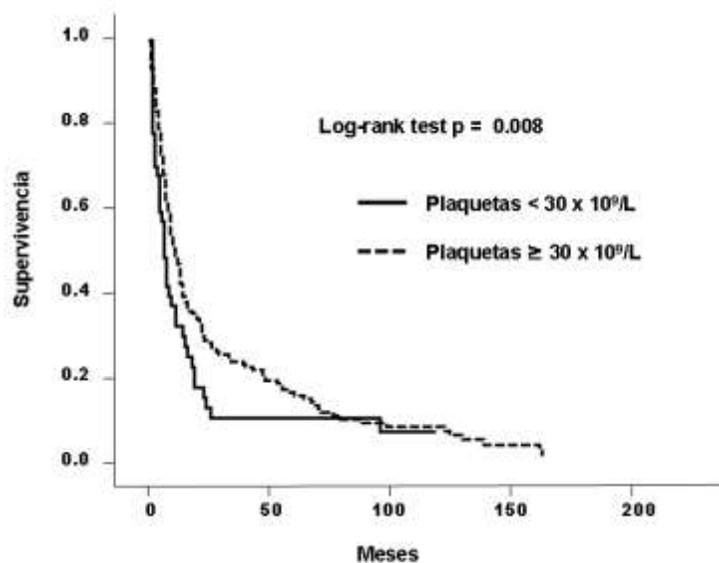


Fig. 6 Supervivencia global en pacientes con SMD IPSS alto/intermedio-2 de acuerdo al recuento de plaquetas

4.1.2.3 Causas de muerte

De los 2.565 pacientes analizados, murieron 1.257 (49%). La causa de muerte se conoció en 641 pacientes (51%), de estos pacientes las causas de muerte fueron infección (36%), progresión (20%), hemorragia (18%) y otras causas (26%). Al analizar según IPSS, el grupo de pacientes con IPSS alto/intermedio-2 murieron por infección (37%), progresión (30%), hemorragia (20%) y otras causas (13%).

En los pacientes con IPSS bajo/intermedio-1, las causas de muerte fueron infección (35%), progresión (20%), hemorragia (15%) y otras causas (30%). En este grupo hubo diferencias en la causa de muerte según la cifra de plaquetas, así en los pacientes con

trombocitopenia grave, la hemorragia como causa de muerte fue del 60%, mientras otras causas correspondieron al 40%, mientras que en los pacientes sin trombocitopenia severa la hemorragia como causa de muerte se presentó en el 13%, frente al 87% por otras causas, Fig. 7.

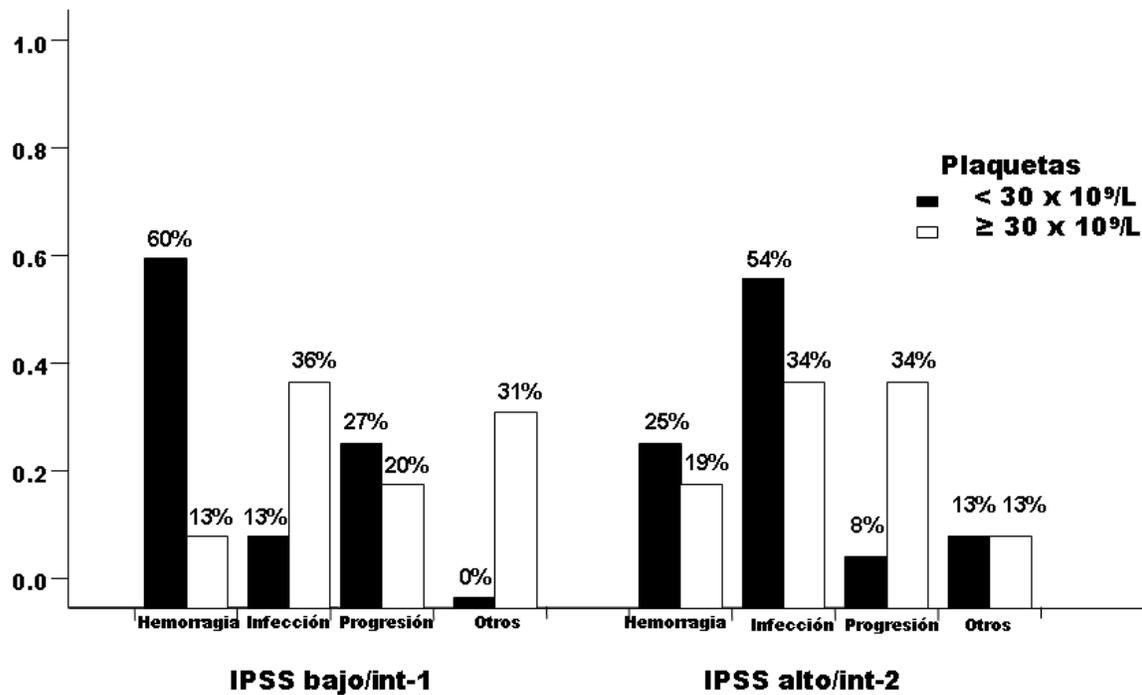


Fig. 7 Causas de muerte en pacientes con SMD según el recuento de plaquetas

4.1.3 Análisis de la neutropenia

Respecto a la neutropenia, 1.039 (40.5%) pacientes presentaron neutropenia al diagnóstico (neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$), de estos, 350 (13.6%) casos fueron clasificados como neutropenia leve, 369 (14.4%) como neutropenia moderada y 320 (12.5%) como neutropenia grave. (Fig. 8).

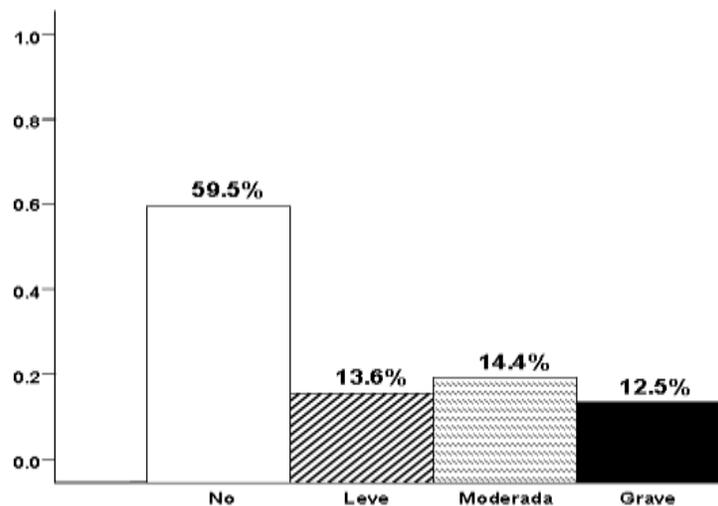


Fig. 8 Incidencia de la neutropenia en pacientes con SMD

4.1.3.1 Asociación entre neutropenia grave con parámetros clínico-biológicos al diagnóstico

Cuando se analizaron los pacientes con neutropenia grave, confirmamos que presentaban más frecuentemente citogenética de alto riesgo ($p < 0.0001$), subtipos OMS AREB-1 y AREB-2 ($p < 0.0001$), IPSS de alto riesgo ($p < 0.0001$) y un porcentaje $> 5\%$ de blastos en medula ósea (Tabla 11).

Tabla 11. Asociación entre neutropenia grave al diagnóstico y otras variables

Variable	Neutrófilos ≥ 0.5 x 10 ⁹ /L	Neutrófilos < 0.5 x 10 ⁹ /L	p-valor Univariante
*Categoría citogenética			
Malo / intermedio (n = 436)	370 (22%)	66 (35%)	0.000
Bueno (n = 1411)	1289 (78%)	122 (65%)	
Subtipo OMS			
AREB-1/AREB-2 (n = 919)	758 (38%)	161 (50%)	0.000
AR ± CRDM ± SA/5q- (n = 1646)	1487 (64%)	159 (50%)	
Subtipo IPSS			
Int-2/Alto (n = 390)	321 (16%)	69 (37%)	0.000
Bajo/Int-1 (n = 1457)	1338 (68%)	119 (63%)	
Blastos en MO			
> 5 % (n = 878)	154 (10%)	154 (48%)	0.000
< 5% (n = 1687)	1521 (90%)	166 (52%)	
LDH			
> 340 U/L (n = 1030)	874 (52%)	156 (57%)	0.21
< 340 U/L (n = 913)	793 (48%)	120 (43%)	
Sexo			
Masculino (n = 1469)	1277 (57%)	192 (60%)	0.30
Femenino (n = 1096)	968 (43%)	128 (40%)	
Edad			
< 70 años (n = 874)	1487 (66%)	116 (36%)	0.37
> 70 años (n = 1691)	758 (34%)	204 (64%)	

*Cariotipo: Bueno: normal, -Y, del(5q), del(20q);

Malo: complejo (>3 anormalidades) o anormalidades en el cromosoma 7

Intermedio: otras anormalidades

Tras realizar un análisis de regresión logística binaria, la única variable que tenía un riesgo estadísticamente significativo mayor de tener neutropenia, fue el subtipo OMS de alto riesgo (AREB-1 y AREB-2). Este grupo de pacientes presentan 3.11 veces más riesgo

de neutropenia grave al diagnóstico que el resto de los subtipos de la clasificación OMS. (Tabla 12).

Tabla 12. riesgo de neutropenia grave

Variable	OR	IC 95%	p
*Subtipo OMS alto riesgo	3.11	1.26-7.67	0.013
Blastos in MO >5%	1.72	0.68-4.36	0.251
**Citogenética de alto riesgo	1.32	0.90-1.94	0.145
***Subtipo IPSS de alto riesgo	1.42	0.89-2.27	0.134

*AREB-1/AREB-2 **Cariotipo malo/intermedio según IPSS ***IPSS Intermedio-2/alto

4.1.3.2 Pronóstico de la neutropenia

Los pacientes con neutropenia grave al diagnóstico tuvieron una SG menor cuando se compararon con los pacientes con cifras de neutrófilos $> 0.5 \times 10^9/L$ (22 meses vs. 47 meses) ($p < 0.0001$, Fig. 9). Así mismo, también experimentaron mayor tendencia de transformación a LMA a 2 años (22% vs. 10% progresión a LMA) ($p < 0.0001$, Fig. 10).

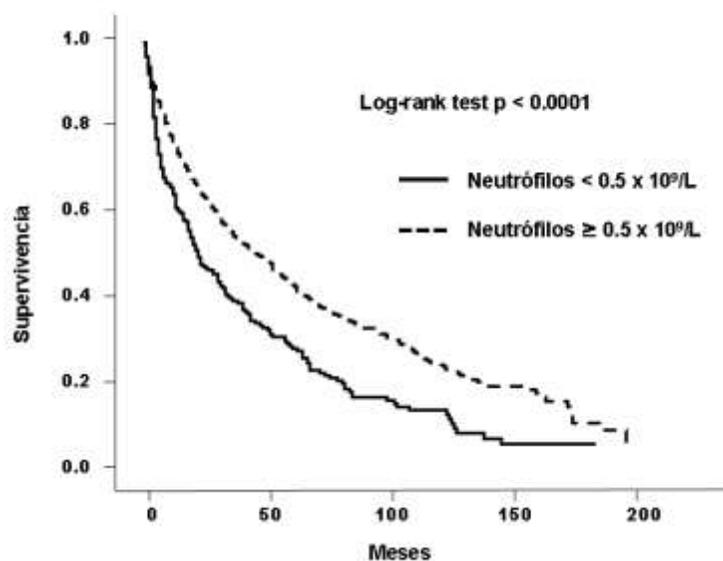


Fig. 9 Supervivencia global en pacientes con SMD de acuerdo al recuento de neutrófilos

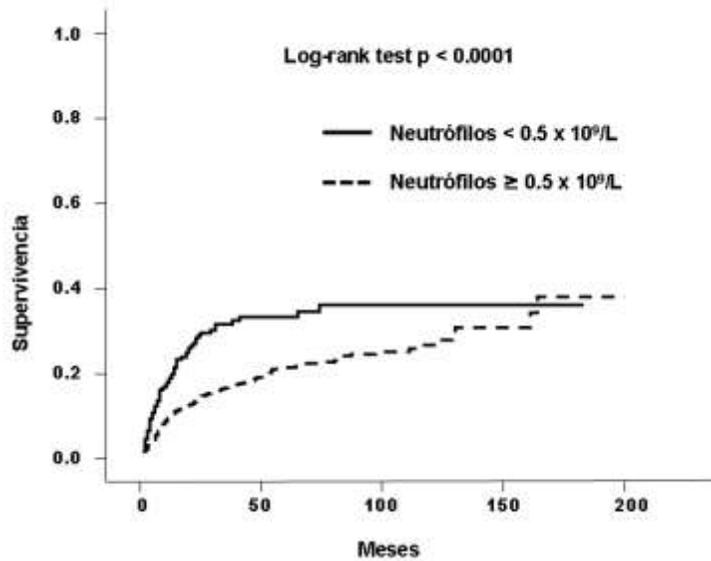


Fig. 10 Riesgo de transformación a LMA en pacientes con SMD de acuerdo al recuento de neutrófilos

Al igual que con la trombocitopenia, analizamos por separado el impacto pronóstico de la cifra de neutrófilos en pacientes de bajo y alto riesgo, la SG en los pacientes con IPSS bajo/intermedio-1, con un valor de neutrófilos < 0.5 x 10⁹/L (n = 119) fue de 40 meses, frente a 67 meses, para los pacientes con una cifra de neutrófilos > 0.5 x 10⁹/L (n = 1338) (p < 0.0001, Fig. 11). Los pacientes con neutropenia grave como citopenia única (n = 42), tuvieron una SG de 58 meses.

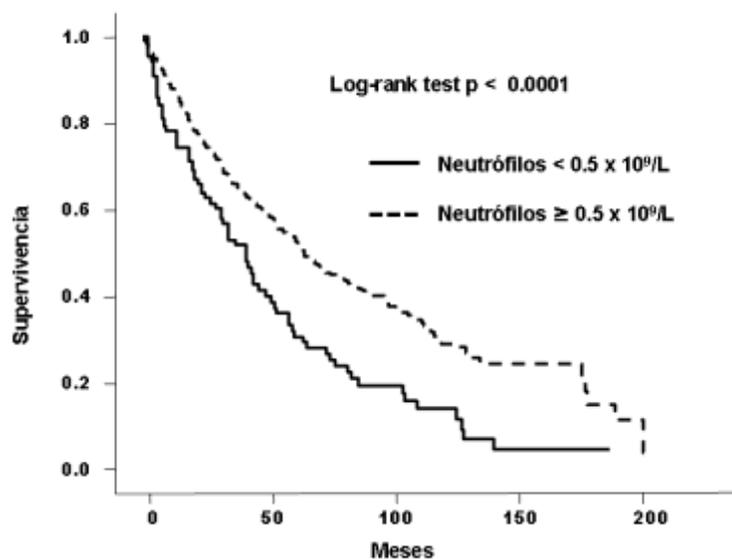


Fig.11 Supervivencia global en pacientes con SMD IPSS bajo/intermedio-1 de acuerdo al recuento de neutrófilos

Al analizar el riesgo de progresión a LMA en los pacientes con IPSS bajo/intermedio-1 según el recuento de neutrófilos, los pacientes con neutropenia grave presentaron mayor riesgo de progresión a LMA a 2 años (21% vs. 6% progresión a LMA), frente a los pacientes con cifras de neutrófilos $> 0.5 \times 10^9/L$ ($p < 0.0001$, Fig. 12).

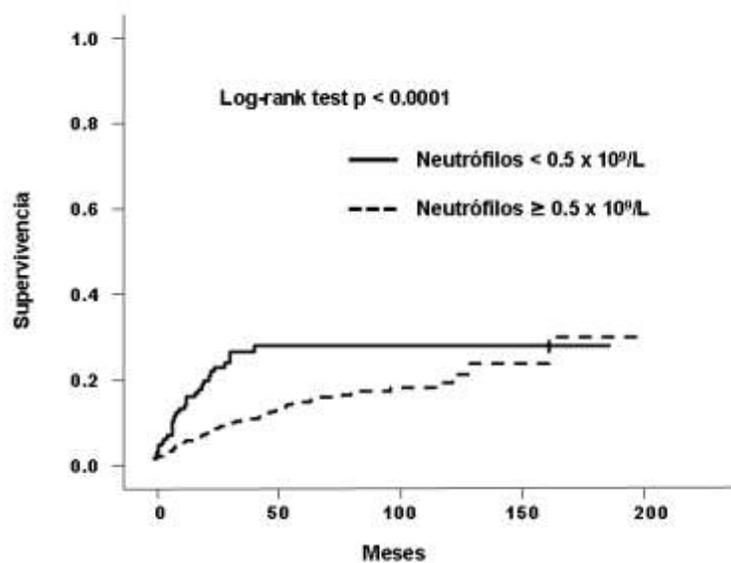


Fig. 12 Riesgo de transformación a LMA en pacientes con SMD IPSS bajo/intermedio-1 de acuerdo al recuento de neutrófilos

Al evaluar la supervivencia global y el riesgo de transformación a LMA en el grupo de pacientes con IPSS alto/intermedio-2 según el grado de neutropenia, no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

4.1.3.3 Causas de muerte

Las causas de muerte en todo el grupo se han revisado en el apartado 4.1.2.3 (pag. 48).

En los pacientes con IPSS bajo/intermedio-1, las causas de muerte en el grupo con neutropenia grave fueron: infección (28%), progresión (28%), otras (28%) y hemorragia (16%), mientras que en los pacientes con cifra de neutrófilos $> 0.5 \times 10^9/L$ fueron: infección (36%), otras (30%), progresión (19%) y hemorragia (15%).

Las causas de muerte según neutropenia en el grupo con IPSS alto/intermedio-2 en el grupo con cifras de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$ fueron progresión (40%), infección (25%), hemorragia (20%), y otras (15%) y en los pacientes sin neutropenia fueron: infección (39%), progresión (28%), hemorragia (20%) y otras (13%) (Fig. 13).

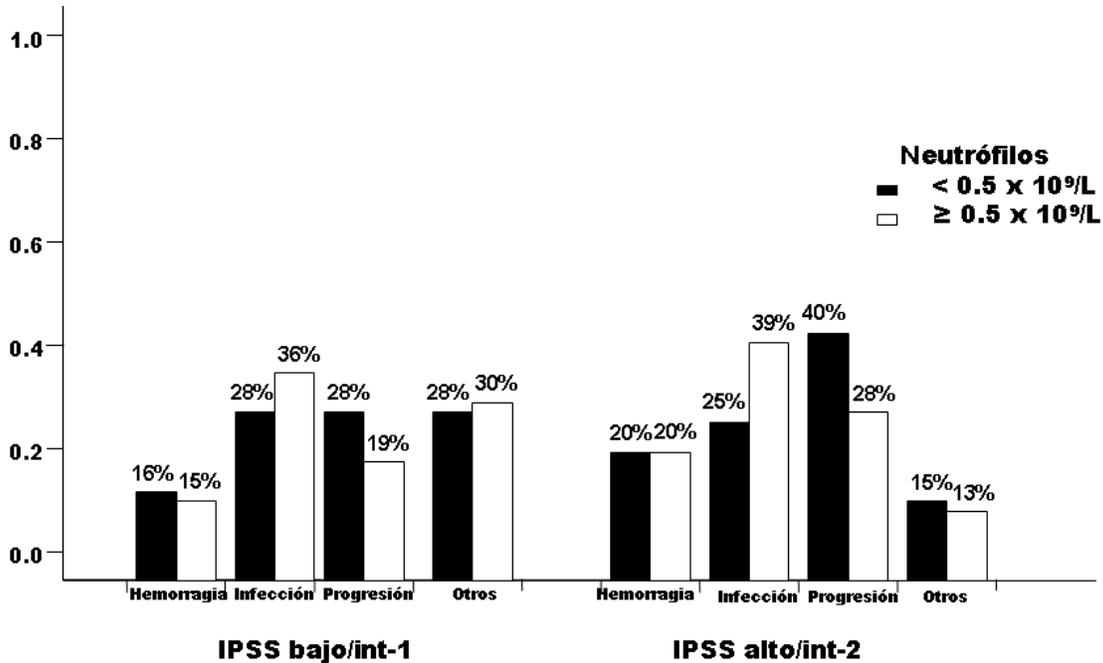


Fig. 13 Causas de muerte en pacientes con SMD según el recuento de neutrófilos

4.1.4 Variables pronósticas para supervivencia global y riesgo de transformación a LMA

Al realizar el análisis univariante en los 2.565 pacientes con SMD incluidos en este estudio, confirmamos que las variables con impacto en la supervivencia global de estos pacientes, además del nivel de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ y de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$, fueron: edad ≥ 70 años ($p < 0.0001$), sexo masculino ($p < 0.0001$), nivel de hemoglobina < 8 g/dL ($p < 0.0001$), porcentaje de blastos en médula ósea $\geq 5\%$ ($p < 0.0001$), subtipo OMS de alto riesgo (AREB-1 y AREB-2) ($p < 0.0001$), citogenética de alto riesgo ($p < 0.0001$),

IPSS de alto riesgo (intermedio-2 y alto) ($p < 0.0001$), y un valor de LDH > 340 U/L ($p < 0.0001$), (Tabla 13).

Respecto al riesgo de progresión a LMA, las variables que demostraron su influencia pronóstica además de la trombocitopenia y neutropenia graves fueron: edad ≥ 70 años ($p < 0.0001$), sexo masculino ($p < 0.0001$), nivel de hemoglobina < 8 g/dL ($p < 0.0001$), porcentaje de blastos en médula ósea $\geq 5\%$ ($p < 0.0001$), subtipo OMS de alto riesgo (AREB- y AREB-2) ($p < 0.0001$), citogenética de alto riesgo ($p < 0.0001$), IPSS de alto riesgo (intermedio-2 y alto) ($p < 0.0001$), y un valor de LDH > 340 U/L ($p < 0.0001$), (Tabla 14).

Tabla 13. Análisis univariante de las variables pronósticas de SG en SMD

(n = 2.565)

Variable	Mediana, SG	Log rank, p
Eaaa		13.282, p < 0.0001
≥ 70 años (n = 1691)	37	
< 70 años (n = 874)	54	
Sexo		11.764, p < 0.0001
Masculino (n = 1469)	35	
Femenino (n = 1096)	53	
Hemoglobina		187.472, p < 0.0001
< 8 g / dL (n = 455)	13	
≥ 8 g / dL (n = 2083)	55	
Neutrofilos		39.463, p < 0.0001
< 0.5 x 10 ⁹ /L (n = 322)	22	
> 0.5 x 10 ⁹ /L (n = 2243)	47	
Plaquetas		139.397, p < 0.0001
< 30 x 10 ⁹ /L (n = 183)	7	
≥ 30 x 10 ⁹ /L (n = 2382)	48	
Blastos en MO		351.914, p < 0.0001
≥ 5% (n = 878)	13	
< 5% (n = 1687)	63	
Subtipo UMS		340.084 p < 0.0001
AREB-1 / AREB-2 (n = 919)	14	
AR ± SA/CRDM ± SA/5q- (n = 1646)	64	
Grupo citogenético		161.346, p < 0.0001
Malo (n = 436)	16	
Int/bueno (n = 1411)	63	
IRS		380.322, p < 0.0001
Bajo riesgo (n = 1457)	63	
Alto riesgo (n = 390)	9	
LDH		13.683, p < 0.0001
≥ 340 U/L (n = 1030)	32	
< 340 U/L (n = 913)	53	

*Cariotipo: Bueno: normal, -Y, del(5q), del(20q)

Intermedio: otras anormalidades

Malo: complejo (>3 anormalidades) o anormalidades en el cromosoma 7

Tabla 14. Análisis univariante de las variables pronósticas de progresión a LMA en SMD (n = 2.565)

Variable	Progresión LMA (% 2 años)	Log rank, p
Edad		13.889, p < 0.0001
≥ 70 años (n = 1691)	16	
< 70 años (n = 874)	9	
Sexo		1.955, p = 0.162
Masculino (n = 1469)	12	
Femenino (n = 1096)	11	
Hemoglobina		14.350, p < 0.0001
< 8 g / dL (n = 455)	14	
≥ 8 g / dL (n = 2083)	11	
Neutrófilos		36.426, p < 0.0001
< 0.5 x 10 ⁹ /L (n= 322)	22	
> 0.5 x 10 ⁹ /L (n= 2243)	10	
Plaquetas		21.797, p < 0.0001
< 30 x 10 ⁹ /L (n = 183)	17	
≥ 30 x 10 ⁹ /L (n = 2382)	11	
Blastos en MO		274.066, p < 0.0001
≥ 5% (n = 878)	23	
< 5% (n = 1687)	6	
Subtipo OMS		263.652, p < 0.0001
AREB-1 / AREB-2 (n = 919)	23	
AR ± SA/CRDM ± SA/5q- (n = 1646)	5	
*Grupo citogenético		113.869, p < 0.0001
Malo/ (n = 436)	24	
Int/bueno (n = 1411)	9	
IRSS		304.616, p < 0.0001
Bajo riesgo (n = 1457)	7	
Alto riesgo (n = 390)	31	
LDH		30.431, p < 0.0001
≥ 340 U/L (n = 1030)	14	
< 340 U/L (n = 913)	9	

*Cariotipo: Bueno: normal, -Y, del(5q), del(20q)

Intermedio: otras anomalías

Malo: complejo (>3 anomalías) o anomalías en el cromosoma 7

Todos los parámetros con valor pronóstico en el análisis univariante, fueron incluidos en el análisis de regresión logística; mantuvieron su influencia pronóstica independiente para la SG la trombocitopenia grave y la neutropenia grave además de otras

seis variables: citogenética de alto riesgo, los subtipos OMS AREB-1 y AREB-2 , edad \geq 70 años, IPSS de alto riesgo, nivel de hemoglobina <8 g/dL y niveles de LDH mayores a 340 U/L (Tabla 15).

Tabla 15. Análisis multivariante de las variables pronósticas para supervivencia global en SMD

Variable	HR (95% CI)	p
*Subtipo OMS alto riesgo	1.91 (1.56 – 2.34)	< 0.0001
Plaquetas $< 30 \times 10^9/L$	1.83 (1.35 – 2.47)	< 0.0001
Hemoglobina < 8 gr/dL	1.77 (1.45 – 2.15)	< 0.0001
IPSS alto riesgo	1.66 (1.29 – 1.89)	< 0.0001
**Cariotipo alto riesgo	1.59 (1.29 – 1.95)	< 0.0001
Edad ≥ 70 años	1.55 (1.30 – 1.86)	< 0.0001
Neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$	1.34 (1.08 – 1.67)	0.007
LDH > 340 U/L	1.26 (1.06 – 1.49)	0.006

* Subtipo OMS alto riesgo: AREB-1, AREB-2.

**Cariotipo alto riesgo: complejo (>3 anormalidades) o anormalidades en el cromosoma 7.

Al evaluar el riesgo de progresión a LMA en todo el grupo, la neutropenia grave mantuvo su influencia pronóstica, mientras que la trombocitopenia grave perdió esta influencia, otras variables pronóstica fueron: los subtipos OMS de alto riesgo, el IPSS de alto riesgo (intermedio-2/alto), la LDH $> 340U/L$ y el cariotipo de alto riesgo (Tabla 16).

Tabla 16. Análisis multivariante de las variables pronósticas para progresión a LMA en SMD

Variable	HR (95% CI)	p
*Subtipo OMS alto riesgo	3.34 (2.37 – 4.71)	< 0.0001
**IPSS alto riesgo	2.00 (1.36 – 2.93)	< 0.0001
LDH > 340 U/L	1.69 (1.26 – 2.27)	< 0.0001
***Cariotipo alto riesgo	1.63 (1.16 – 2.30)	0.005
Neutrófilos < 0.5 x 10⁹/L	1.50 (1.06 – 2.14)	0.021

* Subtipo OMS alto riesgo: AREB-1, AREB-2.

**IPSS alto riesgo: intermedio-2, alto riesgo.

***Cariotipo alto riesgo: complejo (>3 anormalidades) o anormalidades en el cromosoma 7.

Al realizar el análisis univariante en los pacientes con IPSS de riesgo bajo/intermedio-1, las variables con impacto en la supervivencia global fueron además de la trombocitopenia grave y la neutropenia grave, edad ≥ 70 años ($p < 0.0001$), nivel de hemoglobina < 8 gr/dL ($p < 0.0001$), porcentaje de blastos $\geq 5\%$ ($p < 0.0001$), subtipo OMS de alto riesgo ($p < 0.0001$), citogenética de alto riesgo ($p < 0.0001$), sexo masculino ($p = 0.032$) y un valor de LDH > 340 U/L ($p = 0.005$) (Tabla 17).

En el análisis multivariante, mantuvieron su influencia pronóstica independiente para la SG la trombocitopenia grave y la neutropenia grave, además de otras cuatro variables: citogenética de alto riesgo, edad ≥ 70 años, hemoglobina < 8 gr/dL y los subtipos OMS de alto riesgo (Tabla 18).

Tabla 17. Análisis univariante de las variables pronósticas de SG en IPSS bajo/intermedio-1 (n = 1.457)

variable	Mediana SG	Analisis para SG
		Log rank, p
Eaaa		36.530, p < 0.0001
≥ 70 años (n = 965)	53	
< 70 años (n = 492)	106	
Sexo		4.618, p = 0.032
Masculino (n = 841)	58	
Femano (n = 616)	71	
Hemoglobina		52.293, p < 0.0001
< 8 g / dL (n = 186)	29	
≥ 8 g / dL (n = 1263)	71	
Neutrofilos		2.388, p < 0.0001
< 0.5 x 10 ⁹ /L (n = 119)	40	
≥ 0.5 x 10 ⁹ /L (n = 1338)	67	
Plaquetas		52.557, p < 0.0001
< 30 x 10 ⁹ /L (n = 54)	19	
≥ 30 x 10 ⁹ /L (n = 1403)	64	
Plaquetas en MO		57.806, p < 0.0001
≥ 5% (n = 264)	29	
< 5% (n = 1193)	71	
Subtipo OMS		63.188, p < 0.0001
AREB-1 / AREB-2 (n = 290)	29	
AR ± SA/CRDM ± SA/5q- (n = 1167)	71	
*Grupo citogenético		19.250, p < 0.0001
Malo (n = 187)	41	
Int/Bueno (n = 1270)	68	
LDH		7.738, p = 0.005
≥ 340 U/L (n = 579)	58	
< 340 U/L (n = 530)	71	

*Cariotipo: Bueno: normal, -Y, del(5q), del(20q)

Intermedio: otras anormalidades

Malo: complejo (>3 anormalidades) o anormalidades en el cromosoma 7

Tabla 18. Análisis multivariante de las variables pronósticas para supervivencia global en pacientes con IPSS bajo/intermedio-1

Variable	HR (95% CI)	P
Plaquetas < 30 x 10⁹/L	3.44 (2.27 – 5.23)	< 0.0001
Hemoglobina < 8 gr/dL	2.30 (1.80 – 2.93)	< 0.0001
*Subtipo OMS alto riesgo	2.02 (1.62 – 2.52)	< 0.0001
Edad ≥ 70 años	1.80 (1.43 – 2.25)	< 0.0001
**Cariotipo alto riesgo	1.60 (1.22 – 2.09)	0.001
Neutrófilos < 0.5 x 10⁹/L	1.56 (1.21 – 2.03)	0.001

* Subtipo OMS alto riesgo: AREB-1, AREB-2.

**Cariotipo alto riesgo: complejo (>3 anormalidades) o anormalidades en el cromosoma 7.

El riesgo de progresión a LMA también se evaluó en los pacientes con IPSS de riesgo bajo/intermedio-1 con trombocitopenia grave y neutropenia grave. Las variables que demostraron impacto pronóstico en el tiempo hasta la progresión LMA en el análisis univariante se encuentran en la tabla 19; entre estas se encuentran la trombocitopenia grave y la neutropenia grave, además de el nivel de hemoglobina < 8 gr/dL (p = 0.028), el porcentaje de blastos ≥ 5% (p < 0.0001), el subtipo OMS de alto riesgo (p < 0.0001), citogenética de alto riesgo (p < 0.0001) y un valor de LDH > 340 U/L (p < 0.0001).

Sin embargo en el análisis multivariante la trombocitopenia grave perdió su impacto, mientras que la neutropenia grave mantuvo su impacto pronóstico independiente. Otras características de la enfermedad con impacto pronóstico independiente sobre la progresión a LMA fueron el subtipo OMS de alto riesgo, la categoría de riesgo citogenético, el nivel de hemoglobina, y LDH sérica (Tabla 20).

Tabla 19. Análisis univariante de las variables pronósticas de progresión a LMA en IPSS bajo/intermedio-1 (n = 1.457)

Variable	Análisis progresión LMA	
	Progresión LMA (% 2 años)	Log rank, p
Eaaa		0.005, p = 0.945
≥ 70 años (n = 965)	6	
< 70 años (n = 492)	10	
Sexo		0.622, p = 0.43
Masculino (n = 841)	8	
Femenino (n = 616)	7	
Hemoglobina		4.856, p = 0.028
< 8 g / dL (n = 186)	10	
≥ 8 g / dL (n = 1263)	7	
Neutrofilos		20.291, p < 0.0001
< 0.5 x 10 ⁹ /L (n = 119)	21	
≥ 0.5 x 10 ⁹ /L (n = 1338)	6	
Plaquetas		4.472, p = 0.034
< 30 x 10 ⁹ /L (n = 54)	12	
≥ 30 x 10 ⁹ /L (n = 1403)	7	
Blastos en MO		73.367, p < 0.0001
≥ 5% (n = 264)	19	
< 5% (n = 1193)	5	
Subtipo OMS		80.868, p < 0.0001
AREB-1 / AREB-2 (n = 290)	19	
AR ± SA/CRDM ± SA/5q- (n = 1167)	4	
*Grupo citogenético		13.635, p < 0.0001
Malo (n = 187)	12	
Int/Bueno (n = 1270)	7	
LDH		17.591, p < 0.0001
≥ 340 U/L (n = 579)	10	
< 340 U/L (n = 530)	5	

*Cariotipo: Bueno: normal, -Y, del(5q), del(20q)

Intermedio: otras anormalidades

Malo: complejo (>3 anormalidades) o anormalidades en el cromosoma 7

Tabla 20. Análisis multivariante de las variables pronósticas para progresión a LMA en SMD IPSS bajo/intermedio-1

Variable	HR (95% CI)	p
*Subtipo OMS alto riesgo	3.65 (2.51 – 5.30)	< 0.0001
Neutrófilos < 0.5 x 10⁹/L	2.22 (1.44 – 3.43)	< 0.0001
LDH > 340 U/L	2.06 (1.40 – 3.05)	< 0.0001
**Cariotipo alto riesgo	2.033 (1.28 – 3.21)	0.003
Hemoglobina < 8 gr/dL	1.65 (1.01 – 2.69)	0.043

* Subtipo OMS alto riesgo: AREB-1, AREB-2.

**Cariotipo alto riesgo: complejo (>3 anormalidades) o anormalidades en el cromosoma 7.

En el grupo de pacientes con IPSS alto/intermedio-2, en el análisis univariante, la presencia de trombocitopenia grave se asoció con menor SG, no siendo así con la neutropenia grave, otras variables con influencia pronóstica fueron: la hemoglobina < 8 gr/dL, el porcentaje de blastos > 5% en MO, el cariotipo de alto riesgo y el nivel de LDH > 340 U/L (Tabla 21).

Sin embargo, al realizar el análisis multivariante, la trombocitopenia grave no mantuvo la significación estadística, las únicas variables con impacto pronóstico en la supervivencia global fueron un porcentaje de blastos en médula ósea > 5% [HR = 1.60, 95% IC (1.16 – 2.20), p = 0.003] y la citogenética de alto riesgo [HR = 1.62, 95% IC (1.16 – 2.64), p = 0.05] (Tabla 22).

Tabla 21. Análisis univariante de las variables pronósticas de SG en IPSS alto/intermedio-2 (n = 390)

Variable	Análisis para SG	
	Mediana SG	Log rank, p
Eaaa		0.077, p = 0.871
≥ 70 años (n = 203)	10	
< 70 años (n = 187)	9	
Sexo		0.145, p = 0.703
Masculino (n = 236)	10	
Femenino (n = 154)	9	
Hemoglobina		3.835, p = 0.05
< 8 g / dL (n = 100)	7	
≥ 8 g / dL (n = 283)	10	
Neutrofilos		0.0002, p = 0.963
< 0.5 x 10 ⁹ /L (n = 71)	8	
≥ 0.5 x 10 ⁹ /L (n = 319)	9	
Plaquetas		7.033, p = 0.008
< 30 x 10 ⁹ /L (n = 57)	6	
≥ 30 x 10 ⁹ /L (n = 333)	10	
Blastos en MO		3.748, p = 0.05
≥ 5% (n = 342)	9	
< 5% (n = 42)	19	
Subtipo OMS		2.365, p = 0.124
AREB-1 / AREB-2 (n = 349)	9	
AR ± SA/CRDM ± SA/5q- (n = 41)	14	
**Grupo citogenético		6.085, p = 0.014
Malo (n = 249)	8	
Int/Bueno (n = 141)	13	
LDH		4.046, p = 0.044
≥ 340 U/L (n = 162)	9	
< 340 U/L (n = 108)	13	

* Subtipo OMS alto riesgo: AREB-1, AREB-2.

**Cariotipo alto riesgo: complejo (>3 anormalidades) o anormalidades en el cromosoma 7.

Tabla 22. Análisis multivariante de las variables pronósticas para supervivencia global y en pacientes con IPSS alto/intermedio-2

Variable	HR (95% CI)	P
*Cariotipo alto riesgo	1.62 (0.99 – 2.64)	0.05
Blastos en MO > 5%	1.60 (1.16 – 2.20)	0.003

*Cariotipo alto riesgo: complejo (>3 anomalías) o anomalías en el cromosoma 7.

Finalmente en el análisis univariante no hubo asociación entre la trombocitopenia grave y la neutropenia grave con el riesgo de progresión a LMA en los pacientes con IPSS alto/intermedio-2 (Tabla 23). Y en el análisis multivariante no se encontró ninguna variable con influencia pronóstica en este grupo de pacientes.

Tabla 23. Análisis univariante de las variables pronósticas progresión a LMA en IPSS alto/intermedio-2 (n = 390)

Variable	Análisis progresión LMA	
	Progresión LMA (% 2 años)	Log rank, p
Eaaa		7.846, p = 0.005
≥ 70 años (n = 203)	26	
< 70 años (n = 187)	38	
Sexo		0.559, p = 0.455
Masculino (n = 236)	30	
Femenino (n = 154)	34	
Hemoglobina		0.014, p = 0.905
< 8 g / dL (n = 100)	28	
≥ 8 g / dL (n = 283)	33	
Neutrofilos		0.023, p = 0.878
< 0.5 x 10 ⁹ /L (n = 71)	31	
≥ 0.5 x 10 ⁹ /L (n = 319)	31	
Plaquetas		0.123, p = 0.725
< 30 x 10 ⁹ /L (n = 57)	29	
≥ 30 x 10 ⁹ /L (n = 333)	32	
Blastos en MO		1.964, p = 0.161
≥ 5% (n = 342)	32	
< 5% (n = 42)	28	
Subtipo OMS		1.633, p = 0.201
AREB-1 / AREB-2 (n = 349)	32	
AR ± SA/CRDM ± SA/5q- (n = 41)	28	
**Grupo citogenético		2.255, p = 0.133
Malo (n = 249)	33	
Int/Bueno (n = 141)	29	
LDH		1.644, p = 0.2
≥ 340 U/L (n = 162)	30	
< 340 U/L (n = 108)	25	

* Subtipo OMS alto riesgo: AREB-1, AREB-2.

**Cariotipo alto riesgo: complejo (>3 anormalidades) o anormalidades en el cromosoma 7.

4.1.5 Papel del trasplante alogénico en los grupos con IPSS bajo/intermedio-1 con trombocitopenia severa

Se realizó un análisis específico para determinar si los pacientes con IPSS bajo o intermedio-1 y trombocitopenia grave, podrían beneficiarse de un tratamiento más agresivo, analizándose las posibles repercusiones de la realización de un trasplante alogénico en la SG. Para este propósito, se analizaron los datos de 12 pacientes con SMD IPSS intermedio-1/bajo y trombopenia grave a quienes se realizó un trasplante alógeno y no habían recibido otro tratamiento previamente, incluidos en el Grupo Español de SMD y los comparamos con nuestros 54 pacientes con IPSS bajo/intermedio-1 y trombopenia grave, que no habían recibido ningún tratamiento. Las características demográficas y clínicas de ambos grupos se resumen en la Tabla 24. La mediana de seguimiento para el grupo trasplante y no-trasplante fue de 50 y 9 meses, respectivamente, y los resultados (SG) de ambos grupos fueron comparados. La SG del grupo trasplantado fue significativamente mejor que la SG de los pacientes no trasplantados (mediana de supervivencia, no alcanzado vs. 19 meses, $p = 0,006$) (Fig. 14). Cuando el análisis de la SG se limitó a los pacientes menores de 65 años de edad (grupo de trasplante, $n = 12$ frente a grupo no-trasplante, $n = 16$) la supervivencia fue más larga fue de nuevo en los pacientes que recibieron un trasplante alogénico (no alcanzado vs. 21 meses, $p = 0,009$) (Fig.15).

Tabla 24. Características de los pacientes con SMD IPSS bajo/intermedio-1 y trombocitopenia grave de acuerdo al tratamiento recibido

Variable	No-trasplante (n = 54)	Trasplante (n = 12)
Edad (años), mediana (rango)	71 (45 - 91)	47 (18 - 62)
Masculino / Femenino (%)	31 / 19 (62/38)	5 / 7 (45/58)
Subtipo OMS		
AR / ARS/ CRDM / AREB-1/ AREB-2	4 / 2 / 25 / 19 / 2	3 / 0 / 9 / 0 / 0
Categoría citogenética		
Malo-Int/bueno	49 / 11	3 / 7
Acondicionamiento		
Mieloablativo / No-mieloablativo	-	10 / 2
Donante		
HLA-idéntico emparentado	-	11
HLA-no idéntico no emparentado	-	1
Fuente		
Médula ósea / sangre periférica	-	4 / 8
Profilaxis EICH		
Ciclosporina + methotrexate	-	10
Ciclosporina + corticoide	-	2

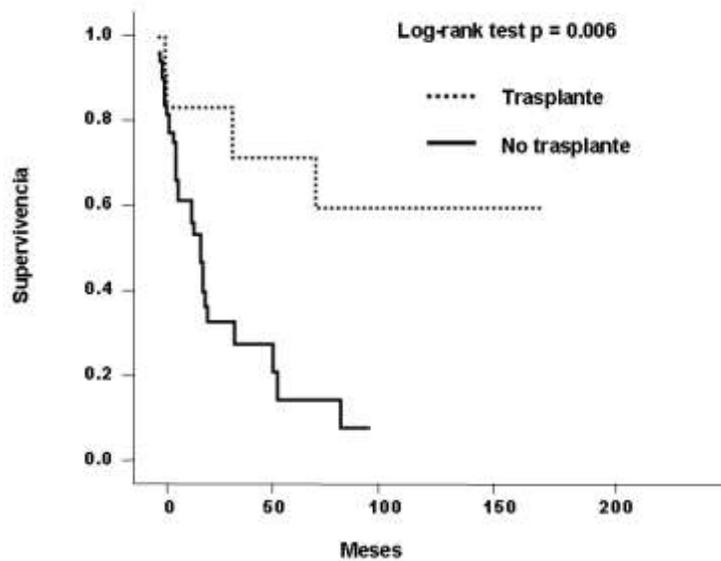


Fig. 14 Supervivencia global en pacientes con IPSS bajo/intermedio-1 y trombocitopenia grave según trasplante alogénico

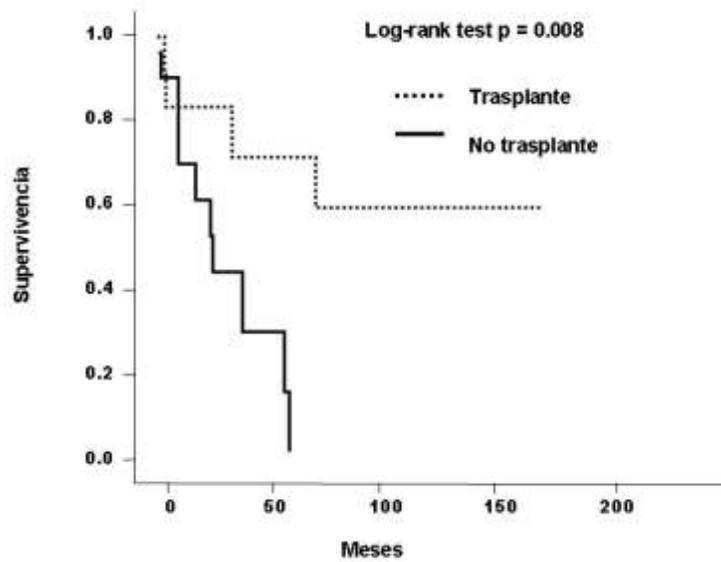


Fig. 15 Supervivencia global en pacientes con IPSS bajo/intermedio-1 y trombocitopenia grave según trasplante alogénico en pacientes menores de 65 años

4.2 ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS DE PACIENTES CON ALTERACIONES A NIVEL DEL CROMOSOMA 7

4.2.1 Características de los pacientes

Se incluyeron en este estudio un total de 133 pacientes con alteraciones a nivel del cromosoma 7, sus características se especifican en la Tabla 25. La mediana de edad fue de 69 años (rango, 23-94 años). Ochenta y nueve pacientes (67%), fueron hombres y 44 (33%) mujeres. Según la clasificación de la OMS un 5% fueron Anemia Refractaria, 3% Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo, 21% Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea, 4% Citopenia Refractaria con Displasia Multilínea con Sideroblastos en Anillo, 23% Anemia Refractaria con Exceso de Blastos-1 y un 44% Anemia Refractaria con Exceso de Blastos -2.

La distribución según IPSS fue: 18% riesgo Intermedio-1, 45% Intermedio-2 y 37% alto riesgo.

Cuando se distribuyeron los pacientes de acuerdo a sus alteraciones citogenéticas los resultados obtenidos fueron: un total de 27 pacientes tenían una del(7q-) aislada, [grupo A], 29 presentaban monosomía del cromosoma 7 aislada, [grupo B], 24 además de la del(7q-) tenían alteraciones asociadas, [grupo C], y en 53 con monosomía 7 también se

detectaron otras alteraciones asociadas, [grupo D], . Entre estos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad y el sexo. Sin embargo la del(7q-) aislada fue más frecuente entre los subtipos de bajo riesgo tanto de la OMS como del IPSS . El recuento de plaquetas fue significativamente más alto y el porcentaje de blastos en la médula ósea menor en el grupo de pacientes con del(7q-) aislada al compararlo con los otros tres grupos de pacientes (Tabla 25).

Tabla 25. Características de los pacientes para el análisis de las alteraciones del cromosoma 7

Variable	Global	Grupo citogenético				P
		Alteración aislada cromosoma 7	Alteración en cromosoma 7 con otras alteraciones asociadas			
	<i>N</i> = 133	<i>del</i> (7 <i>q</i>)	- 7	<i>del</i> (7 <i>q</i>)	- 7	
		<i>n</i> = 27	<i>n</i> = 29	<i>n</i> = 24	<i>N</i> = 53	
		(Grupo A)	(Grupo B)	(Grupo C)	(Grupo D)	
Edad (años)	69 ± 15	74 ± 17	66 ± 19	73 ± 10	69 ± 13	NS
Sexo (masc/fem) n (%)	67 / 33	70 / 30	69 / 31	54 / 46	70 / 30	NS
Subtipo OMS n (%)						
AR	7 (5)	4 (15)	2 (6)	-	1 (2)	< 0.001 (A vs. B) < 0.001 (A vs. C) 0.002 (A vs. D)
ARSA	4 (3)	2 (7)	-	-	2 (4)	
CRDM	28 (21)	13 (48)	6 (21)	1 (4)	8 (15)	
CRDM-SA	6 (4)	1 (4)	-	2 (8)	3 (6)	
AREB-1	30 (23)	1 (4)	6 (21)	8 (33)	15 (28)	
AREB-2	58 (44)	6 (22)	15 (52)	13 (55)	24 (45)	
Hemoglobina (g/dL)	9.1 ± 0.9	9.4 ± 2.4	9.5 ± 2.3	8.4 ± 1.8	8.8 ± 1.5	0.031 (A vs. C)
Neutrófilos (x10⁹/L)	1.2 ± 4.6	2.2 ± 2.4	1 ± 0.9	1.6 ± 2.2	0.9 ± 1.4	0.013 (A vs. D)
Plaquetas (x10⁹/L)	88 ± 166	197 ± 245	90 ± 111	55 ± 157	81.3 ± 113	0.006 (A vs. B) 0.018 (A vs. C) 0.005 (A vs. D)
Blastos en MO (%)	7 ± 5.7	2 ± 5.3	8 ± 5	10.2 ± 4.2	8 ± 6	0.015 (A vs. B) 0.001 (A vs. C) 0.017 (A vs. D)
LDH (U/L)	367 ± 302	320 ± 432	350 ± 156	490 ± 133	389 ± 325	0.007 (A vs. C) 0.048 (A vs. D)
IPSS						
Intermedio1	24 (18)	13 (48)	4 (14)	1 (4)	6 (11)	0.020 (A vs. B)
Intermedio0-2	60 (45)	9 (33)	16 (55)	11 (46)	24 (45)	0.001 (A vs. C)
Alto	49 (37)	5 (18)	9 (31)	12 (50)	23 (43)	0.001 (A vs. D)

4.2.2 Alteraciones en el cromosoma 7 y pronóstico

La mediana de seguimiento de estos pacientes fue de 13 meses (rango, 2-138 meses) y la mediana de supervivencia global en la cohorte de pacientes que presentaba alguna alteración citogenética en el cromosoma 7 fue de 11 meses (IC 95%: 7.6-14.3 meses, Figura 16), mientras que los pacientes sin alteraciones en el cromosoma 7, tuvieron una SG de 48 meses ($p < 0.0001$).

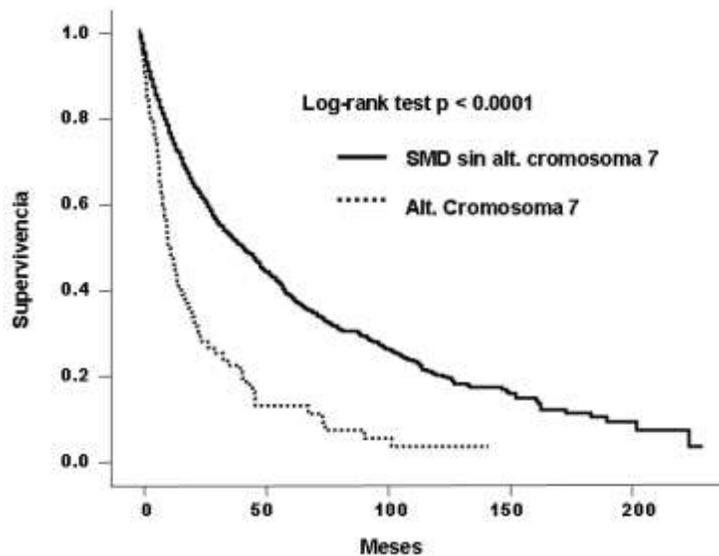


Fig. 16 Supervivencia global en pacientes con SMD y alteraciones en el cromosoma 7

Cuando analizamos cada grupo citogenético por separado, observamos que los pacientes con una alteración única en el cromosoma 7, tenía una SG claramente diferente dependiendo si era una delección 7q o una monosomía 7. La SG en los pacientes con del(7q-) aislada fue de 40.8 meses, frente a la SG del grupo con monosomía 7 aislada que fue de 16 meses ($p = 0.011$, Figura 17).

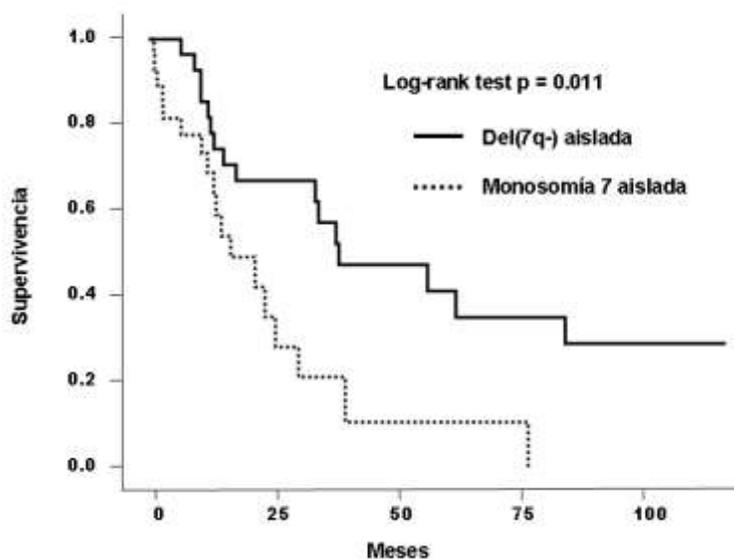


Fig. 17 Supervivencia global en pacientes con SMD y del(7q-) aislada frente a monosomía 7 aislada

Al comparar la supervivencia global en los pacientes con del(7q-) aislada frente a los pacientes sin alteraciones citogenéticas, el grupo con del(7q-) aislada presentó una SG de 40.8 meses, frente a 48 meses para el grupo sin alteraciones citogenéticas, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.28$, Fig. 18).

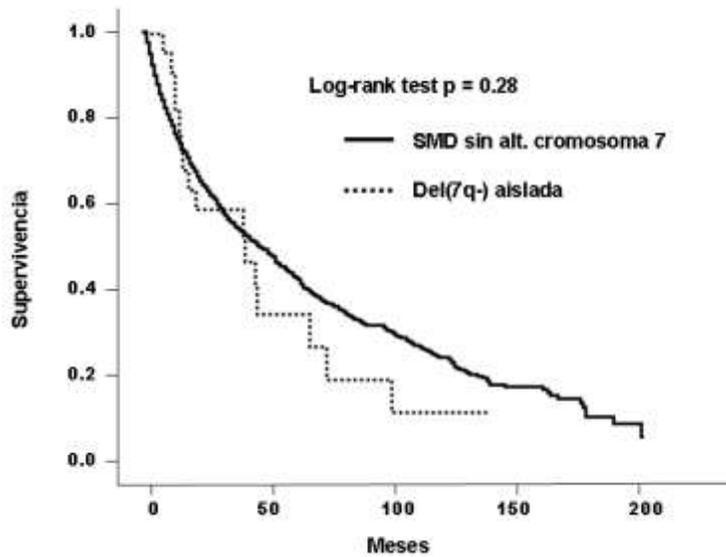


Fig. 18 Supervivencia global en pacientes con SMD y del(7q-) aislada

Cuando los pacientes tenían alteraciones citogenéticas asociadas independientemente de si se asociaban a la del(7q-), como a la monosomía 7, presentaban una SG mas corta; 7.2 meses para pacientes con del(7q-) + otras (IC 95%: 4.1-10.4 meses) ($P < 0.0001$, Figura 19) y 9 meses para monosomía 7 + otros (IC 95%: 7.1-10.2 meses). En ambos grupos la SG era inferior a del(7q-) aislada, pero sin diferencias entre ellos o con los pacientes con monosomía del cromosoma 7 ($p = 0.623$, Figura 20).

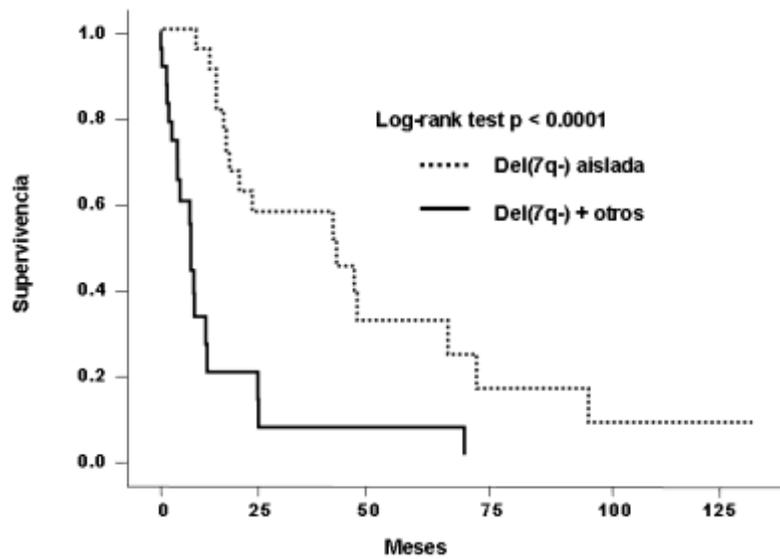


Fig. 19 Supervivencia global en pacientes con SMD y del(7q-) aislada frente a del(7q-) con alteraciones asociadas

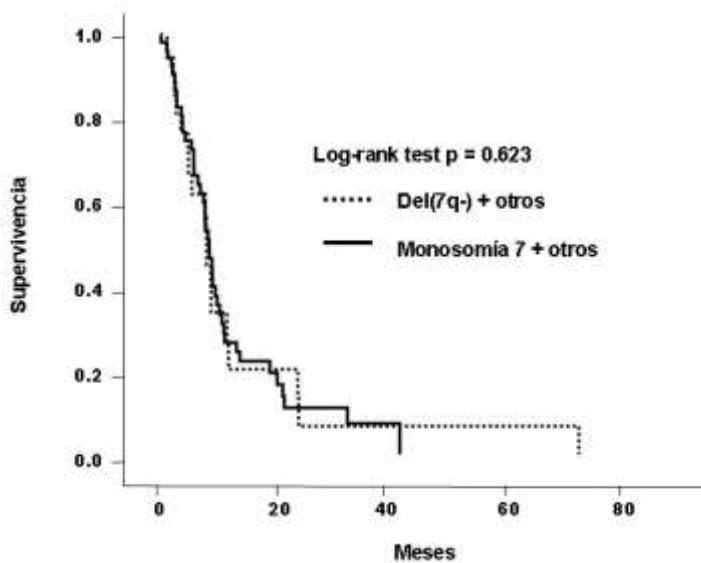


Fig. 20 Supervivencia global en pacientes con SMD y del(7q-) con alteraciones asociadas frente a monosomía 7 con alteraciones asociadas

4.2.3 Valor predictivo para SG y riesgo de transformación a LMA

Para establecer el impacto pronóstico de las alteraciones citogenéticas, se realizó un análisis univariante incluyendo aquellas variables que en otros análisis presentaron impacto pronóstico en la supervivencia. Las variables que mostraron impacto en el presente análisis fueron: edad, hemoglobina, porcentaje de blastos en médula ósea, los subtipos OMS e IPSS y las alteraciones citogenéticas (Tabla 26).

Al realizar el análisis multivariante, conservaron su impacto pronóstico la edad, el porcentaje de blastos en MO y las alteraciones citogenéticas (Tabla 26). Con relación a esta última variable los pacientes con mayor riesgo (HR = 3.7), fueron los que tenían monosomía 7 y otras alteraciones asociadas.

Tabla 26. Análisis univariante y multivariante de las variables pronósticas de SG

Variable	Análisis univariante	Análisis multivariante
	(p)	[HR (95% IC), p]
Edad	0.022	1.01 (1.001 – 1.025), 0.03
Sexo	0.714	
Hemoglobina	0.004	
Neutrófilos	0.719	
Plaquetas	0.224	
Blasto en MO	< 0.001	1.06 (1.02 – 1.11), 0.04
LDH	0.876	
Subtipo OMS	< 0.001	
Subtipo IPSS	< 0.001	
Alteración cromosoma 7	< 0.001	0.001
Del(7q-) aislada		referencia
Monosomía 7 aislada		2.3 (1.03 – 5.1), 0.04
Del(7q-) con alteraciones asociadas		2.4 (1.1 – 5.2), 0.03
Monosomía 7 con alteraciones asociadas		3.7 (1.8 – 7.4), 0.04

Analizamos posteriormente el riesgo de progresión a LMA, 41 pacientes (31%) progresaron. La mediana del tiempo a la progresión fue de 32 meses (IC 95%: 13.6-50.3 meses, Figura 21).

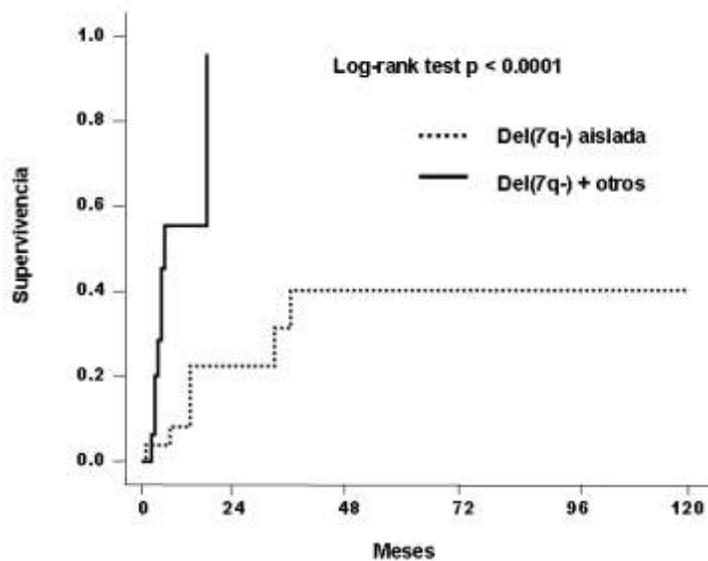


Fig 21 Supervivencia libre de transformación a LMA en pacientes con SMD y alteraciones en el cromosoma 7

El grupo de pacientes con del(7q-) aislada presentaron menor riesgo de transformación a LMA. Cuando se compararon fue menor en el grupo con del(7q-) aislada (22% progresión en 20 meses), frente a el grupo que tenía del(7q-) + otras alteraciones (43% progresión en 20 meses) ($p < 0.0001$, Fig. 22), pero no al compararlo con pacientes con monosomía del 7 ($p = 0.094$, Fig. 23) ó entre los grupos de pacientes con del(7q-) + otros y la monosomía 7 + otros ($p = 0.075$, Fig. 24).

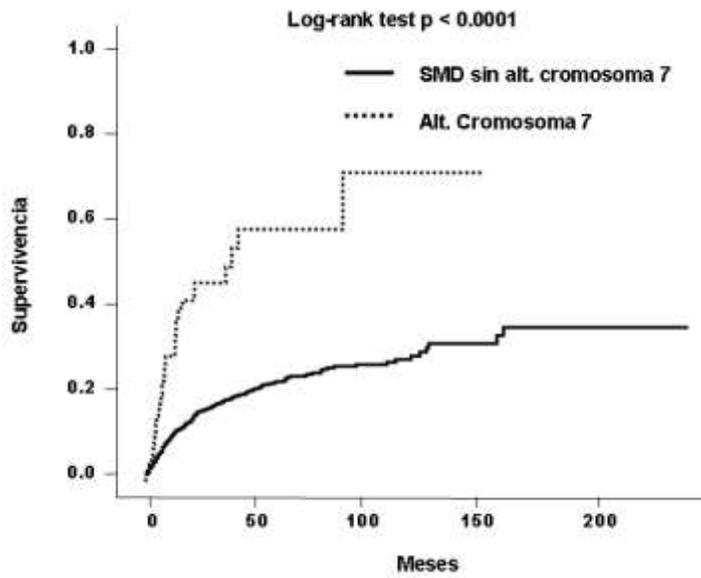


Fig. 22 Supervivencia libre de transformación a LMA en pacientes con SMD y del(7q-) aislada frente a del(7q-) con alteraciones asociadas

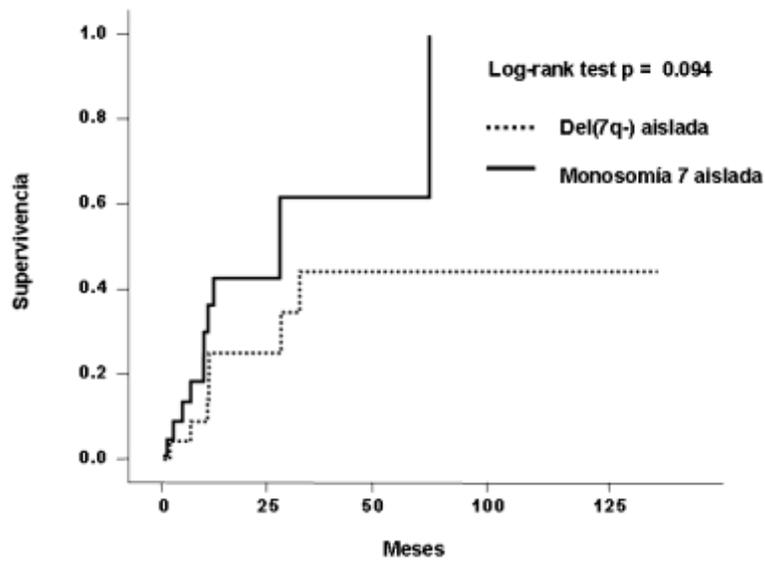


Fig. 23 Supervivencia libre de transformación a LMA en pacientes con SMD y del(7q-) aislada frente a monosomía 7 aislada

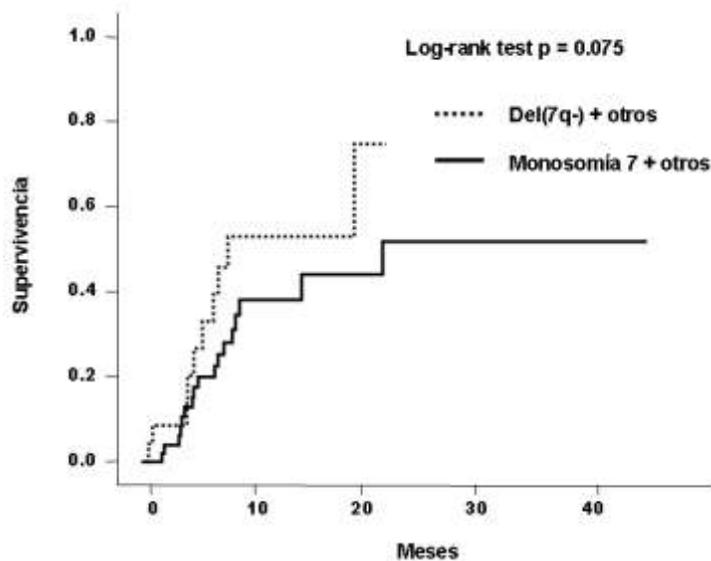


Fig. 24 Supervivencia libre de transformación a LMA en pacientes con SMD y del(7q-) con alteraciones asociadas frente a monosomía 7 con alteraciones asociadas

En el análisis univariante que realizamos para evaluar las variables con valor pronóstico para predecir riesgo de transformación a LMA secundaria, presentaron impacto el porcentaje de blastos en médula ósea y los subtipos pronósticos de la OMS y el IPSS, pero no la alteración citogenética. En el análisis multivariante la única variable con impacto pronóstico en el riesgo de progresión a LMA fue el porcentaje de blastos en médula ósea (Tabla 27).

Tabla 27. Análisis univariante y multivariante de las variables pronósticas de progresión a LMA

Variable	Análisis univariante	Análisis multivariante
	(p)	[HR (95% IC), p]
Edad	0.451	
Sexo	0.640	
Hemoglobina	0.911	
Neutrófilos	0.840	
Plaquetas	0.345	
Blastos en MO	< 0.001	1.16 (1.09 – 1.21), 0.001
LDH	0.425	
Subtipo OMS	< 0.001	
Subtipo IPSS	< 0.001	
Alteración cromosoma 7	0.449	
Del(7q-) aislada		
Monosomía 7 aislada		
Del(7q-) con alteraciones asociadas		
Monosomía 7 con alteraciones asociadas		

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Los Síndromes mielodisplásicos son una serie heterogénea de enfermedades clonales de las células hematopoyéticas, caracterizadas por hematopoyesis ineficaz, cambios displásicos en la médula ósea y sangre periférica y riesgo de transformación a leucemia mieloblástica aguda [56-58].

Dada la gran variabilidad clínico-pronóstica de los pacientes, se han diseñado diferentes esquemas de estratificación pronóstica. En 1997, un grupo de expertos se reunieron con el fin de analizar que factores clínico-biológicos podían predecir de forma adecuada el pronóstico de una serie de pacientes que no habían recibido tratamiento; así establecieron que el porcentaje de blastos en médula ósea, el número de citopenias y el subgrupo citogenético (bueno, intermedio, malo), tenían un valor predictivo independiente [88]. Sin duda el IPSS ha sido el más utilizado para estratificar a pacientes con SMD hasta la actualidad. Sin embargo este esquema de estratificación ha sido criticado por varias razones, sobre todo por el escaso peso pronóstico que se daba a las alteraciones citogenéticas.

El grupo de Pavía ha intentado mejorar el modelo añadiendo como variable las necesidades transfusionales y variando el peso pronóstico del cariotipo [59]; con ello

establecieron cinco grupos de riesgo: muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto riesgo, con medianas de supervivencia global que oscilan entre los 141 y los 9 meses, con riesgos significativamente diferentes de progresión a LMA.

Sin embargo, pese al gran número de estudios realizados con el fin de buscar nuevos factores pronósticos [61,67-69,72], no se ha alcanzado un consenso.

Nosotros, en el presente trabajo hemos intentado buscar nuevas variables que permitan mejorar la previsión pronóstica de estos pacientes, buscando variables fáciles de obtener al diagnóstico. Para ello hemos utilizado los datos de una serie extensa, de aproximadamente 2600 pacientes, incluidos en el Registro Español de SMD.

En primer lugar se realizó un estudio con el fin de conocer cual es el papel que juega la trombocitopenia en los pacientes con SMD, fundamentalmente en aquellos que por sus otras características clínico-biológicas tendrían una probabilidad de supervivencia larga.

La trombocitopenia es un problema habitual en los pacientes con SMD. De hecho, la incidencia de trombocitopenia al momento del diagnóstico en nuestra serie fue del 32.8%. En otras series publicadas la incidencia es muy variable desde un 37% [88] hasta un 67%, en la serie de Kantarjian et al. [64].

Esta amplia variación refleja, muy probablemente, las diferencias en el diseño de los estudios, incluida la definición de la trombocitopenia y los criterios de elegibilidad. Varios de estos estudios se han basado en pacientes incluidos en ensayos clínicos, por lo que sus resultados no pueden considerarse representativos de los de la población general de pacientes con SMD. En el presente trabajo se analizaron únicamente pacientes con SMD

“de novo”, diagnosticados por criterios de la OMS, excluyéndose pacientes con LMMC y aquellos con más del 20% de blastos, considerados ya como LMA en la clasificación de la OMS. El excluir pacientes muy evolucionados, probablemente explica que la incidencia de trombocitopenia en nuestro trabajo sea algo inferior a la comunicada en los trabajos previos.

Quisimos también comprobar si la trombocitopenia grave se asociaba con otras características de la enfermedad y observamos que se asociaba a los subtipos OMS e IPSS de alto riesgo (AREB-1 y 2; IPSS intermedio-2 y alto), lo que sugiere que en estos pacientes con estadios más avanzados, se produce un fallo importante en la megacariopoyesis. Resultados similares se han comunicado previamente en el trabajo de Neukirchen y cols., quienes en su análisis de 2.900 pacientes del registro de Dusseldorf, demostraron que la trombocitopenia se asociaba a estadios más avanzados de SMD y el fallo en la megacariopoyesis era una variable independiente asociada a riesgo de hemorragia[63].

Como comentábamos previamente la puntuación IPSS introducida por Greenberg y cols. hace más de 10 años, es la herramienta más utilizada para evaluar el pronóstico en los pacientes con síndrome mielodisplásico. Curiosamente este esquema concede el mismo peso pronóstico a cualquiera de las tres citopenias: anemia, trombocitopenia y neutropenia, y no se estratifican dichas citopenias de acuerdo a su severidad.

En el presente trabajo, hipotetizamos que probablemente el tipo de citopenia y la severidad de la misma, podría tener un impacto pronóstico independiente. Cuando

analizamos el grupo global comprobamos que, efectivamente, los pacientes con trombocitopenia grave tenían una SG significativamente menor que aquellos pacientes con un número de plaquetas mejor conservado y los primeros también presentaban mayor riesgo de transformación a LMA secundaria.

Volviendo nuevamente al IPSS, los pacientes clasificados como de riesgo bajo o intermedio-1 por IPSS, tienen una mediana de supervivencia de 112 y 40 meses, respectivamente, sin embargo los rangos oscilan entre 48 y 120 meses para los pacientes de bajo riesgo y 30 y 60 meses para los de riesgo intermedio-1 [63].

Dada la gran amplitud en el rango de supervivencia, quisimos analizar si una citopenia grave, como la trombocitopenia, puede poner en riesgo la vida de los pacientes, a pesar de ser considerados en el IPSS como pacientes de bajo riesgo. Comprobamos que la trombocitopenia grave tiene valor pronóstico negativo independiente en la SG de estos pacientes. Esta SG además, es más corta (19 meses), que la referida en pacientes con riesgo intermedio-2, que era de 25 meses, en el estudio original del IPSS.

Algunos estudios previos también han demostrado que la presencia de trombocitopenia grave se asocia con una menor supervivencia [60,63,72], sin embargo estos estudios han incluido en su análisis pacientes con SMD secundarios y LMMC, y cuando se ha analizado específicamente su valor en pacientes con SMD de bajo riesgo, el número de casos era significativamente menor al número de pacientes analizado en el presente estudio.

Recientemente Kantarjian y cols., han propuesto un nuevo modelo de estratificación pronostica para pacientes con SMD, que incluye como covariable el recuento de plaquetas

y concede un importante peso pronóstico adverso a la cifra de plaquetas inferior a $30 \times 10^9/L$ [72].

Algunos autores han demostrado en estudios previos que pacientes con trombocitopenia, tenían mayor riesgo de progresión a LMA, Neukirchen y cols., al evaluar a 2.900 pacientes del registro de Dusseldorf, encontraron un riesgo de progresión a LMA del 30%, frente al 21% en pacientes sin trombocitopenia [63]. En el presente estudio tal asociación se observó en el análisis univariante, pero al realizar el análisis multivariante, la trombocitopenia no mostró impacto independiente, lo que sugiere que otras variables asociadas a esta, como pueden ser estadios más avanzados de la enfermedad tendrían mayor poder predictivo.

Otros autores como Kao y cols., en un análisis retrospectivo de 816 pacientes con SMD originales del International MDS Risk Analysis Workshop, fueron incapaces de demostrar que la trombocitopenia sola o en combinación con otras citopenias agregaran valor pronóstico al IPSS [61].

Puesto que tradicionalmente se considera que cifras de plaquetas inferiores a $20 \times 10^9/L$, no conllevan riesgo hemorrágico, quisimos analizar en este grupo de pacientes a que era debido la menor supervivencia, dado que el riesgo de transformación a LMA no estaba incrementado. Pudimos comprobar que en pacientes de riesgo bajo/intermedio-1 con trombocitopenia grave, es decir inferior a $30 \times 10^9/L$, su causa de muerte más frecuente se debía a hemorragia. El 60% de los casos de bajo riesgo murió debido a complicaciones hemorrágicas. Otros estudios en los que se han analizado pacientes con SMD con todos los

grupo de riesgo, han demostrado que la hemorragia fue la causa de la muerte en un 10-30% de los pacientes [63,64,77,88,91,92]. Un recuento de plaquetas por debajo de $20 \times 10^9/L$, se ha asociado a mayor riesgo de sangrado; además características morfológicas y otras variables relacionadas con la megacariopoyesis, tales como la hipocelularidad, defectos de la maduración o la anisometría de las plaquetas también se han asociado con el pronóstico[63-64]. Parece por lo tanto que en pacientes con SMD no puede ponerse el mismo punto de corte para el sangrado que en otros tipos de pacientes. Probablemente en los SMD actúan conjuntamente la trombocitopenia y alteraciones funcionales, frecuentes en estos pacientes [63,63], haciendo que tengamos que elevar el punto de corte en el recuento plaquetario, para establecer el riesgo hemorrágico.

Por lo tanto, hacen falta estudios prospectivos que evalúen la cifra de plaquetas y la displasia morfológica y sus alteraciones funcionales para poder establecer un pronóstico con relación a las complicaciones hemorrágicas que puedan desarrollar los pacientes con SMD.

En conjunto nuestros resultados demuestran que la trombocitopenia grave ($< 30 \times 10^9/L$) tiene gran relevancia pronóstica en los pacientes con SMD de riesgo bajo/intermedio-1 y deberían ser clasificados como pacientes de mayor riesgo, sobre todo para elegir el tipo de tratamiento mas adecuado.

Para los pacientes pertenecientes a los grupos de riesgo alto, el estándar de actuación, sería realizar un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, el único tratamiento potencialmente curativo en pacientes con SMD [74-77], mientras que para los pacientes de

bajo riesgo este tratamiento habitualmente se pospone al momento de la progresión a fases más avanzadas de la enfermedad.

En el presente trabajo hemos realizado una comparación entre el número limitado de pacientes de bajo riesgo con trombocitopenia severa, que habían sido trasplantados y analizados dentro del Grupo Español de SMD y los hemos comparado con un grupo similar de pacientes incluidos en este estudio. Los pacientes trasplantados tenían una SG significativamente superior. Este estudio tiene todas las limitaciones de un estudio retrospectivo, no randomizado y con un número escaso de pacientes, pero debe hacernos pensar que estos pacientes, considerados de bajo riesgo, probablemente puedan beneficiarse de tratamientos más agresivos.

Debemos también considerar actualmente que la disponibilidad de nuevos fármacos representa una atractiva oportunidad para investigar su eficacia en el aumento del número de plaquetas en este grupo de pacientes de bajo riesgo y trombocitopenia grave, como pueden ser los agentes trombopoyéticos [94]. Otra posibilidad sería el uso de agentes hipometilantes en pacientes con SMD de bajo riesgo con trombocitopenia grave [78-80]. Sin embargo, puesto que no existen en la actualidad aún datos fidedignos de respuesta a estos tratamientos en este tipo de pacientes obtenidos en ensayos prospectivos, su uso debe limitarse a este contexto.

En resumen, la trombocitopenia es muy común en los pacientes con SMD y constituye un problema de gran relevancia clínica en un porcentaje importante de estos pacientes. La trombocitopenia grave identifica a un subgrupo de pacientes con un pronóstico peor que el

resto de pacientes con IPSS bajo/intermedio-1; este subgrupo de pacientes debería ser considerado candidato a alternativas de tratamientos capaces de alterar la historia natural de la enfermedad, antes de lo que su riesgo IPSS recomendaría.

Aunque el IPSS incorpora las citopenias para predecir la supervivencia, este sistema de puntuación no evalúa, ni se analizan por separado, ni la severidad de las citopenias, ni el valor de cada una de ellas. La trombocitopenia ha sido analizada en un número no muy extenso de estudios, pero la neutropenia lo ha sido en un número mucho menor.

Los resultados del presente análisis, muestran que la neutropenia es una citopenia frecuente en los pacientes con SMD, presentándose en nuestra serie en un 40% de los casos, siendo esta grave en un 12.5%. En el resto de las series consultadas, esta incidencia oscilaba entre el 38% y el 51% [61,69,88], coincidiendo relativamente con nuestra incidencia, aunque hay que tener en cuenta que en alguno de estos trabajos, en el que la incidencia de neutropenia es mayor, el punto de corte para la cifra de neutrófilos fue mas alto.

Con relación a su asociación con otras variables, la neutropenia se observó mas frecuentemente en estadios avanzados, La neutropenia se asoció a los subtipos OMS AREB-1 y AREB-2; datos similares se han visto en otros estudios [88,95].

Los escasos estudios en los que se evalúa el impacto pronóstico de la neutropenia en la supervivencia son contradictorios. En el estudio de Pomeroy y cols., la cifra baja de neutrófilos se asoció a mayor riesgo de infección y menor supervivencia, aunque este estudio tiene la limitación del número de pacientes, la inclusión de pacientes con

diagnóstico AREB-T y el haber sido realizado entre 1968 y 1986, época en la se tenía acceso a un menor número de antibióticos [62]. Sin embargo, Kao y cols., no encuentran que la neutropenia sola o en combinación con otras citopenias agregara valor pronóstico a el IPSS para la supervivencia global [61]. Hay que tener en cuenta que en este estudio se analizaron solo 815 pacientes, además se incluyeron en el pacientes con un número mayor de blastos, pues analizaron pacientes con diagnóstico AREB-T y no se excluyeron pacientes con LMMC.

En nuestro estudio la neutropenia grave mostró un impacto en la supervivencia global de los pacientes con SMD, de 22 meses en pacientes con un número bajo de granulocitos, frente a 47 meses para los pacientes sin neutropenia grave. Cuando se analizaron por separado los pacientes con IPSS bajo/intermedio-1 esta supervivencia fue mas corta para los pacientes con neutropenia grave, cuando se comparó con el grupo de pacientes con recuentos mas altos de neutrófilos, manteniendo su independencia pronóstica tras ajustar por edad, hemoglobina, porcentaje de blastos en médula ósea, subtipo OMS de alto riesgo, citogenética de alto riesgo, sexo y LDH.

Al contrario de lo que sucedía en los pacientes con trombocitopenia, al evaluar el riesgo de progresión a LMA, en la serie total de pacientes la neutropenia grave se asoció con mayor riesgo de progresión y el mayor riesgo se mantenía cuando solo se analizaron los pacientes con IPSS bajo/intermedio-1. El valor pronóstico adverso de la neutropenia en relación con el riesgo aumentado de transformación a LMA, ha sido mostrado previamente en la literatura, aunque en un escaso número de estudios, así Cunningham y cols., encontraron una asociación entre la neutropenia y la disfunción de los neutrófilos con un

mayor riesgo de progresión a LMA, aunque este estudio se realizó en una serie de solo 226 pacientes y diagnosticados siguiendo la antigua clasificación FAB [96]. Datos similares mostraron Shi y cols., un riesgo mayor de transformación a LMA en los pacientes con neutropenia, pero su estudio adolece de los mismos problemas que el estudio de Cunningham [97].

Por el contrario, otros autores no han encontrado dicha asociación [61]. Kao y cols., en su estudio analizaron 815 pacientes, pero al estar clasificados según FAB, analizaron pacientes con un número mayor de blastos, diagnosticados AREB-T y no excluyeron pacientes con LMMC.

Al evaluar la causa de muerte en la serie de pacientes con SMD analizada en el presente trabajo, la infección fue la más frecuente, tanto en el grupo total, como en los subtipos IPSS bajo/intermedio-1, pero al contrario de lo que habían encontrado otros autores en estudios previos la cifra de neutrófilos no se asoció con el riesgo de infección en nuestro estudio [62,95-97]. Debemos de tener en cuenta al analizar estos datos, que al igual que sucedía con las plaquetas, los granulocitos de pacientes con SMD, en ocasiones muestran alteraciones funcionales, lo que condiciona una mayor tendencia a las infecciones. Por lo tanto, aunque evidentemente, la neutropenia grave ensombrece el pronóstico, otros pacientes con cifras de leucocitos no tan alteradas, pueden tener incrementada su tendencia a infectarse.

En resumen, los resultados del presente estudio, indican que los pacientes con SMD con IPSS bajo/intermedio-1 y neutropenia grave, son un grupo de pacientes con menor supervivencia y un mayor riesgo de transformación a LMA, por lo que pueden constituir un

subgrupo en que la realización de ensayos clínicos con nuevos medicamentos, como pueden ser los agentes hipometilantes, sería particularmente interesante.

Cuando se realizó el análisis multivariante de los factores con impacto pronóstico en la SG en la serie total de pacientes y en los de bajo riesgo, observamos que ambas citopenias mantienen un valor pronóstico independiente junto con la anemia. Sin embargo, de las tres citopenias, la trombocitopenia grave es la de mayor peso pronóstico, incluso mayor que las alteraciones citogenéticas (Tabla 18). Esto nuevamente vuelve a ponernos de manifiesto que pacientes con trombocitopenia grave deben recibir una consideración especial en el momento del diagnóstico.

Por el contrario, la neutropenia grave se mostró como un factor pronóstico adverso para predecir evolución a LMA, en pacientes de bajo riesgo. Probablemente esta granulopenia traduce un daño mas profundo a nivel de la mielopoyesis, sin embargo estas dos variables, trombocitopenia y neutropenia pierden su valor pronóstico cuando únicamente se incluyen los subtipos de alto riesgo.

Las alteraciones citogenéticas son sin duda la variable con mayor peso pronóstico en pacientes con SMD. Esta variable se incluye en prácticamente todos los esquemas de estratificación pronóstica [59,60,88]. El IPSS clasifica según el cariotipo de los pacientes con SMD en 3 grupos de riesgo: Bueno [normal, -Y, del(5q), del(20q)], Malo: complejo (>3 anormalidades) o anormalidades en el cromosoma 7, Intermedio: otras anormalidades. De acuerdo con los criterios del IPSS, la del(7q-) y la monosomía 7, deben considerarse como alteraciones citogenéticas de mal pronóstico [25,69].

La supervivencia global de los pacientes con alteraciones en el cromosoma 7 fue de 11 meses, reproduciendo los datos de la mayoría de las series publicadas hasta la actualidad [67,68], y de hecho, nuestros pacientes con alteraciones en el cromosoma 7 tenían una supervivencia menor que el grupo de pacientes total. Sin embargo, cuando únicamente se compararon pacientes con pérdida en el brazo largo del cromosoma 7, frente al grupo total, encontramos una SG de 40.8 meses para el primer grupo de pacientes, frente a 48 meses para el grupo total, siendo esta diferencia no significativa estadísticamente.

Sin embargo, ni el IPSS, ni otros grupos han comparado las distintas alteraciones en el cromosoma 7, con el objeto de ver si eran o no iguales. De hecho, las alteraciones en el cromosoma 7, se consideran pronóstico adverso no solo en los SMD, sino también en la LMA “de novo” y en muchas ocasiones se asocian estas alteraciones a LMA secundarios [101,102].

Con el fin de valorar si las alteraciones que afectan al cromosoma 7, confieren el mismo pronóstico adverso al paciente con SMD, independientemente del tipo que sea (7q- ó -7) y de si son o no aisladas, diseñamos el presente estudio. Se llevó a cabo en 133 pacientes con SMD, que representaban el 5.1% de los 2.565 casos incluidos en el Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos. Para poder ser incluidos en dicho análisis se requería que al menos 20 metafases hubiesen sido analizadas y se clasificaron de acuerdo al “International System for Chromosome Nomenclature” (ISCN) [98]. En las series previamente publicadas la proporción de pacientes con alteraciones en el cromosoma 7 oscilan entre el 11% y el 21% de los casos [88,26,68,99], sin embargo, hay que tener en cuenta que en estos estudios se han incluido pacientes con SMD secundarios, LMMC y algunos clasificados según FAB,

es decir, incluían casos que con los criterios OMS, se considerarían LMAs, los cuales fueron excluidos en nuestro estudio, lo cual explica la menor frecuencia de alteraciones en el cromosoma 7 en nuestra serie.

En el presente análisis estratificamos a los casos con alteraciones en el cromosoma 7 en cuatro categorías: pacientes con delección del brazo largo del cromosoma 7 como única alteración, pérdida aislada del cromosoma 7 ó cualquiera de estas dos alteraciones junto a otras asociadas.

Con relación a sus características clínico-biológicas, en el presente análisis los pacientes con del(7q-) aislada, presentaron unas características clínico-biológicas diferentes a los otros subgrupos, con menor grado de anemia, menores citopenias y menor porcentaje de blastos en médula ósea. Además, casi el 50% de los pacientes, pese a tener una alteración en el cromosoma 7, pertenecían al riesgo intermedio-1 del IPSS.

Cuando realizamos el análisis de supervivencia, comprobamos que los pacientes con del(7q-) aislada tienen mejor pronóstico que aquellos con monosomía 7 aislada. Estos resultados concuerdan con dos estudios previos, que evalúan a un número pequeño de pacientes con SMD y alteraciones en el cromosoma 7; así Pozdnyakova y cols., encontraron una supervivencia mejor en los pacientes con del(7q-) aislada, frente a los pacientes con monosomía 7 aislada (26 meses vs. 8.5 meses), aunque el número pacientes analizado fue muy pequeño (9 y 8 casos respectivamente) [25], Bernasconi y cols., encontraron resultados similares, aunque con las mismas limitaciones en su estudio [100].

En un análisis retrospectivo del grupo Austriaco/alemán, Hasse y cols., también encontraron una tendencia hacia una mejor supervivencia en pacientes con del(7q-) aislada

(n = 18, SG = 19 meses), en comparación con los pacientes con monosomía 7 aislada, (n = 22, SG = 14 meses), pero no alcanzaron la significación estadística [26].

La asociación entre la del(7q-) aislada y un mejor pronóstico podría deberse a que dicha alteración citogenética es más frecuente en los estadios menos avanzados de la enfermedad; sin embargo, al realizar un análisis multivariante, observamos que esta anomalía citogenética, mantenía un impacto pronóstico independiente.

Este pronóstico era mejor que el de cualquiera de los otros grupos de pacientes analizados, lo que sugiere que la alteración citogenética única con impacto pronóstico adverso, sería la monosomía del cromosoma 7. Estudios recientes han demostrado que la pérdida de un cromosoma presenta un impacto pronóstico desfavorable (cariotipo monosómico) en las LMA [103,104] y estos datos se han confirmado también en los SMD [105].

Además de una mejor supervivencia los pacientes con del(7q-), al compararlo con el subgrupo con monosomía 7 aislada, presentaron menor riesgo de transformación a LMA cuando se compararon con el grupo con del7(q-) + otras alteraciones (22% vs. 43% progresión en 20 meses).

Estos datos ponen de manifiesto que al igual que sucede con la delección del cromosoma 5 (5q-), la pérdida aislada de material a nivel del cromosoma 7 es un evento precoz, que no confiere un pronóstico tan adverso como la pérdida total del cromosoma 7. La aparición de más alteraciones, serían las que conferirían este peor pronóstico que tiene impacto tanto en la supervivencia global, como en el riesgo de transformación.

En resumen, la del(7q-) aislada en los pacientes con SMD, tiene algunas características clínico-biológicas diferentes a otros grupos de pacientes con alteraciones en el cromosoma 7, así como una mejor supervivencia, y menor riesgo de transformación a LMA y por lo tanto, la del(7q-) aislada, no debería incluirse por mas tiempo dentro de las alteraciones citogenéticas de pronóstico adverso.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

6.1 CON RELACIÓN A LA TROMBOCITOPENIA

- La trombocitopenia es muy común en los pacientes con SMD y constituye un problema de gran relevancia clínica en un porcentaje importante de estos pacientes.
- La trombocitopenia grave identifica a un subgrupo de pacientes de bajo riesgo con un peor pronóstico que el resto de pacientes con IPSS bajo/intermedio-1 que presentan un recuento mayor de plaquetas.
- Este subgrupo de pacientes debería ser considerado candidato a alternativas de tratamientos capaces de alterar la historia natural de la enfermedad, antes de lo que su riesgo IPSS recomendaría.
- La trombocitopenia grave no confiere mayor riesgo de transformación a LMA en pacientes de bajo riesgo.

6.2 CON RELACIÓN A LA NEUTROPENIA

- La neutropenia es una citopenia frecuente en los pacientes con SMD.
- Los pacientes con SMD con IPSS bajo/intermedio-1 y neutropenia grave, son un grupo de pacientes con menor supervivencia y mayor riesgo de transformación a LMA.
- En este subgrupo de pacientes la realización de ensayos clínicos con nuevos medicamentos, como pueden ser los agentes hipometilantes, sería particularmente interesante.

6.3 CON RELACIÓN A LAS ALTERACIONES EN EL CROMOSOMA 7

- La deleción del brazo largo del cromosoma 7 [del(7q-)] aislada en los pacientes con SMD, tiene algunas características clínico-biológicas diferentes a otros grupos de pacientes con alteraciones en el cromosoma 7.
- El subgrupo de pacientes con SMD y del(7q-) aislada tienen una mejor supervivencia, y menor riesgo de transformación a LMA que pacientes con monosomía del cromosoma 7 ó cualquiera de estas dos alteraciones junto a otras.
- La del(7q-) aislada, debería excluirse de las alteraciones citogenéticas de pronóstico adverso.

ANEXOS

7. ANEXO 1

7.1 DATOS DE IDENTIFICACIÓN PACIENTE

Paciente

Iniciales N° Web N° de Centro

Fecha de Nacimiento Sexo NIP
(dd/mm/aaaa)

Rellenar en caso perteneciente a otro centro

Hospital de Origen

Hospital de Seguimiento

7.2 DATOS DIAGNÓSTICO

Diagnóstico

Clasificación	Clasificación WHO 2001		
	AR		
FAB	Clasificación WHO 2008	SMD	
Descripción	--	secundari	
	o a		Fecha de Diagnóstico (dd/mm/aaaa)
	Descripción	QT/RT	

Datos analíticos

Médula ósea

Blastos MO (%)	Aspirado MO	
Serie eritroide MO (%)	Biopsia MO	
Sideroblastos anillados (%)		
Diseritropoyesis (%)	Bastones de Auer	--
Disgranulopoyesis (%)		--
Distrombopoyesis (%)		--
Micromegacariocitos (%)		
Degranulación + Pelger (%)		

Sangre periférica

Hemoglobina (g/dl)	
Plaquetas ($10^9/L$)	
Leucocitos ($10^9/L$)	
PMN (%)	
Monocitos (%)	
Blastos SP (%)	
LDH (U/L)	
Beta-2-microglobulina (mg/L)	
Niveles de EPO (U/L)	
Ferritina (ng/mL)	

Citogenética

--

Cariotipo desarrollado

--

7.3 EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Evolución

Trasformación a otro subtipo SMD y/o LMA

FAB Tipo 2001 Tipo WHO 2008 Tipo WHO

Fecha Fecha Fecha

(dd/mm/aaaa) (dd/mm/aaaa) (dd/mm/aaaa)

Tipo LMA Fecha; (dd/mm/aaaa)

Citogenética Cariotipo

desarrollado

7.4 ESTADO DEL PACIENTE

Estado Actual

Fecha Estado Causa de Muerte

(dd/mm/aaaa) Estado 1: Autopsia

2:

Comentarios:

7.5 TRATAMIENTOS RECIBIDOS

Tratamientos

Listado Tratamientos

Id	Tipo	Fecha de inicio	Descripción	Editar/Ver	Eliminar
-----------	-------------	------------------------	--------------------	-------------------	-----------------

Tratamiento

Tipo	Fecha Inicio(dd/mm/aaaa)
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Descripción	
<input type="text"/>	

BIBLIOGRAFÍA

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992;82(2):358-367.
2. Germing U, Aul C, Niemeyer CM, Haas R, Bennett JM. Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2008;87(9):691-699.
3. 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(1):45-52.
4. Phekoo KJ, Richards MA, Moller H, Schey SA. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England. *Haematologica* 2006;91(10):1400-1404.
5. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007;109(8):1536-1542.
6. Nisse C. [Etiological factors of myelodysplastic syndromes]. *Pathol Biol (Paris)* 1997;45(7):539-544.
7. Nisse C, Haguenoer JM, Grandbastien B et al. Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. *Br J Haematol* 2001;112(4):927-935.

8. Owen CJ, Toze CL, Koochin A et al. Five new pedigrees with inherited RUNX1 mutations causing familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancy. *Blood* 2008;112(12):4639-4645.
9. Mikhail FM, Sinha KK, Sauntharajah Y, Nucifora G. Normal and transforming functions of RUNX1: a perspective. *J Cell Physiol* 2006;207(3):582-593.
10. Catenacci DV, Schiller GJ. Myelodysplastic syndromes: a comprehensive review. *Blood Rev.* 2005 Nov;19(6):301-19.
11. Groupe Française de Morphologie Hematologique. French registry of acute leukemia and myelodysplastic syndromes. Age distribution and hemogram analysis of the 4496 cases recorded during 1982-1983 and classified according to FAB criteria. Groupe Français de Morphologie Hematologique. *Cancer* 1987;60(6):1385-94.
12. Orazi A, Czader MB. Myelodysplastic syndromes. *Am J Clin Pathol* 2009;132(2):290-305.
13. Lee SH, Erber WN, Porwit A, Tomonaga M, Peterson LC. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *Int J Lab Hematol* 2008;30(5):349-364.
14. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* 2008;93(11):1712-1717.
15. Lai JL, Preudhomme C, Zandecki M et al. Myelodysplastic syndromes and acute

myeloid leukemia with 17p deletion. An entity characterized by specific dysgranulopoiesis and a high incidence of P53 mutations. *Leukemia* 1995;9(3):370-381.

16. Del Canizo MC, Fernandez ME, Lopez A et al. Immunophenotypic analysis of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2003;88(4):402-407.

17. Della Porta MG, Malcovati L, Invernizzi R et al. Flow cytometry evaluation of erythroid dysplasia in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2006;20(4):549-555.

18. Van de Loosdrecht AA, Westers TM, Westra AH, et al. Identification of distinct prognosis subgroups in low- and intermediate-1 - risk myelodysplastic syndromes by flow cytometry. *Blood* 2008;111(3):1067-77.

19. Anderson K, Arvidsson I, Jacobsson B, Hast R. Fluorescence in situ hybridization for the study of cell lineage involvement in myelodysplastic syndromes with chromosome 5 anomalies. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;136:101-107.

20. Lopez-Villar O, Garcia JL, Sanchez-Guijo FM, et al. Both expanded and uncultured mesenchymal stem cells from MDS patients are genomically abnormal, showing a specific genetic profile for the 5q- syndrome. *Leukemia* 2009;23:664-672.

21. Della Porta MG, Malcovati L, Rigolin GM, et al. Immunophenotypic, cytogenetic and functional characterization of circulating endothelial cells in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2008;22:530-537.

22. Mehrotra B, George TI, Kavanau K, et al. Cytogenetically aberrant cells in the stem cell compartment (CD34+lin-) in acute myeloid leukemia. *Blood* 1995;86:1139-1147.

23. Kerbauy DM, Lesnikov V, Torok-Storb B, Bryant E, Deeg HJ. Engraftment of distinct clonal MDS-derived hematopoietic precursors in NOD/SCID-beta2-microglobulin deficient mice after intramedullary transplantation of hematopoietic and stromal cells. *Blood* 2004;104:2202-2203.
24. Park CY, Tseng D, Weissman IL. Cancer stem cell-directed therapies: recent data from the laboratory and clinic. *Mol Ther* 2009;17:219-230.
25. Pozdnyakova O, Miron PM, Tang G, et al. Cytogenetic abnormalities in a series of 1,029 patients with primary myelodysplastic syndromes: a report from the US with a focus on some undefined single chromosomal abnormalities. *Cancer* 2008;113:3331-3340.
26. Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007;110:4385-4395.
27. Wong AK, Fang B, Zhang L, Guo X, Lee S, Schreck R. Loss of the Y chromosome: an age-related or clonal phenomenon in acute myelogenous leukemia/myelodysplastic syndrome? *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1329-1332.
28. Hanson CA, Steensma DP, Hodnefield JM, et al. Isolated trisomy 15: a clonal chromosome abnormality in bone marrow with doubtful hematologic significance. *Am J Clin Patol* 2008;129(3):4385-95.
29. Solé F, Luño E, Sanzo C, et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2005;90:1168-1178.

30. Mohamedali A, Mufti GJ. Van-den Berghe's 5q- syndrome in 2008. *Br J Haematol* 2009;144:157-168.
31. Soenen V, Preudhomme C, Roumier C, Daudignon A, Lai JL, Fenaux P. 17p Deletion in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: analysis of breakpoints and deleted segments by fluorescence in situ. *Blood* 1998;91:1008-1015.
32. Langemeijer SM, Kuiper RP, Berends M, et al. Acquired mutations in TET2 are common in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2009;41:838-842.
33. Gelsi-Boyer V, Trouplin V, Adélaïde J, et al. Mutations of polycomb-associated gene ASXL1 in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2009;145:788-800.
34. Raza A, Gezer S, Mundle S et al. Apoptosis in bone marrow biopsy samples involving stromal and hematopoietic cells in 50 patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 1995;86(1):268-76.
35. Claessens YE, Bouscary D, Dupont JM et al. In vitro proliferation and differentiation of erythroid progenitors from patients with myelodysplastic syndromes: evidence for Fas-dependent apoptosis. *Blood* 2002;99(5):1594-1601.
36. Gyan E, Frisan E, Beyne-Rauzy O et al. Spontaneous and Fas-induced apoptosis of low-grade MDS erythroid precursors involves the endoplasmic reticulum. *Leukemia* 2008;22(10):1864-1873.
37. Ebert BL, Pretz J, Bosco J et al. Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature* 2008;451(7176):335-339.

38. McGowan KA, Li JZ, Park CY et al. Ribosomal mutations cause p53-mediated dark skin and pleiotropic effects. *Nat Genet* 2008;40(8):963-970.
39. Boultonwood J, Pellagatti A, Nikpour M et al. The role of the iron transporter ABCB7 in refractory anemia with ring sideroblasts. *PLoS One* 2008;3(4):e1970.
40. Maratheftis CI, Bolaraki PE, Voulgarelis M. GATA-1 transcription factor is up-regulated in bone marrow hematopoietic progenitor CD34(+) and erythroid CD71(+) cells in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2007;82(10):887-892.
41. Dicker F, Haferlach C, Sundermann J et al. Mutation analysis for RUNX1, MLL-PTD, FLT3-ITD, NPM1 and NRAS in 269 patients with MDS or secondary AML. *Leukemia* 2010.
42. Lin YW, Slape C, Zhang Z, Aplan PD. NUP98-HOXD13 transgenic mice develop a highly penetrant, severe myelodysplastic syndrome that progresses to acute leukemia. *Blood* 2005;106(1):287-295.
43. Slape C, Liu LY, Beachy S, Aplan PD. Leukemic transformation in mice expressing a NUP98-HOXD13 transgene is accompanied by spontaneous mutations in Nras, Kras, and Cbl. *Blood* 2008;112(5):2017-2019.
44. Miyazato A, Ueno S, Ohmine K, et al. Identification of myelodysplastic syndrome-specific genes by DNA microarray analysis with purified hematopoietic stem cell fraction. *Blood* 2001;98:422-427.
45. Pellagatti A, Esoof N, Watkins F, et al. Gene expression profiling in the myelodysplastic syndromes using cDNA microarray technology. *Br J Haematol* 2004;125:576-583.

46. Nowak D, Nolte F, Mossner M, et al. Genome-wide DNA-mapping of CD34+ cells from patients with myelodysplastic syndrome using 500K SNP arrays identifies significant regions of deletion and uniparental disomy. *Exp Hematol* 2009;37:215-224.
47. Huang WT, Yang X, Zhou X, et al. Multiple distinct clones may co-exist in different lineages in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2009;33:847-853.
48. Jiang Y, Dunbar A, Gondek LP, et al. Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML. *Blood* 2009;113:1315-1325.
49. Boulwood J, Pellagatti A, Cattani H, et al. Gene expression profiling of CD34+ cells in patients with the 5q- syndrome. *Br J Haematol* 2007;139:578-589.
50. Sawada K, Sato N, Tarumi T, et al. Proliferation and differentiation of myelodysplastic CD34+ cells in serum-free medium: response to individual colony-stimulating factors. *Br J Haematol* 1993;83:349-358.
51. Kordasti SY, Afzali B, Lim Z, et al. IL-17-producing CD4(+) T cells, pro-inflammatory cytokines and apoptosis are increased in low risk myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2009;145:64-72.
52. Keith T, Araki Y, Ohyagi M, et al. Regulation of angiogenesis in the bone marrow of myelodysplastic syndromes transforming to overt leukaemia. *Br J Haematol* 2007;137:206-215.
53. Chamuleau ME, Westers TM, van Dreunen L, et al. Immune mediated autologous cytotoxicity against hematopoietic precursor cells in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009;94:496-506.

54. Fozza C, Contini S, Galleu A, et al. Patients with myelodysplastic syndromes display several T-cell expansions which are mostly polyclonal in the CD4(+) subset and oligoclonal in the CD8(+) subset. *Exp Hematol* 2009;37:947-955.
55. Kochenderfer JN, Kobayashi S, Wieder ED, Su C, Molldrem JJ. Loss of T-lymphocyte clonal dominance in patients with myelodysplastic syndrome responsive to immunosuppression. *Blood* 2002;100:3639-3645.
56. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-199.
57. Vardiman JW, Brunning RD, Harris NL. WHO histological classification of chronic myeloproliferative diseases. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization classification of tumours: tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2001:17-44.
58. Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W. *World Health Organization classification of tumours: tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues*. Fourth Edition. WHO, WHO Press, 1211 Geneva 27, Switzerland, ISBN 978 92 832 2431 0, 2008.
59. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25:3503-3510.
60. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2008;22:538-543.

61. Kao JM, McMillan A, Greenberg PL. International MDS risk analysis workshop (IMRAW)/IPSS reanalyzed: Impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2008;83:765-70.
62. Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, et al. Infection in the myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 1991;90:338-344.
63. Neukirchen J, Blum S, Kuendgen A et al. Platelet counts and haemorrhagic diathesis in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*. 2009 Nov;83(5):477-82.
64. Kantarjian H, Giles F, List A, et al. The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2007 May 1;109(9):1705-14.
65. Haase D. Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. 2008;87:515–526.
66. Olney HJ, Le Beau MM. The cytogenetics of myelodysplastic syndromes. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2001;14:479–495.
67. Haase D, Estey EH, Steidl C, et al. Multivariate evaluation of the prognostic and therapeutic relevance of cytogenetics in a merged European-American cohort of 3860 patients with MDS. *Blood*. 2007;110:247.
68. Haase D, Schanz J, Tuechler H, et al. Updated cytogenetic risk features in MDS - present state. *Leukemia Research*. 2009;33:S9–S10.
69. Bernasconi P, Klersy C, Boni M, et al. World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with de novo primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2007;137:193-205.

70. Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstöcker M, et al. Refinement of the International Prognostic Scoring System (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia* 2005;19:2223-2231.
71. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009;27:754-762.
72. 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;113:1351-1361.
73. Myelodysplastic syndromes v.1, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: www.nccn.org. Accessed January 10, 2009.
74. Chang C, Storer BE, Scott BL, et al. Hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome: similar outcomes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. *Blood* 2007;110:1379-1387.
75. Warlick ED, Cioc A, Defor T, Dolan M, Weisdorf D. Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:30-38.
76. Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem

cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006;108:836-846.

77. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004;104:579-585.

78. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2002;20:2429-2440.

79. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223-232.

80. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106:1794-1803.

81. Beran M, Shen Y, Kantarjian H, et al. High-dose chemotherapy in high-risk myelodysplastic syndrome: covariate-adjusted comparison of five regimens. *Cancer* 2001;92:1999-2015.

82. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008;111:86-93.

83. Ebert BL, Galili N, Tamayo P, et al. An erythroid differentiation signature predicts response to lenalidomide in myelodysplastic syndrome. *PLoS Med* 2008;5:e35-e35.

84. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase III trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood* 2009;114:2393-2400.
85. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, et al. HLA-DR15(DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100(5):1570–4.
86. Gattermann N. Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol* 2008;88:24-29.
87. Chee CE, Steensma DP, Wu W, Hanson CA, Tefferi A. Neither serum ferritin nor the number of red blood cell transfusions affect overall survival in refractory anemia with ringed sideroblasts. *Am J Hematol* 2008;83:611-613.
88. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89: 2079-2088.
89. Sanz GF, Sanz MA, Greenberg PL. Prognostic factors and scoring systems in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1998;83:358-68.
90. Aul C, Giagounidis A, Germing U, Ganser A. Evaluating the prognosis of patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. 2002;8:485-97.
91. Konstantopoulos K, Lauren L, Hast R, Reizenstein P. Survival, hospitalization and cause of death in 99 patients with the myelodysplastic syndrome. *Anticancer Res*. 1989;9:893-6.

92. Gupta P, LeRoy SC, Luikart SD, Bateman A, Morrison VA. Long-term blood product transfusion support for patients with myelodysplastic syndromes (MDS): cost analysis and complications. *Leuk Res.* 1999;23:953-9.
93. Beris P. Primary clonal myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol.* 1989;26:216-33.
94. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, Becker PS, Boruchov A, Bowen D, Hellstrom-Lindberg E, Larson RA, Lyons RM, Muus P, Shammo J, Siegel R, Hu K, Franklin J, Berger DP. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol.* 2010;(3):437-44.
95. Scott BL, Park JY, Deeg HJ, Marr KA, Boeckh M, Chauncey TR, Appelbaum FR, Storb R, Storer BE. Pretransplant neutropenia is associated with poor-risk cytogenetic features and increased infection-related mortality in patients with myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Jul;14(7):799-806.
96. Cunningham I, MacCallum SJ, Nicholls MD, Byth K, Hewson JW, Arnold B, Motum PI, Mulligan SP, Crane GG. The myelodysplastic syndromes: an analysis of prognostic factors in 226 cases from a single institution. *Br J Haematol.* 1995 Jul;90(3):602-6.
97. Shi J, Shao ZH, Liu H, Bai J, Cao YR, He GS, Tu MF, Wang XL, Hao YS, Yang TY, Yang CL. Transformation of myelodysplastic syndromes into acute myeloid leukemias. *Chin Med J (Engl).* 2004 Jul;117(7):963-7.
98. Steidl C, Steffens R, Gassmann W, et al. Adequate cytogenetic examination in myelodysplastic syndromes: analysis of 529 patients. *Leuk Res* 2005; 29:987–993.

99. Sole F, Luno E, Sanzo C, et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2005; 90:1168–1178.
100. Bernasconi P, Klersy C, Boni M, Cavigliano PM, Calatroni S, Giardini I, et al. Incidence and prognostic significance of karyotype abnormalities in de novo primary myelodysplastic syndromes: a study on 331 patients from a single institution. *Leukemia* 2005; 19: 1424–1431.
101. Thirman MJ, Larson RA. Therapy –related myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996 Apr;10(2):293-320.
102. Qian Z, Joslin JM, Tennant TR, Reshmi SC, Young DJ, Stoddart A, Larson RA, Le Beau MM. Cytogenetic and genetic pathways in therapy-related acute myeloid leukemia. *Chem Biol Interact.* 2010 Mar 19;184(1-2):50-7.
103. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, Van Zelderren-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KB, Mellink CH, Nieuwint A, Jotterand M, Hagemeyer A, Beverloo HB, Löwenberg B. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 10;26(29):4791-7.
104. Medeiros BC, Othus M, Fang M, Roulston D, Appelbaum FR. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Blood.* 2010 Sep 30;116(13):2224-8.

105. Patnaik MM, Hanson CA, Hodnefield JM, Knudson R, Van Dyke DL, Tefferi A. Monosomal karyotype in myelodysplastic syndromes, with or without monosomy 7 or 5, is prognostically worse than an otherwise complex karyotype. *Leukemia*. 2011 Feb;25(2):266-70.