



Universitat de Lleida

Valoración del pronóstico de las diferentes alteraciones del cromosoma 17 en pacientes con síndrome mielodisplásico

Judit Sánchez Castro

Dipòsit Legal: L.857-2014

<http://hdl.handle.net/10803/144934>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Departament de Medicina
Universitat de Lleida

Valoración del pronóstico de las diferentes alteraciones del cromosoma 17 en pacientes con síndromes mielodisplásicos

Judit Sánchez Castro

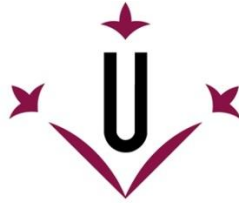
Tesis Doctoral
2014



Directores

Víctor Marco Betés y Javier Gómez Arbonés

Departament de Medicina



Universitat de Lleida

**VALORACIÓN DEL PRONÓSTICO DE LAS
DIFERENTES ALTERACIONES DEL
CROMOSOMA 17 EN PACIENTES CON
SÍNDROME MIELODISPLÁSICO**

Judit Sánchez Castro

2014

Tesis doctoral

Directores de Tesis: Dr. Víctor Marco Betés

Dr. Javier Gómez Arbonés

ACEPTACIÓN DIRECTORES DE TESIS

Víctor Marco Betés, doctor en Medicina y Cirugía y Javier Gómez Arbonés, doctor en Medicina y Cirugía, y profesores de Medicina del Departament de Medicina de la Universitat de Lleida.

CERTIFICAN: Que la licenciada Judit Sánchez Castro ha realizado bajo nuestra dirección la tesis doctoral titulada “Valoración del pronóstico de las diferentes alteraciones del cromosoma 17 en pacientes con síndrome mielodisplásico”

Que el trabajo reúne la casuística, metodología, resultados, revisión bibliográfica y demás condiciones generales para obtener conclusiones válidas para optar al título de doctor en medicina.

Que la tesis está en condiciones de ser leída y defendida ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste y tenga los efectos correspondientes, firmamos el presente certificado en Lleida a 10 de enero de 2014.

A Jose, mi compañero de viaje

A mis padres y a Sara

A mis peques

AGRADECIMIENTOS

En estas líneas quiero agradecer a todos los que han hecho posible que este proyecto sea una realidad.

Al Dr. Tomás García Cerecedo por introducirme en el apasionante mundo de la hematología cuando todavía empezaba a entrar en el de la medicina. Elegí hematología porque me contagiaste tu ilusión! Gracias por tus consejos, tu cariño y tu amistad.

A mis tutores de tesis el Dr. Víctor Marco Betés y el Dr. Xavier Gómez Arbonés por su paciencia, dedicación y cariño. Gracias Víctor por hacerme un hueco a tu lado en el mundo de los síndromes mielodisplásicos, es todo un honor para mí trabajar contigo. Eres un gran profesional y una de las personas más buenas que conozco. Gracias Xavi por guiarme en un proyecto que tanto me ilusionaba y que tan grande me venía en ocasiones. No has dejado que me rindiera.

Al Dr. Francesc Solé Ristol porque aunque no eres director de tesis, eres el impulsor y creador de este proyecto. Gracias Kiko por tu sabiduría, tu paciencia y tus consejos. Has sido mi mentor en el mundo tan desconocido para mí de la citogenética. Me has guiado, animado y creído en mí cuando yo no lo hacía. Nunca me hubiera imaginado que trabajaría con alguien como tú, al que tanto admiro. Ha sido todo un privilegio para mí y espero que sigamos trabajando en proyectos futuros juntos. No tengo palabras... GRACIAS.

Al Dr. Guillermo Sanz y a todos y cada uno de los miembros del Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos ya que sin vosotros, no hubiera sido posible. Gracias por acogerme y contagiarme tanta ilusión por seguir avanzando en esta patología.

A mis compañeras y amigas de residencia Ainara, Nausica, Isabel, Desirée... hemos crecido juntas en la hematología y espero que aunque en la distancia por circunstancias de la vida, sigamos juntas.

Al resto del equipo de hematología clínica del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida. Espero que algún día pueda volver a formar parte de vuestro equipo. A mis compañeros de citología, citogenética, hemostasia y del banco de sangre. Gracias porque cada uno de vosotros ha aportado su granito de arena en mi formación como hematóloga y como persona.

Al equipo de Hematología de Can Ruti. Gracias Blanca por contar conmigo y creer en mí como hematóloga cuando más lo necesitaba. Gracias Dr. Ribera, Christelle y M^a José por vuestra confianza. Me hubiera encantado formar parte de este equipo. Gracias por acogerme y entender las circunstancias que a veces te hacen tomar decisiones tan difíciles.

A la familia Sánchez y Castro y mi familia política Perez y Bestué. Por vuestro cariño. A mis abuelos por vuestra paciencia y vuestro cariño. Porque aunque nos veamos menos de lo que me gustaría sé que siempre estaréis ahí y sabéis que siempre podéis contar conmigo.

A mis amigos, a todos vosotros.

Gracias Laura... empezamos juntas el viaje de la medicina y me has demostrado tanto... Te quiero, gracias por tus ánimos, tu cariño, tus consejos, tu amistad y porque siempre estás ahí... gracias!

A Paula, porque apareciste en mi vida cuando más perdida estaba y me guiaste... Eres mi liebre jaja! Mi liebre en la vida y en el deporte. Gracias por tus consejos, tus ánimos, tu cariño y amistad... espero tenerte a mi lado mucho tiempo. Te quiero.

A Peter por ser mi trainer y no solo en el deporte... gracias a ti he recuperado una gran pasión perdida. Tus consejos, tu fuerza, tu cariño hacen que no me rinda por muy difícil que sea el reto. Recuerdo tus palabras: confianza, miedo... Espero me acompañes en muchos retos más de mi vida.

A Alex por tu cariño, tu confianza, tu escucha, tu paciencia, tus buenos consejos y tu amistad... Eres especial... Espero tenerte cerquita mucho tiempo!

A Irene, por las risas y los buenos ratos (por el cortadito después de las etapas en Formentera!!!!)

Al resto de mi equipo, a todos y en especial a los formenter@s! por los buenos momentos que me habéis hecho pasar y por los que vendrán!

A Sandra, porque aunque nos veamos poco, las buenas amigas siempre están ahí.

A mis padres y a mi hermana porque siempre habéis creído en mí. Me habéis enseñado a no rendirme nunca y luchar por mis sueños. Os quiero. En cada rinconcito de mí, hay un trocito de vosotros.

A mis peques! Gracias Nala y Dama. Sois amor incondicional y os quiero tanto...!

A los que ya no están físicamente pero siempre estaréis en mi corazón. Abuelo lo he conseguido! Pero tú ya lo sabías verdad?

A los pacientes, todo esto es por y para vosotros. Hemos avanzado pero todavía queda mucho por hacer.

A Jose, que te nombro último pero eres el primero. TE AMO. MUCHAS GRACIAS por todo. Eres mi compañero de viaje. Hemos crecido juntos y siempre has estado a mí lado. Has creído en mí cuando yo no lo hacía, me has animado, empujado y levantado cuando me caía. Eres un ejemplo de lucha, esfuerzo, superación fortaleza, amistad y amor... Cada día me demuestras que no hay límites, que sólo tienes que querer hacerlo y lo conseguirás... Has tenido una paciencia infinita conmigo aguantándome tantos años de estudio... y los que quedan! Solo espero que sigas estando a mi lado y sigamos viviendo juntos todas las aventuras que nos quedan en este camino que es la vida.

“El mundo está en manos de aquellos que corren el riesgo de vivir sus sueños...”

Paulo Coelho

**VALORACIÓN DEL PRONÓSTICO DE LAS
DIFERENTES ALTERACIONES DEL
CROMOSOMA 17 EN PACIENTES CON
SÍNDROME MIELODISPLÁSICO**

Judit Sánchez Castro

2014

ÍNDICE

Resumen	xviii
Resum	xix
Abstract	xx
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Concepto y antecedentes históricos	1
1.2. Epidemiología	1
1.3. Etiología	2
1.4. Diagnóstico	2
1.4.1. Consideraciones generales	2
1.4.2. Presentación clínica	3
1.4.3. Criterios diagnósticos	3
1.4.4. Consideraciones analíticas	5
1.4.5. Diagnóstico morfológico	6
1.4.6. Citoquímica	7
1.4.7. Inmunofenotipo	7
1.4.8. Citogenética	8
1.4.9. Hibridación <i>in situ</i> fluorescente	8
1.4.10. SNP/CGH arrays	9
1.4.11. Estudios moleculares	9
1.5. Clasificación	10
1.5.1. Clasificación FAB	11

1.5.2. Clasificación OMS 2001.....	12
1.5.3. Clasificación OMS 2008.....	13
1.6. Pronóstico	14
1.6.1. International Prognostic Scoring System (IPSS)	15
1.6.2. WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS)	16
1.6.3. Índice pronóstico español	18
1.6.4. Índice pronóstico de Düsseldorf	19
1.6.5. Índice pronóstico de M.D. Anderson Cancer Center	20
1.6.6. Otras variables pronósticas	23
1.6.7. IPSS Revisado (IPSS-R)	24
1.6.8. Recomendaciones del GESMD	29
1.7. Importancia de la citogenética	30
1.8. El cromosoma 17.....	33
1.9. Tratamiento	38
1.9.1. Tratamiento de soporte.....	38
1.9.2. Tratamiento de los SMD de bajo riesgo	39
1.9.3. Tratamiento de los SMD de alto riesgo	41
2. JUSTIFICACIÓN	45
3. HIPÓTESIS	47
4. OBJETIVOS	49
5. PACIENTES Y MÉTODOS.....	51
5.1. Pacientes y ámbito de estudio.....	51
5.1.1. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos	51

5.1.2. Registro Español de SMD	51
5.1.3. Obtención de datos de los pacientes con síndrome mielodisplásico.....	52
5.2. Muestra del estudio.....	54
5.2.1. Selección de los pacientes	55
5.3. Recogida de datos	56
5.4. Estudio del cromosoma 17 por citogenética convencional	56
5.5. Variables del estudio.....	56
5.5.1. Identificación del paciente	57
5.5.2. Características demográficas	57
5.5.3. Hospital de referencia.....	57
5.5.4. Fecha de diagnóstico.	58
5.5.5. Tipo de SMD	58
5.5.6. Datos biológicos al diagnóstico	58
5.5.7. Citogenética	60
5.5.8. Grupos pronósticos	61
5.5.9. Sobrecarga de hierro.....	63
5.5.10. Dependencia transfusional	63
5.5.11. Tratamientos recibidos	63
5.5.12. Evolución a otro SMD.....	63
5.5.13. Transformación a LAM	64
5.5.14. Supervivencia.....	64
5.6. Estudio FISH 17p (locus <i>TP53</i>).....	64
5.7. Variables del estudio	65

5.7.1. Identificación del paciente.....	66
5.7.2. Hospital de referencia.....	66
5.7.3. Fecha de diagnóstico.....	66
5.7.4. Tipo de síndrome mielodisplásico según criterios FAB y/o OMS 2008	66
5.7.5. Cariotipo	66
5.7.6. Grupo citogenético.....	67
5.7.7. Resultado FISH 17p	67
5.8. Base de datos	67
5.9. Estudio estadístico	68
6. RESULTADOS.....	71
6.1. Características de los pacientes con alteraciones del cromosoma 17.....	71
6.1.1. Características demográficas.....	71
6.1.2. Características analíticas al diagnóstico	72
6.1.3. Clasificación FAB y OMS.....	72
6.1.4. Clasificación según el IPSS	73
6.1.5. Tipo de alteración del cromosoma 17	74
6.1.6. Complejidad del cariotipo.....	76
6.2. Características de los pacientes con alteraciones del cr17 en función de la complejidad del cariotipo	77
6.2.1. Características demográficas.....	78
6.2.2. Características analíticas al diagnóstico	78
6.2.3. Clasificación FAB y OMS.....	79

6.2.4. Clasificación según el IPSS.....	80
6.2.5. Tipo de alteración del cromosoma 17	81
6.3. Resultados y factores pronósticos en los pacientes con alteraciones del cromosoma 17	83
6.3.1. Características demográficas	84
6.3.2. Características analíticas al diagnóstico	85
11.3.3. Clasificación FAB y OMS	87
6.3.4. Clasificación según el IPSS.....	88
6.3.5. Tipo de alteración del cromosoma 17	89
6.3.6. Complejidad del cariotipo	93
6.3.7. Análisis multivariante.....	96
6.4. Comparación de supervivencia global y transformación a LAM entre pacientes con alteraciones del cromosoma 17 y pacientes con cariotipo anómalo sin cromosoma 17 implicado.....	99
6.4.1. Complejidad del cariotipo	100
6.4.2. Análisis multivariante.....	103
6.5. Resultados estudio FISH 17p.....	103
7. DISCUSIÓN.....	109
7.1. Introducción	109
7.2. Representatividad de la muestra estudiada.....	111
7.3. Valor pronóstico global de las alteraciones del cromosoma 17	112
7.4. Valor pronóstico del tipo de alteración del cromosoma 17.....	116
7.5. Características de los pacientes con alteraciones del cromosoma 17 en función de la complejidad del cariotipo.....	120

7.6. Pacientes con alteraciones de cromosoma 17 vs pacientes con cariotipo alterado sin cromosoma 17 implicado.....	122
7.7. Estudio FISH de 17p (<i>TP53</i>).....	124
8. CONCLUSIONES.....	131
9. BIBLIOGRAFÍA	135
10. ÍNDICE DE FIGURAS	147
11. ÍNDICE DE TABLAS	149
12. ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	153
12. ANEXO	155

Resumen

Introducción: El pronóstico de las alteraciones del cromosoma 17 (cr17) en síndrome mielodisplásicos (SMD) *de novo* es incierto. El IPSS-Revisado incluye estas alteraciones en el grupo de riesgo intermedio.

Hipótesis: Las alteraciones del cr17 en SMD *de novo* confieren mal pronóstico en términos de supervivencia global (SG) y transformación a leucemia aguda mieloide (LAM). El tipo de anomalía del cr17 y número de alteraciones citogenéticas asociadas condiciona el pronóstico de los pacientes. El uso de FISH de 17p es útil para detectar casos con alteraciones del cr17 no detectados por citogenética convencional (CC).

Pacientes y métodos: Estudio cooperativo multicéntrico a partir de una serie recogida por el Grupo Español de SMD (GESMD). Analizamos las características clínicas y factores pronósticos de 88 pacientes con SMD *de novo* y alteraciones del cr17. Se comparan los resultados con 1070 pacientes con alteraciones cromosómicas que no implican al cr17. Se realiza FISH de 17p en 531 pacientes con SMD *de novo*, 30 de ellos con alteraciones del cr17 detectadas por CC.

Resultados: La incidencia de alteraciones del cr17 es del 2.4% (88 pacientes) en el Registro Español de SMD (RESMD) con una mediana de edad de 71.8 años. Estos pacientes presentan características tipificadas como de mal pronóstico: el 70% presentan exceso de blastos, cariotipo complejo y se incluyen en categorías de mal pronóstico según el IPSS. 66 han sido éxitus (75%) con una mediana de SG de 8.7 meses. El 31% evolucionaron a LAM. El i(17q) se presenta más frecuentemente como alteración única o con otra adicional ($p < 0.001$). El -17 y add(17p) se presentan más frecuentemente con un cariotipo complejo ($p < 0.001$ y $p < 0.008$). En los pacientes con cariotipo complejo, la presencia de i(17q) no se asoció a un peor pronóstico, a diferencia de cuando hay -17 ($p = 0.038$). Los resultados del análisis multivariante muestran que el cariotipo complejo y -17 son factores pronósticos independientes para SG. Para transformación a LAM, sólo el cariotipo complejo ha resultado ser un factor pronóstico independiente.

Se han comparado los datos de SG y transformación a LAM de los 88 pacientes con alteraciones del cr17 con 1070 pacientes con alteraciones cromosómicas sin cr17 implicado. Los pacientes con alteraciones del cr17 tienen menor SG (8.7 vs 30.0 meses; $p < 0.001$) y mayor riesgo de transformación a LAM (31% vs 22%; $p < 0.060$) que el grupo sin cr17 implicado. En el grupo de cariotipo complejo, los 62 pacientes con alteraciones del cr17 tienen menor SG que los 175 pacientes sin cr17 implicado (5.4 vs 8.7 meses; $p = 0.017$).

10 pacientes presentaron del(17p) por CC; dicha delección no se confirmó por FISH y se retiraron del estudio. Se han estudiado 501 casos, sin delección 17p por CC, mediante FISH de 17p (locus de *TP53*) y se han detectado 13 casos (2.6%) de pacientes con -17 o alteraciones de 17p. En pacientes con cariotipo alterado por CC pero sin el cr17 implicado, la pérdida de 17p se detecta en un 4.7%. En el grupo de pacientes con cariotipo normal por CC, la pérdida de 17p se detecta en un 0.9% de los casos.

Conclusiones: Las anomalías del cr17 y el número de alteraciones citogenéticas asociadas condiciona el pronóstico de los pacientes con SMD *de novo*. Los pacientes con i(17q) presentan un pronóstico de tipo intermedio, como describe el IPSS-R. -17 se asocia a un peor pronóstico en los pacientes con cariotipo complejo. El estudio mediante FISH de 17p debería realizarse en pacientes con citogenética alterada sin evidencia de pérdida de 17p.

Resum

Introducció: El pronòstic de les alteracions del cromosoma 17 (cr17) en les síndromes mielodisplàstiques (SMD) *de novo* es incert. L'IPSS-revisat les inclou dins el grup de risc intermedi.

Hipòtesi: Les alteracions del cr17 en pacients amb SMD *de novo* confereixen un mal pronòstic en quant a supervivència global (SG) i transformació a leucèmia aguda mieloide (LAM). El tipus d'anomalia del cr17 i el nombre d'alteracions citogenètiques associades condiciona el pronòstic dels pacients. El FISH de 17p és útil per identificar casos amb alteracions del cr17 no detectats per citogenètica convencional (CC).

Pacients i mètodes: Estudi comparatiu multicèntric a partir d'una sèrie recollida pel Grupo Español de SMD (GESMD). Analitzem les característiques clíniques i factors pronòstics de 88 pacients amb SMD *de novo* i alteracions del cr17. Es comparen els resultats amb 1070 pacients amb alteracions cromosòmiques que no afecten al cr17. Es realitza FISH de 17p en 531 pacients amb SMD *de novo*, 30 d'ells amb alteracions del cr17 detectades per CC.

Resultats: La incidència de d'alteracions del cr17 és del 2.4% (88 pacients) en el Registro Español de SMD (RESMD) amb una mitjana d'edat de 71.8 anys. Aquests pacients presenten característiques tipificades com de mal pronòstic: el 70% presenten excés de blastes, cariotip complex i s'inclouen en categories de mal pronòstic segons el IPSS. 66 pacients han estat èxits (75%) amb una mitjana de SG de 8.7 mesos. El 31% van evolucionar a LAM. El i(17q) es presenta més freqüentment com alteració única o amb una altra addicional ($p < 0.001$). El -17 i add(17p) es presenten més freqüentment amb un cariotip complex ($p < 0.001$ i $p < 0.008$). En els pacients amb cariotip complex, la presència de i(17q) no s'associa a un pitjor pronòstic, a diferència de quan hi ha -17 ($p = 0.038$). Els resultats de l'anàlisi multivariant mostren que el cariotip complex i -17 són factors pronòstics independents per SG. Per a la transformació a LAM, només el cariotip complex ha resultat ser un factor pronòstic independent.

S'han comparat les dades de SG i transformació a LAM dels 88 pacients amb alteracions del cr17 amb 1070 pacients amb alteracions cromosòmiques sense cr17 implicat. Els pacients amb alteracions del cr17 tenen menor SG (8.7 vs 30.0 mesos, $p < 0.001$) i major risc de transformació a LAM (31% vs 22%, $p < 0.060$) que el grup sense cr17 implicat. En el grup de cariotip complex, els 62 pacients amb alteracions del cr17 tenen menor SG que els 175 pacients sense cr17 implicat (5.4 vs 8.7 mesos, $p = 0.017$).

10 pacients van presentar del(17p) per CC, aquesta deleció no es va confirmar per FISH i es van retirar de l'estudi. S'han estudiat 501 casos, sense deleció de 17p per CC, mitjançant FISH de 17p (locus de *TP53*) i s'han detectat 13 casos (2.6%) de pacients amb -17 o alteracions de 17p. En pacients amb cariotip alterat per CC però sense el cr17 implicat, la pèrdua de 17p es detecta en un 4.7%. En el grup de pacients amb cariotip normal per CC, la pèrdua de 17p es detecta en un 0.9% dels casos.

Conclusions: Les anomalies del cr17 i el nombre d'alteracions citogenètiques associades condiciona el pronòstic en pacients amb SMD *de novo*. Els pacients amb i(17q) presenten un pronòstic de tipus intermedi, com descriu el IPSS-R. -17 s'associa a un pitjor pronòstic en els pacients amb cariotip complex. L'estudi mitjançant FISH de 17p s'hauria de realitzar en pacients amb citogenètica alterada sense evidència pèrdua de 17p.

Abstract

Introduction: The prognosis of patients diagnosed of *de novo* myelodysplastic syndrome (MDS) with alterations of chromosome 17 (cr17) is uncertain. The R-IPSS includes these patients in the intermediate risk group.

Hypothesis: Alterations of cr17 in patients with *de novo* MDS confer a poor prognosis in terms of overall survival (OS) and transformation to acute myeloid leukaemia (AML). The type of cr17 anomaly and the number of associated cytogenetic abnormalities is associated with the prognosis of patients. The FISH 17p is useful for detecting cases with undetected cr17 alterations by conventional cytogenetics (CC).

Patients and Methods: We done a multicenter cooperative study from a series of *de novo* MDS patients collected by the Grupo Español de SMD (GESMD). We analyzed the clinical characteristics and prognostic factors of 88 patients with *de novo* MDS and abnormalities involving cr17. We compared these results with 1070 patients with chromosomal alterations not involving cr17. FISH 17p was performed in 531 patients with *de novo* MDS, 30 of them with abnormalities of cr17 detected by CC.

Results: The incidence of abnormalities of cr17 is 2.4% (88 patients) in the Registro Español de SMD (RESMD) with a median age of 71.8 years. These patients presented characteristics associated with a poor prognosis: excess of blasts, complex karyotype and were included in categories with poor prognosis of the IPSS. 66 patients were exitus (75%) with a median OS of 8.7 months. 31% progressed to LAM. The i(17q) is presented most often in patients with a single or twice chromosome alteration ($p < 0.001$). The -17 and add(17p) occurs more frequently in patients with a complex karyotype ($p < 0.001$ and $p < 0.008$). In patients with complex karyotype, the presence of i(17q) is no associated with a worse prognosis, unlike when -17 is presented ($p = 0.038$). The results of the multivariate analysis show that the complex karyotype and -17 are independent prognostic factors for OS. Complex karyotype is an independent prognostic factor for transformation to LAM,.

We compared the data of SG and LAM transformation of the 88 patients with abnormalities of cr17 with 1070 patients with chromosomal abnormalities not involving cr17. Patients with alterations of cr17 have lower SG (8.7 vs 30.0 months, $p < 0.001$) and increased risk of transformation to AML (31 % vs 22%, $p < 0.060$) than the group without alterations of cr17 involved. In the group of patients with complex karyotype, 62 patients with alterations of cr17 have lower SG that 175 patients without alterations of cr17 involved (5.4 vs 8.7 months, $p = 0.017$).

10 patients had del(17p) by CC, but the deletion was not confirmed by FISH and the patients were retired from the study. 501 cases, without 17p deletion by CC, were studied using FISH 17p (locus *TP53*) and we detected 13 cases (2.6%) with -17 or 17p alterations. The loss of 17p was detected in 4.7% of patients with altered karyotype by CC but without the cr17 involved. The loss of 17p was detected in 0.9% of the patients with normal karyotype by CC.

Conclusions: Abnormalities of cr17 and the number of associated cytogenetic alterations are associated with the prognosis of patients with *de novo* MDS. Patients with i(17q) have a intermediate prognosis, as stated by the IPSS-R. -17 is associated with a worse prognosis in patients with complex karyotype. The study of 17p by FISH should be performed in patients with cytogenetic abnormalities without evidence of loss of 17p.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto y antecedentes históricos

Los SMD fueron descritos probablemente por primera vez en 1900 por Leube como “leukanamie” (una anemia macrocítica que progresaba a leucemia; publicado según autores en Berl Klin Wochenschr.1900; 37:851), a la cual en ese momento se le atribuía un origen infeccioso¹. Algunas décadas después se estudiaron grupos de pacientes que habían desarrollado una leucemia aguda después de una anemia macrocítica y se describieron sus características. Se consideró que padecían una pre-leucemia hasta que en 1970 se dieron cuenta que muchos de estos pacientes nunca desarrollaban una leucemia aguda mieloide (LAM) sino que morían de las complicaciones derivadas de las citopenias. El término de pre-leucemia desapareció y fue aceptado el término de síndrome mielodisplásico (SMD)¹⁻². A partir de la década de los 70, por tanto, empieza a evidenciarse el valor patológico de ciertas alteraciones morfológicas cualitativas y se empiezan a integrar las anemias refractarias adquiridas. La primera clasificación de los síndromes mielodisplásicos la define el grupo Franco-Americo-Británico (FAB) en 1982³.

Actualmente los síndromes mielodisplásicos comprenden un grupo muy heterogéneo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética. Se caracterizan por displasia y eritropoyesis ineficaz que se traduce habitualmente en una médula ósea hipercelular y citopenia/s periféricas. El resultado principal de este tipo de patología es la anemia transfusión dependiente, un incremento del riesgo de infección o de hemorragia y un potencial riesgo de evolución a leucemia aguda mieloide (LAM)⁴⁻⁵.

1.2. Epidemiología

Según la clasificación de la OMS de 2008 los SMD primarios se encuentran dentro de las 5 primeras categorías de neoplasias mieloides⁶.

La incidencia varía desde el 2,1 al 12,6 casos por 100.000 habitantes y año. Esta cifra se incrementa hasta 50 casos por 100.000 habitantes y año en personas

mayores de 70 años. La prevalencia estimada es de 55.000 pacientes en Estados Unidos. La media de edad de los pacientes se sitúa entre los 60 y 70 años⁷.

El inicio antes de los 50 años es raro llegando a convertirse en una de las neoplasias hematológicas más comunes por encima de los 70 años. Existe una predominancia del sexo masculino sobre el femenino con una ratio aproximada de 8:1⁸. El incremento de la incidencia de SMD se ha atribuido a un aumento de la población de edad avanzada y a la mejora de las técnicas diagnósticas.

El riesgo de SMD y de LAM está incrementado en ciertas patologías con alteraciones genéticas como: síndrome de Diamond-Blackfan, disqueratosis congénita, anemia de Fanconi y la neutropenia severa congénita⁹.

1.3. Etiología

La etiología de los SMD es multifactorial ya que pueden presentarse *de novo* o de forma secundaria principalmente debido a tratamientos con quimioterapia o radioterapia para otras patologías⁷. Estos pacientes presentan un peor pronóstico en cuanto a supervivencia y un mayor riesgo de evolución a LAM.

Existen otros factores que también pueden contribuir al desarrollo de un SMD como son la edad, el sexo masculino, el alcohol, el tabaco, las radiaciones ionizantes, los tratamientos inmunosupresores, las infecciones víricas, y otras exposiciones tóxicas ambientales/ocupacionales¹⁰⁻¹⁴.

1.4. Diagnóstico

1.4.1. Consideraciones generales

Los SMD como hemos comentado son proliferaciones clonales de las células germinales medulares multipotentes que a pesar de mantener la capacidad de diferenciación hasta estadios maduros lo hacen de forma defectuosa e ineficaz. De esta manera las células que aparecen en sangre periférica serán deficitarias en número, función y morfología. A medida que pasa el tiempo va perdiéndose la capacidad diferenciadora y va aumentando la tendencia a transformación a LAM. Debemos sospechar el diagnóstico ante un paciente habitualmente mayor de 50

años con alteraciones de sangre periférica que afecten una o más series, de más de 6 meses de evolución y que no pueda explicarse por otras causas¹⁵.

Para realizar un diagnóstico adecuado debemos tener en cuenta una serie de consideraciones:

- Mielodisplasia no es sinónimo de SMD
- No existe un dato patognomónico de SMD
- Debemos excluir toda causa de displasia transitoria.
- Debemos realizar un DIAGNÓSTICO INTEGRADO: conocer datos clínicos, analíticos, morfológicos, histológicos, citogenéticos y moleculares.

El GESMD (Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos) junto a la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) ha publicado en abril de 2012 las Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los SMD y la Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC)¹⁶. Este trabajo en el que han participado multitud de instituciones y profesionales que intervienen desde el diagnóstico al tratamiento de los pacientes con SMD y LMMC constituye todo un referente del manejo de estos pacientes en nuestro país.

1.4.2. Presentación clínica

Habitualmente los SMD son un grupo de enfermedades que clínicamente se presentan como resultado del fallo medular en una o más líneas celulares¹⁷.

Suelen ser pacientes de unos 70 años que presentan astenia, palidez, excepcionalmente disnea, infección o sangrados como síntomas clínicos más comunes. Al realizar la analítica podemos sospechar el diagnóstico ante una anemia macrocítica acompañada o no de trombopenia y leucopenia. A la exploración física no son habituales las adenopatías ni visceromegalias (algo más comunes en LMMC). Se estima que entorno al 10% de los pacientes pueden experimentar fenómenos autoinmunes como vasculitis e infiltración leucémica del sistema hipotálamo-hipofisario presentada como diabetes insípida⁷.

1.4.3. Criterios diagnósticos

En 2007, el grupo de Valent¹⁸ estableció un consenso para el diagnóstico de los SMD. Propusieron unos criterios mínimos diagnósticos que se dividían en:

A) Criterios prerequisites:

- Citopenia constante en ≥ 1 línea mieloide (Hb <11 g/dL, cifra absoluta de neutrófilos (CAN) $<1.500/\mu\text{L}$, Plts $<100.000/\mu\text{L}$).
- Exclusión de otras enfermedades causantes de citopenia/displasia.

B) Criterios relacionados con SMD (decisivos):

- Displasia $\geq 10\%$ de las células de una línea mieloide (eritroide, neutrofílica o megacariocítica) o más del 15% de sideroblastos en anillo en tinción de hierro.
- 5-19% de blastos en médula ósea.
- Anomalías cromosómicas típicas (+8, -7, 5q-, 20q-) por citogenética convencional (CC) o por FISH.

C) Co-criterios (para pacientes que cumplen A pero no B) y presentan datos clínicos típicos (ej: anemia macrocítica transfusión dependiente):

- Fenotipo atípico de MO (indicativo de monoclonalidad) de línea eritroide y/o mieloide determinado por citometría de flujo (CMF)
- Monoclonalidad por estudio molecular (HUMARA, perfil génico, análisis de mutaciones puntuales (ej: RAS))
- Disminución persistente de formación de colonias en MO y SP.

Este grupo además definía la citopenia idiopática de significado incierto (ICUS).

El diagnóstico de SMD puede establecerse cuando se cumplen los dos criterios prerequisites y al menos un criterio decisivo. Si no existen criterios decisivos, pero sospechamos que el paciente padece una enfermedad mieloide clonal, deberían aplicarse los co-criterios que nos ayudarán a establecer el diagnóstico de SMD o a tener una alta sospecha de SMD.

Criterios diagnósticos de la OMS.

La OMS establece que para el diagnóstico de un SMD debemos considerar⁵: el número de citopenias, el tipo y grado de displasia, el porcentaje de blastos en médula ósea y sangre periférica, el porcentaje de sideroblastos en anillo y citogenética en MO.

- Número de citopenias: Hb <10 g/dL, CAN $<1.8 \times 10^9/\text{L}$, Plts $<100 \times 10^9/\text{L}$).

- Tipo y grado de displasia. Se considera que existe diseritropoyesis cuando existen más del 10% de eritroblastos dismórficos; disgranulopoyesis, más del 10% de granulocitos dismórficos y dismegacariopoyesis si hay más del 10 % de forma dismórficas.
- Diseritropoyesis: puentes internucleares, multinuclearidad, megaloblastosis, vacuolización, anillos de Cabot, punteado basófilo, etc.
- Disgranulopoyesis: alteraciones del núcleo (hiposegmentación pseudo-Pelger, en anillo, en espejo, etc), alteraciones en la granulación (hipo-agranularidad, gránulos pseudo-Chediak).
- Dismegacariopoyesis: en los megacariocitos (micromegacariocitos, hipolobulados, con asincronismo madurativo, etc), de las plaquetas (gigantes, hipogranularidad, hipergranularidad, vacuolización, etc)

Dentro de todos estos rasgos displásicos, existe una estratificación según la importancia patológica: anomalías indicativas de trastorno profundo y anomalías de menor consideración

- Porcentaje de blastos en sangre y médula ósea.
- Porcentaje de sideroblastos en anillo: para ello realizaremos una tinción de Perls. La OMS establece que en el eritroblasto debe existir un tercio o más de su núcleo redondeado por 10 o más granos de siderina. La FAB³ habla de eritroblastos con el núcleo redondeado de granos de siderina en forma de collar.

1.4.4. Consideraciones analíticas

En el hemograma, debemos valorar la presencia de citopenias, considerando como tal los siguientes valores: Hemoglobina (Hb) <10g/dL, CAN <1.8 x 10⁹/L y /o plaquetas (plts) <100x10⁹/L.

Debe incluirse un estudio de extensión de la sangre periférica para valorar la morfología (rasgos de displasia: diseritropoyesis, disgranulopoyesis o distrombopoyesis) y la presencia o no de blastos.

Otros rasgos que hemos comentado y que podemos observar es la macrocitosis. En este sentido, debemos establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de anemia macrocítica o patologías que causan displasia sin ser una alteración clonal

como el déficit de vitamina B12 y/o ácido fólico, infecciones víricas, citotoxicidad por agentes quimioterápicos, intoxicación por plomo o etanol entre otros^{17,19-20}.

Debemos incluir otras determinaciones que nos ayuden a completar el diagnóstico diferencial como: lactato deshidrogenasa (LDH), vitamina B12, ácido fólico, prueba de antiglobulina directa (test de coombs), patrón de hierro completo (hierro, ferritina, transferrina e Índice de saturación de la transferrina), parámetros de función hepática, renal y tiroidea, eritropoyetina basal, estudio autoinmune (anticuerpos antinucleares y factor reumatoide) y serologías víricas (virus de la Hepatitis B (VHB), virus de la Hepatitis C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)).

1.4.5. Diagnóstico morfológico

Aspirado de médula ósea.

El diagnóstico morfológico se realiza mediante aspirado de médula ósea.

Se recomienda realizar el estudio mediante tinción May-Grünwald-Giemsa. En general encontramos una médula ósea normo o hiper celular. Sin embargo, hasta un 20% de los SMD tienen una médula ósea hipocelular, hecho que dificulta distinguir esta patología de la aplasia medular o la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Es preciso contar al menos 500 células nucleadas¹⁶. Debe valorarse la proporción de blastos y el porcentaje de displasia en cada una de las series mieloides. Se considera que una línea es displásica cuando el 10% o más de sus elementos son dismórficos. Se recomienda evaluar las dismorfias en la menos 200 eritroblastos poli ortocromáticos, 200 elementos maduros de la serie granulocítica neutrófila y 30 megacariocitos.

La tinción de Perls debe utilizarse para valorar los depósitos de hierro medular y realizar el recuento de sideroblastos.

Biopsia ósea

El papel de la biopsia ósea es controvertido y no se realiza de forma rutinaria. Se recomienda realizar en los SMD hipocelulares y en los SMD con fibrosis medular para distinguirlos de otras entidades y en la citopenia idiopática de significado incierto.

1.4.6. Citoquímica

Para el diagnóstico podemos utilizar la tinción de Perls para detección de sideroblastos patológicos, mieloperoxidasas para la detección de neutrófilos con déficit y filiación granulosa de los precursores mieloides inmaduros o tinción de PAS para detectar eritroblastos patológicos PAS +.

1.4.7. Inmunofenotipo

Se han desarrollado muchos trabajos para intentar filiar la población blástica y establecer un patrón de maduración de la población mielóide. Se recomienda incluir en el estudio CD34 ya que se ha observado una buena correlación entre el porcentaje de blastos detectado por morfología y el porcentaje de células CD34 positivas detectado por inmunofenotipo. También es útil si se detecta un aumento de la población de CD34 o CD117 que nos haría sospechar de una progresión del SMD⁵.

Se han estudiado patrones de expresión aberrantes en la maduración de la serie eritroide, granulocítica y monocítica. En la serie eritroide determinados por H-ferrina, CD71 y CD105 con glicoforina A positiva. En células nucleadas, puede predecir displasia eritroide con una sensibilidad del 98% de los casos²¹.

Asimismo patrones aberrantes en la maduración granulocítica predicen displasia en aproximadamente el 90% de los casos²².

Podemos decir que la citometría de flujo se correlaciona bien con la morfología y la citogenética. Sin embargo, en casos dudosos de displasia por morfología con citogenética normal, citométricamente necesitaremos tener más de tres patrones alterados de maduración altamente sugestivos de SMD para concluir el diagnóstico. Si no, es preferible repetir el estudio morfológico y citogenético en unos meses.

El inmunofenotipo de los blastos además puede ser útil en el seguimiento de enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes candidatos a alo-trasplante de precursores hematopoyéticos (Alo-TPH).

En 2012 el EuroFlow consortium²³ publicó unas recomendaciones de paneles a utilizar en citometría de flujo. El panel de anticuerpos de EuroFlow para LAM y SMD tiene por objetivo caracterizar las distintas líneas mieloides, evaluar las vías de

maduración y detectar inmunofenotipos aberrantes de la serie mieloide. Como hemos comentado la LAM y los SMD son patologías que pueden afectar a múltiples líneas celulares y estadios de maduración.

1.4.8. Citogenética

Actualmente la citogenética es imprescindible en el estudio de los SMD. Es importante tanto en el diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de nuestros pacientes.

Se debe realizar un estudio por citogenética convencional (CC) analizando al menos 20 metafases.

En ocasiones no es posible analizar las 20 metafases. En estos casos, la citogenética nos será igualmente útil si encontramos una alteración clonal. En casos en que no se observen un número mínimo de metafases y éstas sean normales será recomendable repetir el estudio.

Actualmente resulta una técnica muy importante para poder establecer el pronóstico de nuestros pacientes e incluso, como en el síndrome 5q-, poder ofrecer una opción terapéutica que mejora la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes. Más adelante comentaremos la importancia de la citogenética, los diferentes resultados que podemos obtener y cómo clasificaremos a nuestros pacientes en diferentes grupos de riesgo según la citogenética.

1.4.9. Hibridación *in situ* fluorescente

La aplicación de la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) se basa en la utilización de dos tipos principales de sondas: sondas centroméricas (sonda que hibrida con el ADN de la región centromérica del cromosoma) y sondas de secuencia única o de *locus* específico (sondas que hibridan con el ADN de una región concreta, correspondiente a un gen o una banda cromosómica). Esta técnica tiene una gran ventaja respecto la citogenética convencional, permite el estudio de tejido parafinado, dado que no requiere células en división. Este hecho es de gran importancia sobre todo cuando no se precisa de tejido fresco.

Por otro lado, el gran inconveniente es que sólo informa de la región específica con la que hibrida la sonda, no aportando información del resto de cromosomas.

Esta técnica puede ser útil en pacientes en los que no se ha conseguido una citogenética valorable por falta de crecimiento o metafases de mala calidad. El GESMD y la SEHH en sus guías de manejo del paciente con SMD y LMMC¹⁶ indican que se debe realizar al diagnóstico FISH de 5q y 7q y recomiendan el uso de las sondas CEP8, 17p13, 20q y cromosoma Y.

En el caso de la citopenia idiopática de significado incierto recomiendan un panel mínimo compuesto por 5q31, CEP7, 7q31, CEP8, 20q, CEPY y *TP53* (17p).

1.4.10. SNP/CGH arrays

La técnica de “Single nucleotide polymorphism/comparative genomic hybridization (SNP/CGH) arrays” puede utilizarse igual que el FISH como técnica complementaria o como alternativa en aquellos pacientes en los que no se hayan conseguido metafases, sean de pobre calidad o tengan cariotipo normal pero se hayan podido estudiar menos de 20 metafases¹⁶.

1.4.11. Estudios moleculares

Aunque no son imprescindibles para el diagnóstico, ciertos estudios moleculares pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial como por ejemplo¹⁶:

- Estudio de clonalidad mediante HUMARA (*human androgen receptor X-chromosome inactivation assay*), solo en mujeres con ICUS.
- *JAK2*, en pacientes con trombocitosis.
- Estudio de alteraciones de los genes *PDGFRA*, *PDGFRB* y *FGFR1*, en casos con eosinofilia.

Bejar y colaboradores en 2011 en un estudio de gran trascendencia a nivel molecular concluye que las mutaciones somáticas en los SMD son frecuentes y se asocian con datos clínicos específicos y que ciertas mutaciones como *TP53*, *EZH2*, *ETV6*, *RUNX1* y *ASXL1* son factores pronósticos desfavorables en cuanto a SG independientemente de otros factores de riesgo establecidos²⁴.

1.5. Clasificación

En 1938 Rhoads y Barker utilizaron el término de anemia refractaria para describir a un grupo de anemias de etiología desconocida para los cuales no eran efectivos los tratamientos contra la anemia que había disponibles. Desde entonces, se han utilizado 18 denominaciones diferentes para definir a este grupo de trastornos²⁵ que se resumen en la siguiente tabla (Tabla 1).

Tabla 1. Cronología y terminología de los SMD

Término	Año	Autores
Anemia Refractaria	1938	Rhoads & Barker
Anemia preleucémica	1949	Hamilton-Paterson
Preleucemia	1953	Block et al.
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo	1956	Björkman
Anemia refractaria normoblástica	1959	Dacie et al.
Leucemia aguda quiescente	1963	Rheingold et al.
Mielosis eritremica cronica	1969	Dameshek
Síndrome preleucémico	1973	Saarni and Linman
Leucemia mielomonocítica subaguda	1974	Sexauer et al.
Leucemia mielomonocítica crónica	1974	Miescher & Farquet
Leucemia aguda mieloide hipoplásica	1975	Beard et al.
Anemia refractaria con exceso de mieloblastos	1976	Dreyfus
Displasia hematopoyética	1978	Linman & Bagby
Leucemia mieloide subaguda	1979	Cohen et al.
Síndrome dismielopoyético	1980	Streuli et al.
Síndromes mielodisplásicos	1982	Bennett et al.

No fue hasta 1976 cuando el grupo Franco-Americano-Británico (FAB), al clasificar las leucemias agudas, denominó “síndromes mielodisplásicos” a un grupo de enfermedades con características comunes a las Leucemias Agudas (LA) pero que predominaban en edad avanzada y presentaban un comportamiento menos agresivo.

Posteriormente se fueron definiendo los criterios hasta que en 1982 se establecieron los 5 subgrupos de la clasificación FAB³. Esta clasificación ha sido ampliamente utilizada hasta la actualidad pero tiene sus limitaciones. Con idea de mejorar estas limitaciones la OMS en 2001⁴ estableció una nueva clasificación de los SMD que fue revisada en 2008⁵.

Actualmente clasificamos los SMD según su etiología en primarios y secundarios. También los clasificamos según las alteraciones citológicas en sangre periférica y

médula ósea y según ciertas alteraciones citogenéticas. Estos son los criterios que siguen los sistemas de clasificación más conocidos actualmente y que a continuación se desarrollan (FAB, OMS 2001 y OMS 2008)³⁻⁵.

1.5.1. Clasificación FAB

En 1982 el grupo Francés-Americano-Británico (FAB de 1982)³ acordó un esquema de clasificación para los SMD. Esta clasificación tiene en cuenta: las alteraciones morfológicas de las series nobles, el porcentaje de blastos en sangre periférica y médula ósea, el porcentaje de sideroblastos en anillo, la existencia o no de bastones de Auer y el número absoluto de monocitos en sangre periférica.

De esta forma establecieron 5 grupos de SMD: anemia refractaria (AR), anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARS), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-t) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación FAB (1992)

FAB	Blastos sp %	Blastos MO %	Monocitos SP	Sideroblastos en anillo MO
AR	<1	<5	<1x10 ⁵	<15
ARS	<1	<5	<1x10 ⁵	>15
AREB	<5	5-19	<1x10 ⁵	indiferente
AREB-t	>5	20-30	<1x10 ⁵	indiferente
LMMC	<5	0-20	>1x10 ⁵	indiferente

AR: Anemia refractaria; ARS: Anemia Refractaria con Sideroblastos en anillo; AREB: Anemia Refractaria con exceso de blastos; AREB-t: Anemia Refractaria con exceso de blastos en transformación; LMMC: leucemia mielo-monocítica crónica; SP: sangre periférica; MO: médula ósea.

Con el tiempo se han ido observando que esta clasificación tiene una serie de limitaciones:

- Entre 5-10% de los pacientes no pueden ser diagnosticados ni englobados en ningún subtipo.
- No aporta un valor pronóstico.
- Ciertos subgrupos como la AR incluyen pacientes que presentan gran variabilidad en cuanto a clínica y pronóstico.
- No tiene en cuenta la citogenética, factor actualmente imprescindible en el diagnóstico y pronóstico de estos enfermos.

Debido a estas limitaciones y a pesar de que aún hoy en día es una clasificación en vigor, la OMS ha establecido una nueva clasificación intentando separar entidades con evolución muy diferente y teniendo en cuenta otros factores como se explica a continuación.

1.5.2. Clasificación OMS 2001

En 2001 la OMS estableció una nueva clasificación⁴ en la cual se intenta resolver las limitaciones con las que nos encontrábamos al diagnosticar nuestros pacientes según la clasificación de la FAB³.

De esta manera, la OMS clasifica a los SMD en 8 subtipos según el número de citopenias, el tipo y grado de displasia, el cariotipo de médula ósea y continúa teniendo en cuenta el porcentaje de blastos en sangre periférica y médula ósea, el porcentaje de sideroblastos en anillo en MO y la citogenética de MO. (Tabla 3)

Tabla 3. Clasificación OMS 2001

OMS 2001	Citopenias	Blastos SP %	Blastos MO %	Sideroblastos anillo %	Displasia
AR	Anemia	<1	<5	<15	sólo eritroide
ARS	Anemia	0	<5	≥15	sólo eritroide
CRDM	Bi o pancitopenia	<1	<5	<15	≥2 líneas
CRDM-SA	Bi o pancitopenia	<1	<5	≥15	≥2 líneas
AREB tipo 1 AREB tipo 2	citopenias	<5 5-19	5-9 10-19	Indiferente	indiferente
Del (5q)	anemia	<5	<5	Indiferente	indiferente
Inclasificable	citopenias	<1	<5	Indiferente	Una línea

AR: Anemia refractaria; ARS: Anemia Refractaria con Sideroblastos en anillo; CRDM: Citopenia Refractaria con Displasia multilinea; CRDM-SA: Citopenia Refractaria con Displasia multilinea con sideroblastos en anillo; AREB: Anemia Refractaria con exceso de blastos; Del(5q): deleción del brazo largo del cromosoma 5; SP: sangre periférica; MO: médula ósea;

Entre los principales cambios respecto a la clasificación FAB encontramos:

- La desaparición de la AREB-t. La OMS considera ya como leucemia aguda un porcentaje de blastos ≥20% en médula ósea y la aparición de las siguientes alteraciones citogenéticas: t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13q22), t(15;17)(q22;q21) y anomalías en 11q23 (reordenamientos de *MLL*).

- Dentro de las AR y ARS sólo se tiene en cuenta la displasia de serie roja y no la alteración de las demás series como sucede en la clasificación de la FAB.
- Para clasificar las alteraciones de las series blanca y plaquetar, introduce un nuevo subtipo: la citopenia refractaria con displasia multilínea (CRDM) que puede ir acompañada o no de sideroblastos en anillo (CRDM-SA). (Tabla 3)
- Se subdivide la AREB en 2 tipos según el porcentaje de blastos: tipo I (5-9% blastos MO y <5% sp) y tipo II (10-19% blastos MO o 5-19% sp aunque en MO <10%). Esto es debido a que el porcentaje de blastos que tiene el paciente va a hacer variar el pronóstico y, por tanto, no debemos nombrarlos de la misma manera.
- La LMMC pasa a englobarse en un grupo más amplio: los SMD/síndromes mieloproliferativos crónicos (SMD/SMPC).
- Muy importante también es la aparición de un grupo que tiene en cuenta la citogenética como factor principal, individualizando a aquellos pacientes con la delección del brazo largo del cromosoma 5 (síndrome 5 q-) ya que se ha demostrado que este grupo de pacientes presenta una evolución muy diferente.

1.5.3. Clasificación OMS 2008

En 2008 la OMS⁵ vuelve a revisar la clasificación añadiendo la citopenia refractaria con displasia unilínea y un grupo que engloba a aquellos pacientes que no pueden incluirse en el resto de grupos.

A continuación se muestra una tabla (tabla 4) que resume la clasificación y una tabla (tabla 5) en la que podemos apreciar la correspondencia de diagnósticos entre el grupo FAB y la OMS.

Tabla 4. Clasificación OMS 2008

OMS 2008	sangre periférica	Médula ósea
CRDU con displasia unilínea	1 ó 2 citopenias	displasia unilínea
CRDM ± SA	citopenia/s	displasia ≥2 líneas
SMD con del (5q) aislada	<1% blastos	<5% blastos
Inclasificable	≤1% blastos	displasia <10% en ≥1 líneas

CRDU: Citopenia refractaria con displasia unilínea; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilínea;

En la siguiente tabla (Tabla 5) podemos apreciar la correspondencia de diagnósticos entre el grupo FAB y la OMS.

Tabla 5. Comparación FAB vs OMS

Clasificación FAB (1982)	Clasificación OMS (2001)
Anemia refractaria	Anemia refractaria CRDM Síndrome 5 q-
ARS	ARS (unilineal) CRDM-SA
AREB	AREB tipo 1 / AREB tipo 2
AREB-T	Leucemia Mieloide Aguda
LMMC	SMD/SMPC
	Inclasificable

1.6. Pronóstico

El curso natural de los SMD puede ir desde una enfermedad indolente, que se mantiene estable durante años, a manifestaciones agudas por fallo medular severo con complicaciones que comprometen la vida del paciente.

Además, en aproximadamente el 30% de los pacientes diagnosticados de SMD se observa evolución a LAM y menos frecuentemente se produce éxitus por complicaciones derivadas del fallo medular severo.

Esta gran variabilidad en la evolución de los pacientes con SMD ha hecho que muchos grupos de trabajo busquen factores que nos ayuden a predecir el pronóstico de nuestros pacientes.

Los factores pronósticos más importantes en los SMD son el porcentaje de blastos en médula ósea (MO), la citogenética y el número y gravedad de las citopenias. Otras variables propuestas como factores pronósticos son la edad, estado general, trombopenia, fibrosis de médula ósea, niveles en suero de LDH y β 2-microglobulina o inmunofenotipos característicos en las células progenitoras mieloides.

Más recientemente se han descrito otras variables pronósticas como los niveles de ferritina, la dependencia transfusional y ciertas alteraciones moleculares.

Estos factores han sido recogidos en los principales índices pronósticos que se comentan a continuación.

1.6.1. International Prognostic Scoring System (IPSS)

El índice pronóstico más ampliamente utilizado para predecir el curso evolutivo del paciente con SMD y decidir el tipo de tratamiento a seguir es el Índice pronóstico internacional o IPSS (*International Prognostic Scoring System*)²⁶.

Fue descrito en 1997 y desarrollado por un grupo internacional que estudió 816 pacientes con SMD que no habían recibido tratamiento. Actualmente se ha presentado una versión revisada, el IPSS-R que comentaremos más adelante.

El IPSS establece el riesgo pronóstico en función del porcentaje de blastos en médula ósea, la citogenética y el número de citopenias (Tabla 6)

Tabla 6. IPSS: variables pronósticas

IPSS	0	0.5	1	1.5	2
% blastos MO	<5	5-10	-	11-20	21-30
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenias	0/1	2/3	-	-	-

Considera que existe citopenia con número absoluto de neutrófilos $<1800/\mu\text{L}$, Hb <10 g/dL y/o plaquetas $<100000/\mu\text{L}$.

El IPSS clasifica las alteraciones cromosómicas en 3 grupos pronósticos:

- Alteraciones citogenéticas de buen pronóstico:
 - citogenética normal,
 - las deleciones del brazo largo del cromosoma 5 como única anomalía,
 - pérdida del cromosoma Y como única anomalía
 - deleciones el brazo largo del cromosoma 20 como única anomalía.
- Alteraciones citogenéticas de pronóstico intermedio:
 - citogenética que no podemos clasificar en los otros grupos.
- Alteraciones de mal pronóstico:
 - cariotipo complejo (≥ 3 anomalías cromosómicas)
 - las alteraciones del cromosoma 7.

Con estas variables, este índice pronóstico divide a los pacientes con SMD en 4 grupos pronósticos según el riesgo de evolución a LAM: bajo riesgo, intermedio-1,

intermedio-2 y alto riesgo. La mediana de supervivencia para estos grupos y el tiempo de transformación a LAM se muestran en la siguiente.

Tabla 7. IPSS: resultados clínicos y grupos pronósticos

Grupo de riesgo IPSS	Puntuación total	Mediana de supervivencia	Tiempo en el que el 25% de los pacientes evolucionan a LAM
Bajo	0	5.7	9.4
Intermedio-1	0.5-1.0	3.5	3.3
Intermedio-2	1.5-2.0	1.2	1.1
Alto	>2	0.4	0.2

El IPSS es un índice pronóstico ampliamente utilizado por su simplicidad y porque predice correctamente la evolución de pacientes no tratados y de aquellos sometidos a alo-TPH o a quimioterapia intensiva tipo LAM.

El IPSS, aunque es un índice pronóstico ampliamente aceptado, presenta algunas limitaciones:

- Está diseñado para establecer un pronóstico al diagnóstico. Aproximadamente en un 30% de los casos no se dispone de citogenética al diagnóstico. Para ello podemos utilizar otros índices pronósticos como el índice pronóstico Español que utiliza el porcentaje de blastos en MO, la edad y la cifra de plaquetas ó el índice de Düsseldorf que mide porcentaje de blastos en MO, plaquetas, hemoglobina y LDH.
- El IPSS no tiene en cuenta la respuesta a determinados tratamientos.
- Los pacientes con citogenética de riesgo intermedio presentan una evolución variable.

1.6.2. WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS)

Un estudio más reciente del grupo de Pavía en una serie de 476 casos definidos por criterios FAB (374 clasificados según criterios de la OMS y 310 clasificados según el IPSS) mostró que el desarrollo de la dependencia transfusional (transfusión de 2 concentrados de hematíes (CH) en 8 semanas), la intensidad

transfusional y el desarrollo de sobrecarga férrica (definida como un nivel de ferritina sérica superior a 1000ng/mL) se asociaba estrechamente y de forma independiente con la supervivencia global de los pacientes. En 2007 este grupo publicó un nuevo índice pronóstico denominado WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS)²⁷ basado en estas observaciones iniciales que ha sido validado en una serie de pacientes del registro de Düsseldorf. Estos datos tienen una gran trascendencia clínica pero no han podido desplazar al IPSS.

El WPSS es el índice pronóstico basado en la clasificación de la OMS. Ha incorporado parámetros que han demostrado tener una influencia negativa en la supervivencia. Este nuevo índice pronóstico tiene en cuenta la dependencia transfusional que, junto a la clasificación de la WHO y la citogenética (según los grupos del IPSS), separa a los pacientes en 5 grupos pronósticos: muy bajo riesgo, bajo riesgo, intermedio, alto riesgo y muy alto riesgo.

Como limitaciones encontramos la variabilidad en la valoración morfológica para establecer la clasificación de la OMS. Además, los criterios de transfusión varían en cada región. Por este motivo, a pesar de ser un índice pronóstico con una gran trascendencia clínica, no ha podido desplazar al IPSS en la práctica clínica diaria.

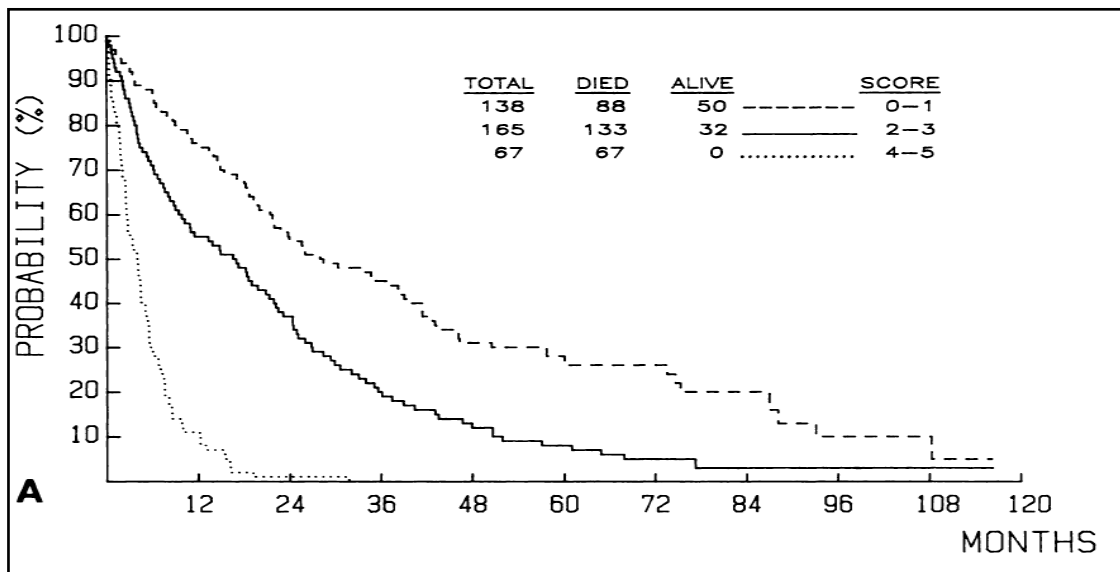
Tabla 8. WPSS: variables pronósticas

	0	1	2	3
Diagnóstico WHO	AR/ARS/5q-	CRDM/ CRDM-SA	AREB-1	AREB-2
Citogenética según IPSS	Bueno	Intermedio	Malo	
Dependencia transfusional	NO	Sí		

Tabla 9: WPSS: grupos pronósticos

Grupo de riesgo	Puntuación
Muy bajo	0
Bajo	1
Intermedio	2
Alto	3-4
Muy alto	5-6

Figura 1. Grupos de supervivencia según índice pronóstico español



1.6.4. Índice pronóstico de Düsseldorf

El grupo de Dusseldorf en 1994²⁹ propuso un índice pronóstico para SMD primarios que establece 3 grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto riesgo. Como variables pronósticas valora el porcentaje de blastos en MO, cifra de plaquetas y hemoglobina y, por primera vez, incluye como variable pronóstica los niveles de LDH.

Tabla 13. Índice pronóstico de Düsseldorf

Variabes pronósticas	0	1
% Blastos en MO	<5	≥5
Plaquetas (x10 ⁹ L)	>100	≤100
Hemoglobina g/dl	>9	≤9
LDH	≤200	>200

Tabla 14. Índice pronóstico de Düsseldorf. Supervivencia

Riesgo	Puntuación	Supervivencia a los 2 a	Supervivencia a los 5 a	Transformación a LAM a los 2 a
Bajo	0	86%	53%	3%
Intermedio	1-2	57%	26%	12%
Alto	3-4	14%	0%	41%

1.6.5. Índice pronóstico de M.D. Anderson Cancer Center

Posteriormente, el grupo del M.D. Anderson Cancer Center propuso un nuevo índice pronóstico³⁰. Inicialmente propusieron un modelo pronóstico para aquellos pacientes clasificados como bajo riesgo según el IPSS (grupos de bajo e intermedio-1)

Tabla 15. Índice del MDACC para SMD de bajo riesgo

Variable	Puntuación
Citogenética desfavorable *	1
Edad $\geq 60a$	2
Hemoglobina < 10 g/dL	1
Plaquetas: $< 50 \times 10^9/L$ $50-200 \times 10^9/L$	2
	1
Blastos: $\geq 4\%$ en MO	1

* distinta a diploidias o 5q-

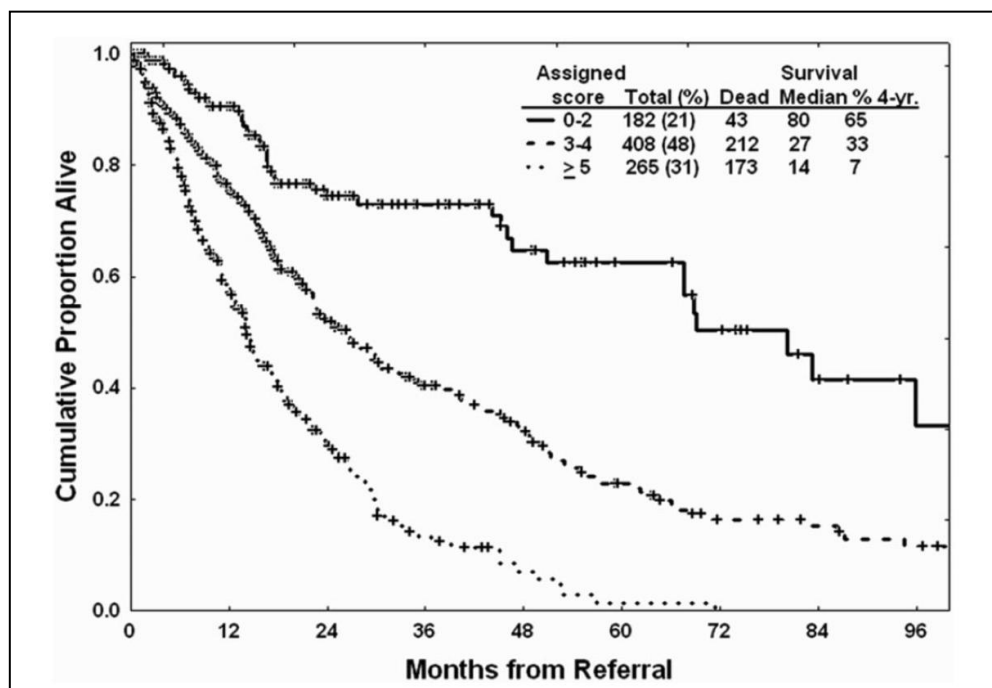
Tabla 16. Puntuación del Índice del MDACC para SMD de bajo riesgo

Puntuación	n	Mediana supervivencia meses	% supervivencia a los 4 años
0	11	NA	78
1	58	83	82
2	113	51	51
3	185	36	40
4	223	22	27
5	166	14	9
6	86	16	7
7	13	9	NA

NA: no alcanzada

Como hemos comentado, el IPSS excluye a los pacientes con SMD secundario a tratamiento y las LMMC. Con el fin de corregir estas limitaciones el grupo del M.D. Anderson Cancer Center propuso un nuevo índice pronóstico validado tras valoración de 957 pacientes. En este índice se establecen 4 grupos de riesgo: bajo, Intermedio-1, Intermedio-2 y alto con una media de supervivencia de 54, 25, 14, 8 y 6 meses respectivamente.

Figura 2. Índice del MDACC para SMD de bajo riesgo. Supervivencia



Las siguientes tablas muestran las variables pronósticas valoradas así como los grupos pronósticos.

Tabla 17. Índice del MDACC. Variables

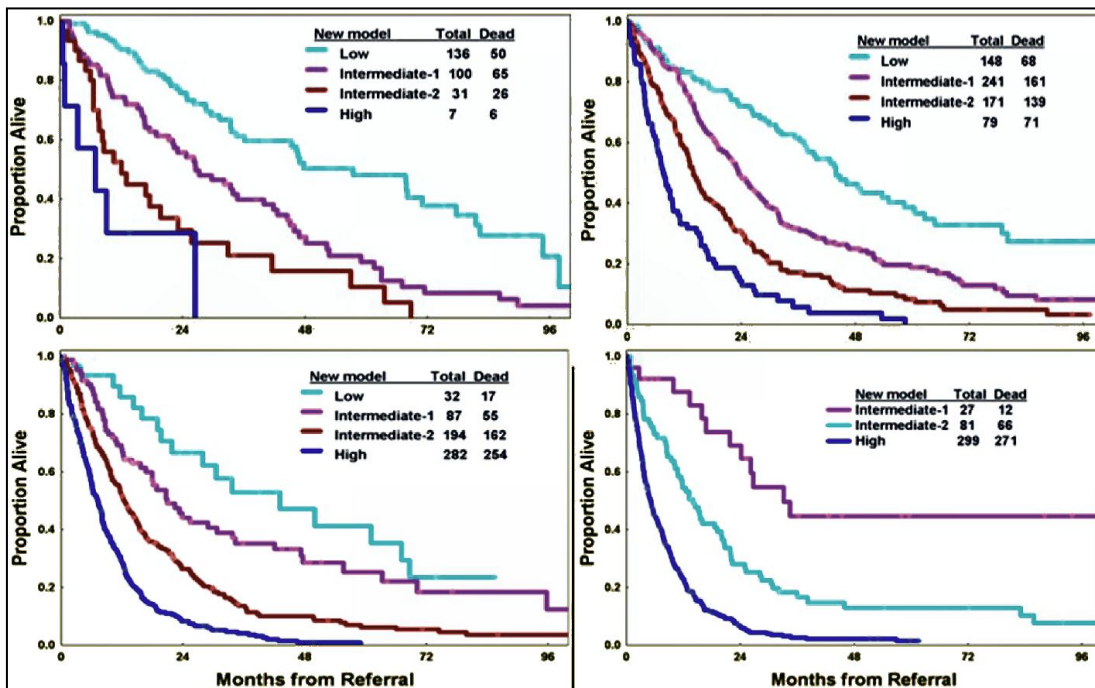
Variables		Puntuación
Performance status	≥2	2
Edad	60-64a	1
	≥65	2
Plaquetas	<30 ⁹ /L	3
	30-49 ⁹ /L	2
	50-199 ⁹ /L	1
Hemoglobina	<12g/dL	2
Blastos en MO (%)	5-10	1
	11-29	2
Leucocitos en sp	>20x10 ⁹ /L	2
Cariotipo	Alteraciones del cr7 o cariotipo complejo	3
Transfusiones previas	Sí	1

Tabla 18. Índice del MDACC. Supervivencia por subgrupos

Puntuación	N (%)	Supervivencia		
		Mediana (meses)	(%) A los 3a	(%) A los 6a
0-4 (Bajo)	157 (16)	54	63	38
5-6 (Intermedio 1)	227 (24)	25	34	13
7-8 (Intermedio 2)	233 (24)	14	16	6
≥9 (Alto)	341 (36)	6	4	0.4

Cuando estos pacientes se estratifican según su IPSS este nuevo índice pronóstico es capaz de separar pacientes en cada subcategoría del IPSS

Figura 3. Índice del MDACC. Supervivencia según el grupo IPSS



Supervivencia basada en los grupos de riesgo del Índice del MDACC para SMD para cada subgrupo de riesgo del IPSS

1.6.6. Otras variables pronósticas

Ferritina

El grupo de Pavía fue el primero en reconocer la influencia de la de ferritina en la supervivencia global²⁷. Observaron que la sobrecarga de hierro, definida como niveles de ferritina en suero >1.000 ng/mL, empeoraba la supervivencia independientemente del soporte transfusional.

Mielofibrosis

La presencia de mielofibrosis también ha demostrado tener influencia negativa en cuanto a supervivencia global y transformación a LAM en todos los grupos pronósticos³¹⁻³².

Trombocitopenia grave

Recientemente, el GESMD ha demostrado que la trombocitopenia grave (plaquetas $<30 \times 10^9/L$) tiene un peso pronóstico independiente en la supervivencia global en pacientes de bajo riesgo (bajo e intermedio-1 del IPSS)³³;

Neutropenia grave

Otro trabajo reciente del GESMD ha evidenciado que la neutropenia grave (polimorfonucleares $<0,5 \times 10^9/L$) tiene un peso pronóstico independiente tanto en supervivencia global como en progresión a LMA en pacientes con SMD de bajo riesgo³⁴.

Alteraciones citogenéticas

Como hemos comentado anteriormente, cada vez son más los trabajos que demuestran la importancia pronóstica de las alteraciones citogenéticas. Contrariamente a lo que ocurre con el IPSS, una serie cooperativa de 2.351 pacientes demostró que las categorías de riesgo citogenético deberían tener un peso al menos similar al de la proporción medular de blastos^{16,35}.

El IPSS engloba dentro del grupo de riesgo intermedio alteraciones citogenéticas cromosómicas muy variadas y que confieren diferente impacto pronóstico. El análisis de series muy amplias de pacientes ha permitido conocer mejor el impacto

pronóstico de las alteraciones citogenéticas no definidas en el IPSS (donde estarían incluidas dentro del heterogéneo grupo de riesgo citogenético intermedio)³⁶⁻³⁹.

Recientemente, un estudio cooperativo de 2902 pacientes con participación del Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica ha definido 5 grupos pronósticos citogenéticos⁴⁰. Estas 5 categorías son las que se han tenido en cuenta para realizar el nuevo IPSS (R-IPSS) que presentamos más adelante.

Mutaciones genéticas específicas

Otros factores a tener en cuenta en el pronóstico de los síndromes mielodisplásicos serial las mutaciones genéticas específicas pero hacen falta más estudios para poder conocer mejor su implicación en SMD.

1.6.7. IPSS Revisado (IPSS-R)

El IPSS, como hemos comentado, ha sido el índice pronóstico más utilizado para establecer un pronóstico en nuestros pacientes con SMD. Sin embargo, desde su publicación en 1997 han aparecido nuevas clasificaciones de los SMD y otros índices pronósticos con nuevas variables que han demostrado tener repercusión en cuanto a la evolución de estos pacientes por lo que era necesario realizar una revisión del IPSS. Para ello se creó un proyecto, el Working Group for Prognosis in MDS (IWP-PM), en el que han participado investigadores de múltiples instituciones internacionales y donde se han valorado múltiples bases de datos.

El resultado de este estudio internacional con la valoración de una amplia serie de 7012 pacientes (SMD primarios que no han recibido tratamiento) ha permitido establecer un nuevo índice pronóstico: Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)⁴¹. Como en el IPSS, la citogenética, el porcentaje de blastos en MO y las citopenias, siguen siendo las bases del IPSS-R pero con algunas modificaciones. Respecto a la citogenética, el nuevo IPSS se basa en las 5 categorías establecidas por el grupo de Schanz⁴⁰.

Este grupo cooperativo, en el cual participó el Grupo Español de Citogenética Hematológica (GCECGH), estudió 2902 pacientes. Se definieron 19 categorías proporcionando clasificación pronóstica clara en el 91% de los pacientes. Estas anomalías se clasifican en 5 grupos pronósticos: Muy bueno (mediana de SG: 61 meses; Hazard ratio (HR) 0.5); Bueno (mediana SG: 49 meses; HR: 1.0);

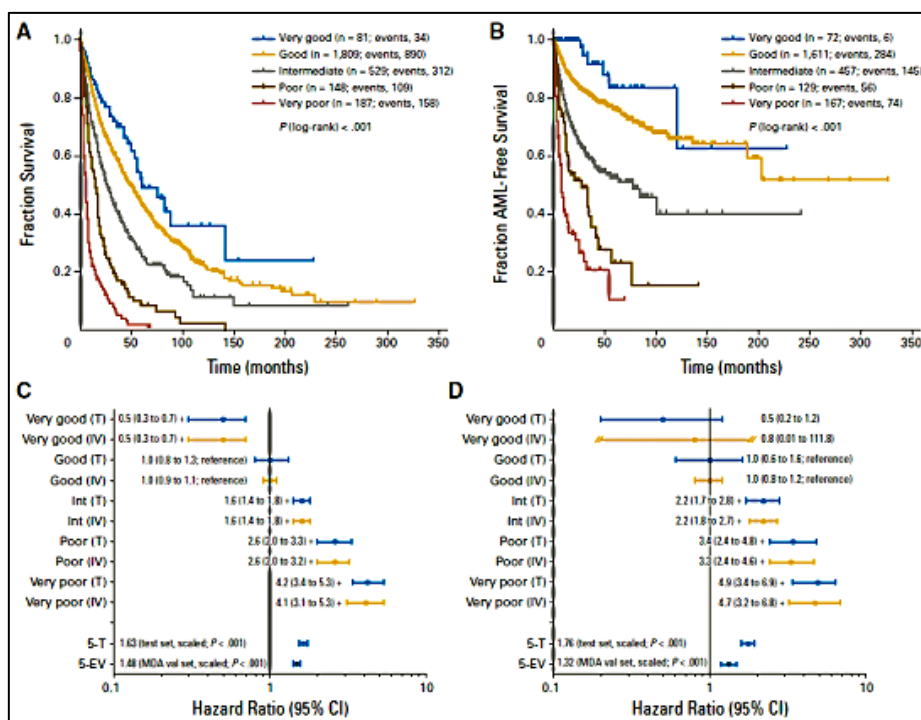
Intermedio (mediana SG: 26 meses; HR: 1.6); Malo (mediana de SG: 16 meses; HR: 2.6); Muy malo (mediana SG: 6 meses; HR: 4.2).

Tabla 19. IPSS-R. Clasificación citogenética

Muy bueno (n=81)	Bueno (n=1809)	Intermedio (n=529)	Malo (n=148)	Muy malo (n=187)
del(11q) -Y	Normal, del(5q) del(12p) del(20q) doble incluye del(5q)	del(7q) +8 i(17q) +19 Otra aislada Otra doble Clonas independientes	inv(3)/ t(3q) /del(3q) doble incluye -7/del(7q) Complejo 3 anomalías	Complejo >3 anomalías
61 meses	49 meses	26 meses	16 meses	6 meses

En la siguiente figura observamos los resultados de los 5 subgrupos de riesgo citogenéticos que establece el grupo de Schanz⁴⁰ y en los que se basa el IPSS-R.

Figura 4. Grupos de riesgo citogenético según el IPSS-R



4A: Kaplan Maier supervivencia global; 4B: Kaplan-Meier transformación a LAM; 4C: forest plots supervivencia global; 4D: forest plots transformación a LAM.

El porcentaje de blastos en MO se modifica dividiendo el grupo de <5% de blastos en dos: de 0-2% y >2-<5%; el grupo de >10% de blastos se unifica en una categoría.

Respecto a las citopenias, se modifica el valor de la cifra absoluta de neutrófilos de $1.8 \times 10^9/L$ en el IPSS a $0.8 \times 10^9/L$ en el IPSS-R.

Para cada variable pronóstica se establece una puntuación y se obtiene un grupo de riesgo. De esta forma, el IPSS-R establece 5 grupos de riesgo tal y como se observa en la siguiente tabla.

Tabla 20. IPSS-R: variables pronósticas

IPSS-R	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Citogenética	Muy bueno	–	Bueno	–	Inter-medio	Malo	Muy malo
Blastos MO (%)	≤2	–	>2-<5	–	5-10	>10	–
Hemoglobina	≥10	-	8-10	<8	–	–	–
Plaquetas	≥100	50- <100	<50	–	–	–	–
Neutrofilos	≥0.8	<0.8	–	–	–	–	–

Tabla 21. IPSS-R: grupos de riesgo

Grupo de riesgo IPSS-R	Puntuación total	Mediana de supervivencia (años)	Tiempo en el que el 25% de los pacientes evolucionan a LAM
Muy bajo	≤1.5	8.8[7.8-9.9] HR:0.5[0.46-0.59]	NA [14.5-NA] HR: 0.5[0.4-0.6]
Bajo	>1.5-3	5.3[5.1-5.7] HR:1[0.93-1.1]	10.8 [9.2-NA] HR:1.0[0.9-1.2]
Intermedio	>3-4.5	3.0[2.7-3.3] HR:2[1.8-2.1]	3.2 [2.8-4.4] HR:3.0[2.7-3.5]
Alto	>4.5-6	1.6 [1.5-1.7] HR:3.2[2.9-3.5]	1.4 [1.1-1.7] HR:6.2[5.4-7.2]
Muy alto	>6	0.8 [0.7-0.8] HR:8[7.2-8.8]	0.73 [0.7-0.9] HR:12.7[10.6-15.2]

NA: No alcanzado; HR: hazard ratio (95%CI)

Tabla 22. IPSS-R. Mortalidad

Grupo de riesgo	Numero pacientes	Exitus (%)	Exitus con LAM (%)	Exitus sin LAM (%)
Muy bajo	1313	350 (27)	46(13)	304 (87)
Bajo	2646	1053 (40)	174 (17)	861 (83)
Intermedio	1433	782 (55)	205 (26)	568 (74)
Alto	898	633 (71)	207 (33)	421 (67)
Muy alto	722	619 (86)	193 (31)	422 (69)
Total	7012	3437 (49)	825 (24)	2576 (76)

Las siguientes graficas muestran el impacto pronóstico en cuanto a supervivencia global y transformación a LAM de las 5 categorías pronósticas establecidas por el IPSS-R.

Figura 5. Supervivencia basada en las categorías de riesgo del IPSS-R

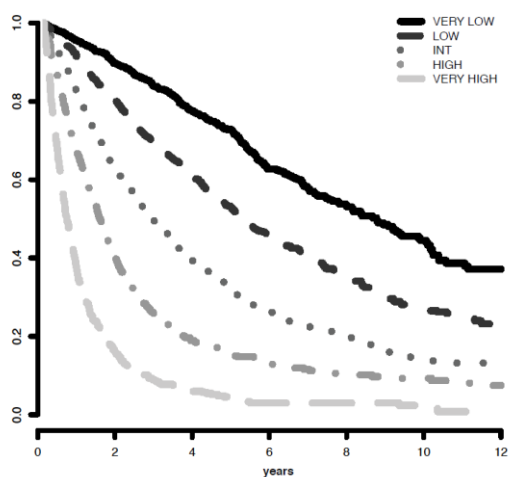
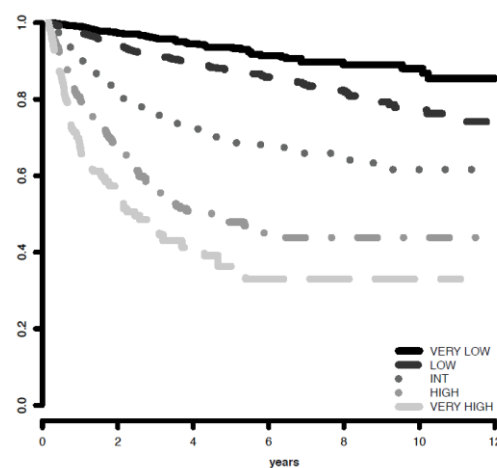
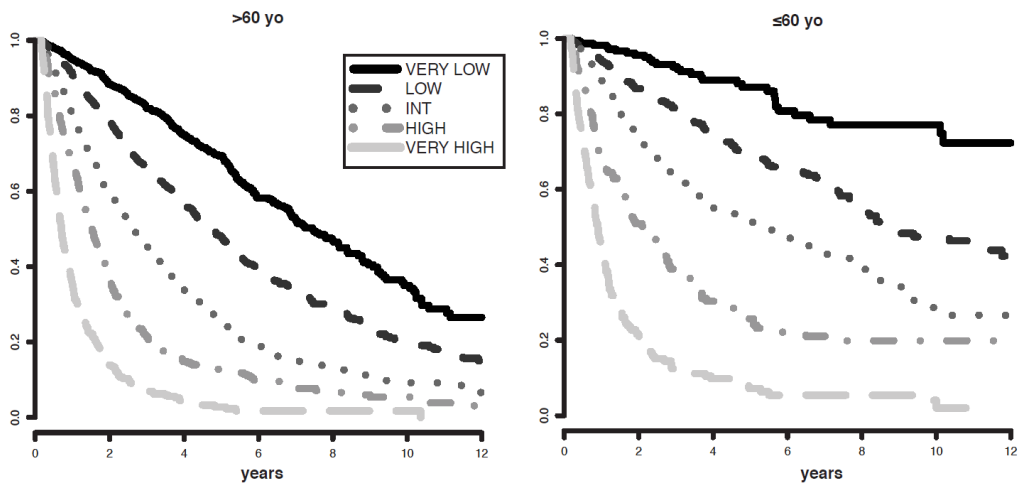


Figura 6. Evolución a LAM basada en las categorías de riesgo del IPSS-R



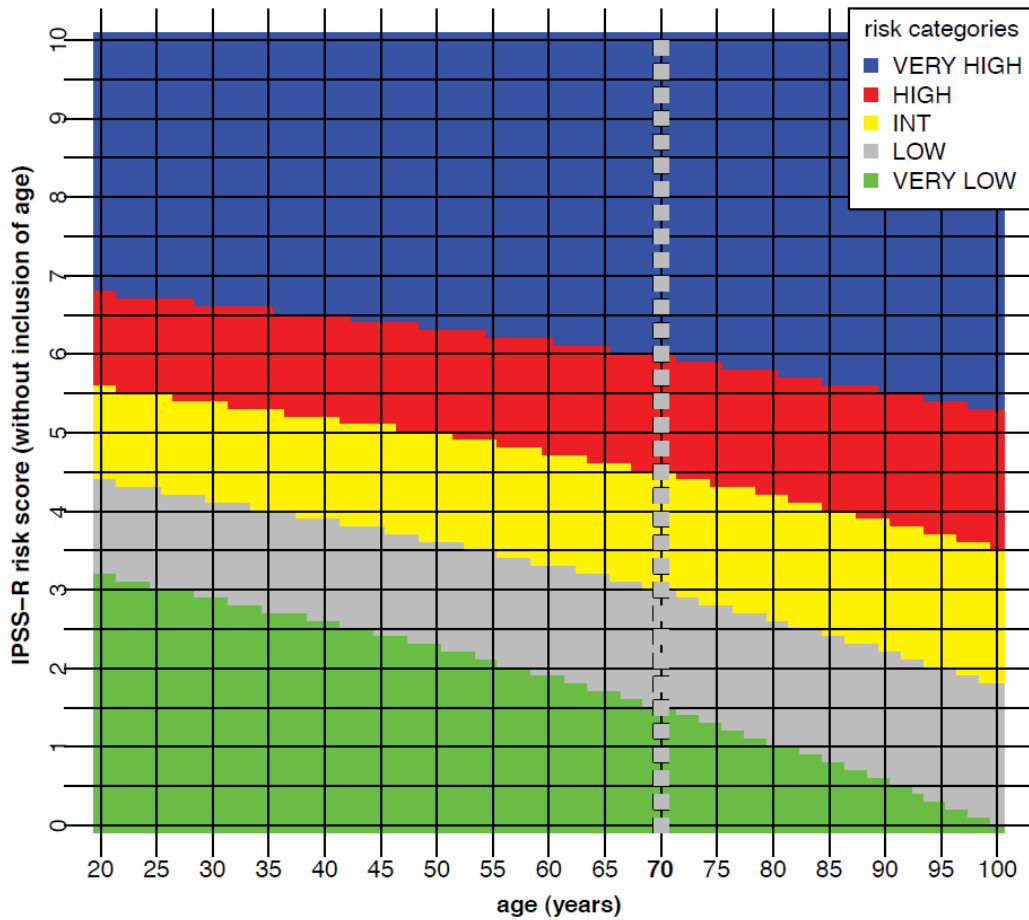
En el R-IPSS también se valoran otras variables pronósticas como la edad, dependencia transfusional, LDH, clasificación de la OMS, beta-2-microglobulina, mielofibrosis, sobrecarga de hierro valorada por los niveles de ferritina y comorbilidad. Se ha comprobado la importancia de la edad en la supervivencia global y que, en cambio, no influye en la transformación a LAM.

Figura 7. SG según grupo pronóstico y edad



SG: supervivencia global;

Figura 8. IPSS-R. Grupos de riesgo ajustados a la edad.



Las características que han resultado importantes en cuanto a la supervivencia han sido las 5 variables mencionadas (citogenética, blastos en MO, hemoglobina, plaquetas y neutrófilos) y la edad. A parte de estas características, se han encontrado otras variables pronósticas pero con menor impacto pronóstico en la supervivencia. Estas son: el estado funcional, la beta-2-microglobulina, ferritina y LDH séricas. Ninguna de ellas ha resultado predictiva en la evolución a LAM.

Tabla 23. IPSS (n=816) vs IPSS-R (n=7012)

IPSS	0	0.5	1	1.5	2
% blastos MO	<5	5-10	-	11-20	21-30
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenias	0/1	2/3	-	-	-

IPSS-R	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Citogenética	Muy bueno	-	Bueno	-	Inter-medio	Malo	Muy malo
Blastos MO (%)	≤2	-	>2-<5	-	5-10	>10	-
Hemoglobina	≥10	-	8-10	<8	-	-	-
Plaquetas	≥100	50- <100	<50	-	-	-	-
Neutrófilos	≥0.8	<0.8	-	-	-	-	-

Grupo de riesgo IPSS	Puntos total	Mediana de supervivencia
Bajo	0	5.7
Intermedio-1	0.5-1.0	3.5
Intermedio-2	1.5-2.0	1.2
Alto	>2	0.4

Grupo de riesgo IPSS-R	Puntos total	Mediana de supervivencia
Muy bajo	≤1.5	8.8
Bajo	>1.5-3	5.3
Intermedio	>3-4.5	3.0
Alto	>4.5-6	1.6
Muy alto	>6	0.8

1.6.8. Recomendaciones del GESMD

El GESMD presenta en las Guías de SMD y LMMC¹⁶ una serie de recomendaciones para la estratificación pronóstica de los SMD:

Aconseja emplear los índices pronósticos IPSS, WPSS e IPSS-R para establecer el pronóstico y adaptar el tratamiento. A partir de aplicar estos índices diferencia dos grupos de riesgo en pacientes con SMD:

Pacientes de alto riesgo

La mediana esperada de SG en este grupo de pacientes es inferior a 30 meses.

En este grupo se incluyen aquellos pacientes con:

- IPSS de riesgo intermedio-2 y alto y/o WPSS y/o IPSS-R de riesgo alto y muy alto.
- IPSS intermedio-1 y/o WPSS y/o IPSS-R de riesgo intermedio con 1 o más de las siguientes características:
 - Anomalía citogenética de riesgo alto o muy alto del IPSS-R.
 - Plaquetas $<30 \times 10^9/L$.
 - PMN $<0,5 \times 10^9/L$.
 - Mielofibrosis (grados 2-3 del consenso europeo).

Pacientes de bajo riesgo

La mediana esperada de SG en este grupo de pacientes es superior a 30 meses.

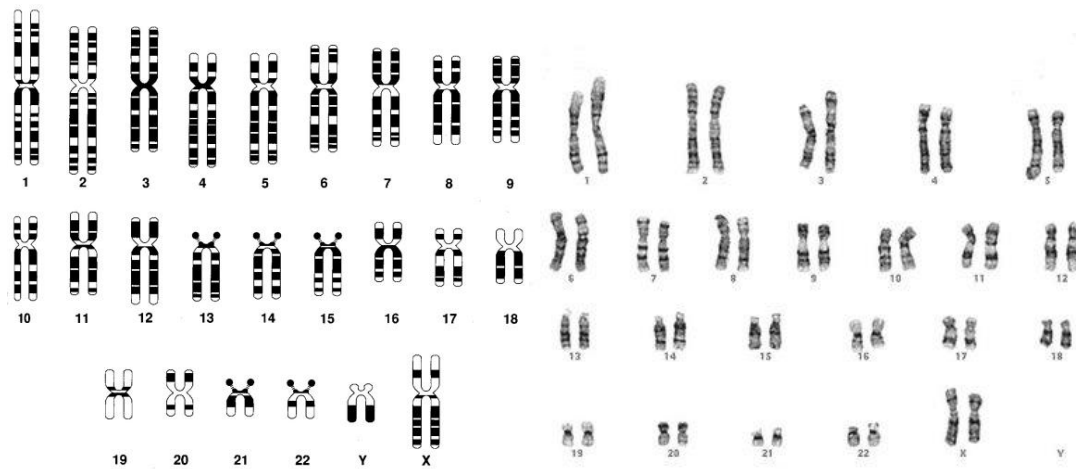
En este grupo encontramos a los pacientes no incluidos en la definición anterior de alto riesgo.

1.7. Importancia de la citogenética

Cada vez más, como en otras patologías hematológicas, van cobrando más importancia las alteraciones citogenéticas y moleculares.

Con el análisis citogenético convencional se detectan alteraciones numéricas (monosomías, trisomías, etc) o alteraciones estructurales (traslocaciones, inversiones, deleciones, etc) presentes en el genoma de las células neoplásicas. Para ello, se estudia la morfología de los cromosomas y su patrón de bandas, fundamentalmente a través del análisis de bandas G.

Figura 9. Cariotipo Humano normal.



<http://www.fotosimagenes.org/cromosomas>

En el momento del diagnóstico se encuentran alteraciones cromosómicas recurrentes entre el 40 y 50% de los pacientes con SMD *de novo* y en más del 80% de SMD secundarios a tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. Las alteraciones citogenéticas en SMD son más frecuentes en niños que en adultos, apareciendo entre una 50-70% de los casos. No sólo confirman que se trata de una alteración clonal sino que identifican ciertas entidades morfológicas y también han demostrado comportarse como factor pronóstico independiente⁴⁰.

La frecuencia de las alteraciones es diferente en función del tipo de SMD de que se trate. En el caso de pacientes con anemia refractaria o anemia refractaria con sideroblastos en anillo entre 15-20% presentan alguna alteración citogenética. Sin embargo, en el caso de los pacientes con anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), se encuentran alteraciones en el 75% de los casos. Las alteraciones cromosómicas más frecuentes en SMD son las deleciones totales o parciales de los cromosomas 5, 7, 12, 20 e Y, así como la trisomía del cromosoma 8. Es importante destacar que no existe una alteración exclusiva que sea diagnóstica por sí misma de SMD (como sucede en otras enfermedades hematológicas como las leucemias agudas). La citogenética es esencial actualmente en los SMD pero es preciso realizar un diagnóstico integrado teniendo en cuenta la clínica, morfología, citometría, citogenética y biología molecular.

Una vez realizada la valoración integral del paciente con SMD, es importante destacar que la citogenética va a ser un parámetro fundamental en los siguientes puntos:

Diagnóstico. El análisis del cariotipo, inicialmente es útil para la confirmación del diagnóstico ya que establece el carácter clonal de una alteración. Existen casos de citopenias de larga evolución sin alteraciones morfológicas sugestivas de SMD en los que ciertas alteraciones citogenéticas nos apoyarán el diagnóstico de SMD. Entre estas alteraciones destacamos las del cromosoma 17 [como el i(17)(q10) o la del(17p)], cromosoma 5 (-5/5q-), cromosoma 7 (-7/7q-), cromosoma 13 [-13, del(13q)], y otras alteraciones como la del(12p), del(9q), idic(X)(q13) y traslocaciones como t(11;16)(q23;p13), t(3;21)(q26;q22), etc.

Pronóstico. El estudio citogenético actualmente supone uno de los factores pronósticos que han demostrado tener mayor impacto, en términos de supervivencia así como en probabilidad de evolución a LAM. Por este motivo, la citogenética convencional es una de las variables fundamentales en los principales índices pronósticos.

Seguimiento. Tanto el cariotipo como otras técnicas como la hibridación *in situ* fluorescente o técnicas moleculares que se están desarrollando en los últimos años, son útiles para monitorizar la enfermedad mínima residual (EMR).

Tratamiento. El tratamiento clásico de los SMD ha consistido en medidas de soporte. En los últimos años el conocimiento de las alteraciones citogenéticas ha llevado al desarrollo de nuevos tratamientos. Es el caso del tratamiento con Lenalidomida en pacientes con SMD tipo 5q- (delección del brazo largo del cromosoma 5). Esto ha hecho que muchos grupos de trabajo estén intentando identificar nuevas dianas terapéuticas basadas en alteraciones citogenéticas y moleculares.

La principal ventaja del cariotipo mediante técnicas convencionales es que permite la visualización y estudio de todos los cromosomas en un solo experimento. Aun así, presenta dos grandes limitaciones. Por un lado, es necesario un cultivo celular y, por lo tanto, obtener células en división. No siempre es posible obtener metafases de las células neoplásicas y, por consiguiente, a menudo no se puede analizar el cariotipo correspondiente. Por otro lado, las alteraciones más pequeñas de 10 Mb no son detectables por lo que es necesario recurrir a otras técnicas para estudiarlas.

El IPSS-R⁴¹, índice pronóstico de referencia actualmente, otorga mayor valor pronóstico a la citogenética que a el porcentaje de blastos en MO y que a las

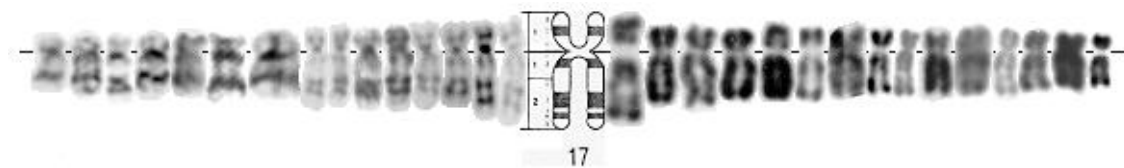
citopenias. Las alteraciones valoradas como pronóstico intermedio, pobre o muy pobre por el grupo de Schanz⁴⁰ confieren elevadas puntuaciones y por tanto, empeoran el pronóstico de los pacientes con SMD de forma notable.

La citogenética se ha convertido, por tanto, en una herramienta imprescindible en el estudio de nuestros pacientes con SMD tanto en el diagnóstico, valoración pronóstica, elección del mejor tratamiento y seguimiento.

1.8. El cromosoma 17

El Cromosoma 17 es un cromosoma submetacéntrico que contiene unos 1600 genes que equivalen a unos 80 millones de pares de bases. Representa entre un 2.5 y 3% del DNA de las células.

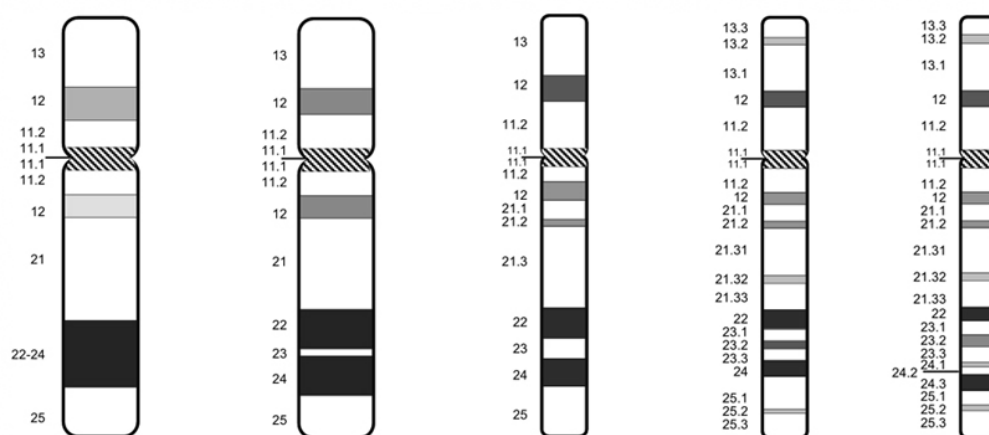
Figura 10. Esquema cromosomas humanos



<http://atlasgeneticsoncology.org>

La siguiente figura muestra un esquema del cromosoma 17.

Figura 11. Diagrama cromosoma 17 según ISCN 2009



Chromosome 17 diagrams, ISCN 2009 - © Nicole Chia

<http://atlasgeneticsoncology.org>

En el cromosoma 17 se localizan multitud de genes implicados en patologías que afectan a prácticamente todos los sistemas de nuestro organismo, tanto congénitas como adquiridas. Hay que destacar el gran número de genes implicados en enfermedades malignas, tanto tumores sólidos como enfermedades hematológicas. Algunos de estos genes son:

- Gen **NF1**, gen de la neurofibromatosis tipo 1
- Gen **BRCA1**, implicado en el cáncer de mama y ovario familiar.
- Gen **MAP2K4** (*SEK1* o *SERK1*), está implicado en algunos cánceres pancreáticos, de mama y de colon.
- Gen **PRKAR1A**, en tumores endocrinos.
- Gen **RAR**, gen para el receptor del ácido retinoico alfa, que asociado a traslocaciones con el gen PML del cromosoma 15 está implicado en la patogenia de la leucemia promielocítica aguda.
- Gen **TP53**, gen supresor de tumores p53, implicado en múltiples enfermedades malignas tanto tumores sólidos como enfermedades hematológicas. Codifica la proteína citoplasmática p53 proteína que regula la división celular e induce la apoptosis.

En enfermedades hematológicas, las alteraciones del cromosoma 17 están implicadas en patologías como Leucemias agudas no linfoblásticas (LANL), SMD o linfomas no Hodgkin.

La frecuencia de las alteraciones del cromosoma 17 en SMD va del 3-5% llegando al 7% en SMD secundarios a tratamiento^{7,42,43}. Estas alteraciones incluyen deleciones, traslocaciones no balanceadas, cromosomas dicéntricos, isocromosomas y monosomía 17.

Aproximadamente la tercera parte de los pacientes con alteraciones del cromosoma 17 y SMD presentan exceso de blastos y gran parte de ellos presentan alteraciones adicionales (sobre todo anomalías de los cromosomas 5 y 7) por lo que son incluidos dentro de cariotipos complejos⁴⁴.

El pronóstico de las alteraciones del cromosoma 17 en pacientes con SMD *de novo* no está claro y hay muchas discrepancias entre los estudios publicados^{36-39,45-54}.

Ya en 1993 Solé et al⁴⁶, analizando una serie de 4 casos de pacientes con SMD e i(17), sugería que este tipo de alteración cromosómica podría definir una entidad

distinta dentro de los SMD. Posteriormente, un grupo francés⁴⁷ publicó en 1995 un estudio que recogió durante 11 años 49 pacientes diagnosticados de SMD y LAM, con alteraciones del cromosoma 17 (sobre todo traslocaciones y monosomías). Este grupo observó que morfológicamente el 17p- se asocia con una forma particular de disgranulopoyesis, caracterizada por hipolobulación pseudo Pelger-Hüet y la presencia de pequeños gránulos en los neutrófilos. Molecularmente observaron que el 69 % de los pacientes presentaba *TP53* mutada.

Al valorar la evolución de los pacientes se observó un comportamiento clínico adverso con una mediana de supervivencia de 3 meses y una peor respuesta a la quimioterapia. Este grupo sugería que los SMD y LAM con delección de 17p pueden llegar a constituir una nueva entidad morfológica-citogenética y molecular dentro de las enfermedades mieloides.

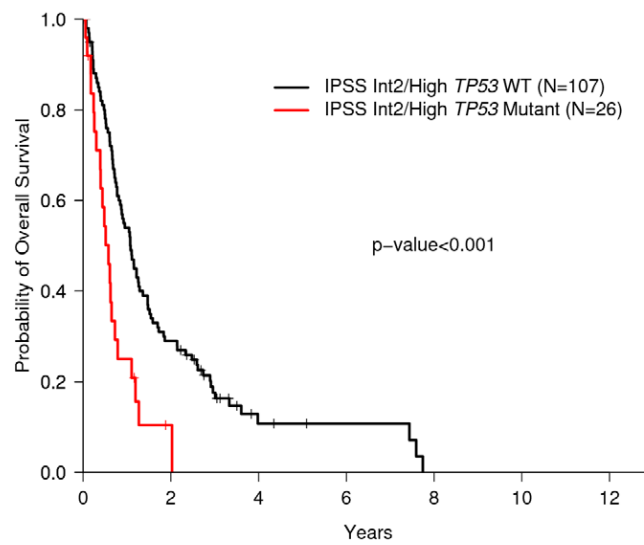
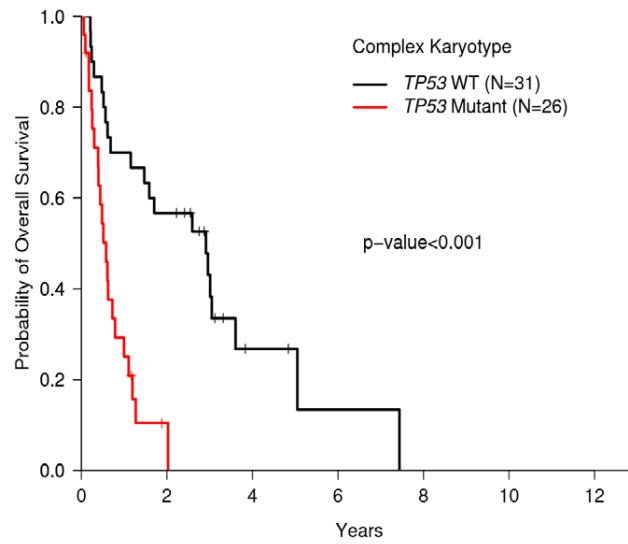
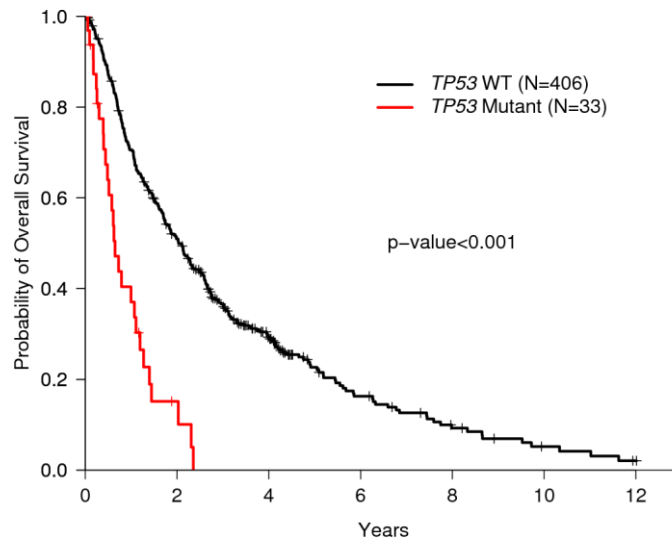
Distintas series posteriores han correlacionado estos datos sugiriendo que las alteraciones del cromosoma 17 pueden definir una entidad propia dentro de los SMD en cuanto a características morfológicas, citogenéticas, moleculares y pronósticas.

El grupo de Bejar²⁴ observó que las mutaciones de *TP53* se encuentran principalmente en pacientes con riesgo citogenético intermedio-2 o alto según el IPSS (79%). Además vieron que estas mutaciones están fuertemente asociadas a trombopenia, a una elevada proporción de blastos y a cariotipos complejos. Aunque estos parámetros se integran dentro del IPSS, han observado que las mutaciones de *TP53* presentan una menor supervivencia global tras ajustar por grupos de riesgo del IPSS, lo que indica, que estas mutaciones afectan negativamente a la supervivencia por otros medios.

Además, los pacientes con *TP53* mutado y un cariotipo complejo, presentan una baja incidencia de mutaciones de otros genes, lo que sugiere que este grupo podría ser considerado como una subclase molecular distinta dentro de los SMD con un mecanismo patogénico único.

Las siguientes figuras muestran información sobre supervivencia y mutación de *TP53* en la serie de Bejar²⁴ (serie global, pacientes con cariotipo complejo y pacientes con IPSS riesgo intermedio-2 o alto).

Figura 12. Supervivencia y mutación de *TP53*



Según el IPSS las alteraciones del cromosoma 17 están incluidas dentro del grupo citogenético intermedio. Las alteraciones citogenéticas incluidas en los grupos de buen y mal pronóstico según el IPSS están bien definidas y se comportan de forma bastante homogénea dentro de cada grupo. Por el contrario, el subgrupo definido como alteraciones citogenéticas de riesgo intermedio constituye un considerable grupo de pacientes (aproximadamente un 14%) que presentan una variedad de alteraciones citogenéticas con pronóstico incierto y de comportamiento evolutivo muy heterogéneo (unas se acercan más al grupo de buen pronóstico y otras al de mal pronóstico).

En este sentido varios grupos de trabajo han analizado diferentes alteraciones citogenéticas incluidas en el grupo citogenético de riesgo intermedio como la del(12p), del(11q) la trisomía del 8, 3q26 o las alteraciones del 17.

El Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica (GCECGH) en 2005³⁷, tras el estudio de 968 pacientes confirmaron que las alteraciones que comportan mal pronóstico son el cariotipo complejo y alteraciones del cromosoma 7 (-7/7q-) e incluían en este grupo de mal pronóstico el i(17q) y otras alteraciones aisladas muy infrecuentes. El grupo de buen pronóstico mantenía las alteraciones definidas en el IPSS añadiendo la del(11q) y del(12p). Dentro del grupo intermedio se encontraban el resto de alteraciones entre las cuales incluyen la del(17p).

Posteriormente, el grupo italiano de la Universidad de Pavía en 2007³⁸ también estudió, en 491 pacientes, si ciertas alteraciones citogenéticas incluidas por el IPSS como riesgo intermedio se comportan como buen o mal pronóstico. Este grupo también sugirió que las alteraciones del cromosoma 17 (en concreto del(17p)) presentan un pronóstico que se asemeja más al de las alteraciones citogenéticas de mal pronóstico en cuanto a supervivencia global e intervalo libre de progresión.

En 2012 el grupo de Schanz⁴⁰ publicó su estudio donde valoraron 2902 pacientes. Definieron 19 categorías proporcionando clasificación pronóstica clara en el 91% de los pacientes. Estas anomalías las han clasificado en los 5 subgrupos citogenéticos en los que se ha basado el IPSS-R⁴¹.

En esta nueva clasificación citogenética se han redistribuido las alteraciones que formaban parte del grupo intermedio del IPSS. En el caso de las alteraciones del cromosoma 17, estudiaron 11 pacientes (0.4%) con i(17q) y 6 pacientes (0.2%) con del(17p). La supervivencia global para los pacientes con i(17q) fue de 18 meses con

una supervivencia libre de LAM de 16.8 meses. En el caso de del(17p) no se pudo determinar ni la supervivencia ni transformación a LAM (no alcanzada).

Tras este estudio, por tanto, el i(17q) queda clasificado como alteración citogenética de riesgo intermedio. El resto de alteraciones del cromosoma 17 no han sido clasificadas de forma específica en un grupo de riesgo. El grupo intermedio incluye las alteraciones cromosómicas aisladas donde entrarían el resto de alteraciones del cromosoma 17 (cuando aparecen de forma aislada).

1.9. Tratamiento

En el presente apartado sólo se pretende dar una visión general de la situación actual del manejo de estos pacientes.

Como hemos comentado anteriormente, los SMD son un conjunto muy heterogéneo de enfermedades de la serie mieloide. Para poder ofrecer el mejor tratamiento posible a nuestros pacientes primero hemos de tener en cuenta la edad, el estado general, la comorbilidad y conocer cuáles son los criterios de respuesta al tratamiento. Posteriormente nos plantearemos si nuestra intención debe ser curativa o, en caso de no ser posible, se seguirán medidas de soporte. En aquellos pacientes de alto riesgo según los criterios comentados previamente, jóvenes y sin comorbilidad asociada adoptaremos una actitud curativa y, por tanto, haremos un tratamiento intensivo como puede ser la quimioterapia tipo LAM o el alotrasplante. Pacientes de bajo riesgo, de edad avanzada o con comorbilidad, debemos ofrecer tratamientos menos agresivos y los mejores cuidados de soporte disponibles.

1.9.1. Tratamiento de soporte

Como hemos comentado, va encaminado a mejorar los síntomas provocados por la enfermedad. Debe contemplar el tratamiento de las citopenias, la sobrecarga de hierro y otras medidas de apoyo.

Tratamiento de la anemia:

Soporte transfusional. Debemos individualizar en cada caso aunque se debe evitar cifras de Hb inferiores a 7g/dL por lo que se debe transfundir siempre que la

Hb sea inferior a 8g/dL y, si el paciente presenta comorbilidades asociadas, podemos aumentar el límite y considerar transfundir con Hb inferior a 10g/dL.

Agentes estimulantes de la eritropoyetina. En los casos de anemia sintomática con buena probabilidad de respuesta a estos agentes, utilizaremos eritropoyetina o Darbepoetina pudiendo asociar G-CSF en caso de falta de respuesta⁵⁵. En pacientes de bajo riesgo con sideroblastos en anillo es aconsejable asociar desde el inicio ambos factores estimulantes.

Tratamiento de la neutropenia

Para ello utilizaremos profilaxis antibiótica o G-CSF en casos de infecciones de repetición o para poder continuar tratamientos activos.

Tratamiento de la trombopenia

El soporte transfusional de plaquetas estaría indicado en caso de cifra de plaquetas inferiores a $10 \times 10^9/L$ y cifra de plaquetas inferior a $20 \times 10^9/L$ y factores de riesgo hemorrágico asociado. En casos de hemorragia activa y/o procedimientos agresivos es aconsejable mantener cifras de plaquetas superiores a $50 \times 10^9/L$.

El uso de agentes trombopoyéticos como tratamiento de soporte en los SMD está todavía en desarrollo y no puede recomendarse su uso fuera de ensayo clínico.

Tratamiento de la sobrecarga de hierro

En ocasiones las transfusiones de repetición originan una sobrecarga férrica por lo que será necesario el tratamiento con quelantes de hierro. Deferasirox es el fármaco de elección y está justificado su uso en caso de dependencia transfusional con niveles de ferritina $>1.000 \text{ ng/mL}$ con IST $>60\%$ y con una esperanza de vida superior a un año. Así como en pacientes que sean candidatos a alo-TPH y presenten datos de sobrecarga férrica. Aunque es un dato contradictorio, algunos autores han demostrado una mayor supervivencia de los pacientes con SMD que reciben quelación⁵⁶.

1.9.2. Tratamiento de los SMD de bajo riesgo

Se consideran de bajo riesgo aquellos pacientes con:

- IPSS de riesgo bajo, WPSS y IPSS-R bajo y muy bajo.

- IPSS intermedio-1, WPSS y IPSS-R de riesgo intermedio pero que no presenten factores de mal pronóstico como: una anomalía citogenética de riesgo alto o muy alto según el IPSS-R, Plaquetas $<30 \times 10^9/L$, CAN $<0,5 \times 10^9/L$ ni mielofibrosis (grados 2-3 del consenso europeo).

Para este grupo de pacientes disponemos de las siguientes opciones terapéuticas:

Agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)

Los parámetros que se asocian a buena respuesta son: la dependencia transfusional (≥ 2 CH al mes) y los niveles de eritropoyetina endógena (<500 UI/L). Grupos como el de Jädersten⁵⁷ han valorado la respuesta a estos tratamientos en pacientes con SMD.

Lenalidomida

Agente inmunomodulador y antiangiogénico análogo de la talidomida. Su uso en SMD ha demostrado altas tasas de respuesta^{58,59}. En Estados Unidos, está aprobada para el tratamiento de los SMD de bajo riesgo (IPSS de riesgo bajo e intermedio-1) con delección 5q (como única anomalía o con otras asociadas) y anemia dependiente de transfusión. Se han obtenido muy buenos resultados en pacientes con SMD de bajo riesgo y delección 5q con requerimiento transfusional, con una tasa de independencia transfusional del 67%, con una duración de 2,2 años y un 73% de los pacientes con respuesta citogenética⁵⁹. También se ha demostrado su eficacia en pacientes con SMD de bajo riesgo (IPSS: bajo o intermedio-1) con requerimiento transfusional pero sin delección 5q. Sin embargo, todavía no hay datos suficientes para su uso en pacientes sin delección 5q ni dependencia transfusional⁶⁰. Actualmente es el tratamiento de elección en pacientes con SMD y delección 5q en los que exista dependencia transfusional con una baja probabilidad de respuesta a AEE o en los que haya fracasado este tratamiento.

Tratamiento inmunosupresor

Los SMD presentan una disfunción inmune por lo que se han observado buenas respuestas a la gammaglobulina antitimocítica asociada a ciclosporina A⁶¹, principalmente en pacientes jóvenes y con SMD hipoplásico.

Azacitidina

Hasta la fecha, la 5-azacitidina (AZA) es el único tratamiento aprobado para los SMD en España. Está indicado en pacientes de alto riesgo. Se trata de un fármaco hipometilante que presenta buena tolerancia y una baja toxicidad. Los datos del registro español de uso compasivo de AZA en 132 pacientes con IPSS de riesgo bajo e intermedio-1 mostraron un 54% de respuestas y un 18% de enfermedad estable⁶². Según las Guías Españolas¹⁶, podría considerarse AZA en el tratamiento de los pacientes con SMD de bajo riesgo sin respuesta o tras fracaso a AEE, y en pacientes con presencia de delección 5q no respondedores a lenalidomida.

Quimioterapia

Los esquemas de quimioterapia intensiva tipo LMA no están indicados de entrada en pacientes de bajo riesgo.

Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos

Siendo la única terapia curativa, no es un tratamiento de primera línea en pacientes de bajo riesgo. Sin embargo, en pacientes jóvenes, debemos realizar el estudio de HLA al diagnóstico ya que en caso de fracaso de las terapias anteriores, deberemos plantear esta opción terapéutica.

Otras terapias de soporte

Estos pacientes son candidatos a recibir otras medidas de soporte como las transfusiones y el tratamiento quelante como hemos comentado anteriormente.

1.9.3. Tratamiento de los SMD de alto riesgo

La mediana de supervivencia de los pacientes de alto riesgo es inferior a 30 meses por lo que el tratamiento debe ser más agresivo. En este grupo incluiríamos los pacientes que presenten:

- IPSS de riesgo intermedio-2 o alto y/o WPSS de riesgo alto o muy alto y/o IPSS-R de riesgo alto o muy alto.
- IPSS de riesgo intermedio-1 y/o WPSS de riesgo intermedio y/o IPSS-R de riesgo intermedio, que presenten al menos una de las siguientes características:
 - Anomalía citogenética del grupo de riesgo citogenético alto o muy alto del IPSS-R

- Cifra de plaquetas $<30 \times 10^9/L$
- CAN $<0.5 \times 10^9/L$
- Presencia de mielofibrosis (grados 2-3 del consenso europeo).

Para este grupo de pacientes disponemos de las siguientes opciones terapéuticas:

Agentes hipometilantes

Fármacos como la azacitidina y la decitabina inhiben la ADN metiltransferasas recuperando la función de genes supresores de tumores y restaurando el funcionamiento de las células alteradas.

Azacitidina. Como hemos comentado, la azacitidina es el único tratamiento aprobado para los SMD en España y tiene indicación en pacientes de alto riesgo. La AZA debe ser considerada como el tratamiento de primera línea en SMD de alto riesgo que no se consideren candidatos a tratamiento intensivo o en los que no se disponga de donante emparentado para realizar alo-TPH. Azacitidina ha demostrado en 2 ensayos ser superior al tratamiento convencional con un nivel de evidencia 1^{63,64}. El estudio de Fenaux⁶⁴ aleatorizó 358 pacientes con IPSS de riesgo Intermedio-2 o alto para recibir AZA o tratamiento convencional (quimioterapia tipo LMA, citarabina a bajas dosis o cuidados de soporte) y mostró la superioridad de AZA en términos de SG (mediana de SG: 24,5 vs 15 meses; supervivencia a los 2 años de 51% vs. 26%), tiempo de progresión a LAM y respuesta. Además, se observó un descenso significativo en los requerimientos transfusionales (45% de independencia transfusional) y en la incidencia de infecciones graves. La eficacia de azacitidina ha sido confirmada en estudios posteriores de diversos grupos^{62,65,66}.

Decitabina. Actualmente no está aprobada en Europa para el tratamiento de SMD por no haber demostrado un beneficio sustancial en SG. En Estados Unidos está autorizada en pacientes con SMD *de novo* y secundarios, tratados previamente o no con cualquier subtipo de la FAB y un IPSS de riesgo intermedio-1, intermedio-2 o alto.

Quimioterapia intensiva tipo LAM

El uso de quimioterapia intensiva de tipo LMA puede ser apropiado como tratamiento de primera línea en pacientes con SMD de alto riesgo que, siendo candidatos a tratamiento intensivo, no dispongan de donante apropiado para

realizar el alo-TPH y tengan una edad inferior a 65 años, no tengan comorbilidades graves y presenten una citogenética de riesgo favorable. En casos de edad avanzada, comorbilidad o citogenética de mal pronóstico, es preferible el uso de Azacitidina como primera opción.

Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos

Es el único tratamiento curativo en SMD con una supervivencia libre de enfermedad del 40% a los 3 años en casos de alo-TPH con acondicionamiento mieloablatoivo de hermano HLA idéntico⁶⁷ La realización del alo-TPH de hermano HLA compatible debe realizarse en personas jóvenes, sin comorbilidad asociada. Esta modalidad de tratamiento sólo es practicable en un 10% de los pacientes ya que su uso está limitado a la posibilidad de obtener un donante familiar HLA idéntico, a la edad del paciente, que suele ser avanzada, y al estado general, con frecuente asociación de comorbilidades, que presentan los pacientes con SMD. Para poder aumentar la posibilidad de realizar alo-TPH en estos pacientes y mejorar los resultados disminuyendo la mortalidad relacionada con el procedimiento, se está realizando actualmente alo-TPH de donante no emparentado (médula ósea/sangre periférica, cordón umbilical) y se intenta reducir la toxicidad del régimen de acondicionamiento con esquemas de menor intensidad (acondicionamiento no mieloablatoivo, acondicionamiento de intensidad reducida, acondicionamiento mieloablatoivo modificado). En pacientes definidos como bajo riesgo pero jóvenes, con dependencia transfusional, exceso de blastos, citogenética adversa o refractariedad a otros tratamientos, debemos realizar una valoración de riesgo individualizada.

Otras opciones terapéuticas

Se está estudiando la posibilidad de realizar combinación de fármacos como azacitidina y lenalidomida. Esta combinación parece aumentar de forma notable la tasa de respuestas completas^{68,69}.

Los resultados con nuevos fármacos como los inhibidores de la desacetilación de histonas (vorinostat, ac. valproico) nuevos nucleósidos (clofarabina, sapacitabina), inhibidores de farnesiltransferasa (tipifarnib, lorafarnib), inhibidores de cinasas (ON-01910, ezatiostat, erlotinib), inhibidores de aminopeptidasas (tosedostat) y otros (siltuximab) son muy preliminares.

2. JUSTIFICACIÓN

Las alteraciones del cromosoma 17 en SMD se han descrito en aproximadamente un 5% de los pacientes, llegando al 7% en SMD secundarios a tratamiento^{7, 42,43}.

El pronóstico de las alteraciones del cromosoma 17 en pacientes con SMD primario no está claro y los resultados de los estudios publicados son discrepantes^{36-39,45-54}. El IPSS incluía a las alteraciones del cromosoma 17 dentro del grupo de riesgo citogenético intermedio. Este grupo es muy heterogéneo e incluye alteraciones de diferente implicación pronóstica. Más recientemente, el grupo de Schanz⁴⁰ en el que se basa la valoración citogenética del IPSS-R⁴¹, incluye al i(17q) dentro del grupo de riesgo intermedio. El resto de alteraciones del cromosoma 17 no han sido clasificadas de forma específica en un grupo de riesgo y, por tanto, si se presentan de forma aislada se incluyen en el grupo de riesgo intermedio como “otras alteraciones aisladas”.

Para mejorar esta limitación hay que estudiar más ampliamente las alteraciones dentro de éste grupo y analizar cómo se comportan para poder definir mejor aquellas que se comportan como buen o mal pronóstico.

Las alteraciones del cromosoma 17 no han sido estudiadas de forma específica con anterioridad en profundidad. Los resultados de los estudios previos son discrepantes^{36-39,45-54} por lo que podemos pensar que las alteraciones del cromosoma 17 se comportan como entidades diferentes dentro del grupo intermedio. Además las diferentes alteraciones del cromosoma 17 podrían tener un impacto pronóstico distinto entre ellas. Haría falta una serie de casos mayor para caracterizar mejor las alteraciones del cromosoma 17 y es posible que en un futuro, como ha sucedido con las alteraciones del cromosoma 5, podamos hablar de una entidad distinta dentro de los SMD.

Por tanto, nos planteamos realizar un estudio amplio y específico del papel pronóstico de las alteraciones del cromosoma 17 en SMD para conocer el verdadero impacto pronóstico de estas alteraciones y poder adecuar el tratamiento a dicho pronóstico.

3. HIPÓTESIS

Las hipótesis que nos planteamos son las siguientes:

1. Las alteraciones del cromosoma 17 definen una categoría distinta dentro de los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* y permiten identificar subgrupos con características diferenciadas.

1.1. Los pacientes con delección del brazo corto del cromosoma 17 presentan características clínicas, morfológicas, citogenéticas, moleculares y pronósticas que pueden constituir una entidad propia dentro de los síndromes mielodisplásicos y podría definirse como síndrome 17p-.

2. Las alteraciones del cromosoma 17 influyen en el pronóstico de los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo*:

2.1. Las alteraciones del cromosoma 17 confieren mal pronóstico a los pacientes en términos de supervivencia y transformación a LAM.

2.2. Las diferentes anomalías del cromosoma 17 tienen comportamiento pronóstico distinto entre ellas.

2.3. El número de alteraciones citogenéticas asociadas a la del cromosoma 17 condiciona el pronóstico de los pacientes.

2.4. Los pacientes con alteraciones del cromosoma 17 presentan peor pronóstico que aquellos con alteraciones cromosómicas que no involucran al cromosoma 17.

3. En los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* es útil la realización de la técnica de FISH de 17p (*TP53*):

3.1. El uso de FISH de 17p en el diagnóstico de estos pacientes permite caracterizar mejor el tipo de alteración del cromosoma 17 y aporta información adicional a la citogenética convencional.

3.2. El uso de FISH de 17p en pacientes con citogenética normal o no crecimiento, permite detectar alteraciones que impliquen pérdida de 17p y que no hayan sido detectadas por citogenética convencional.

4. OBJETIVOS

Los objetivos que nos planteamos para la realización del trabajo y comprobación de la hipótesis son los siguientes:

1. Conocer la incidencia de pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* y alteraciones del cromosoma 17 dentro del RESMD.
2. Describir las características clínicas y biológicas de los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* y alteraciones del cromosoma 17.
3. Analizar si los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* con alteraciones del cromosoma 17 presentan características clínico-biológicas diferentes.
4. Describir la evolución, en cuanto a supervivencia global y transformación a LAM, de los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* con alteraciones del cromosoma 17.
5. Analizar el impacto pronóstico de las alteraciones del cromosoma 17 en síndromes mielodisplásicos *de novo* en función del tipo de alteración del cromosoma 17.
6. Analizar el impacto pronóstico de las alteraciones del cromosoma 17 en función de la presencia de alteraciones citogenéticas adicionales a las del cromosoma 17 en los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo*.
7. Aportar información sobre las alteraciones del cromosoma 17 para conocer el pronóstico en cuanto a supervivencia global y transformación a LAM en pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* y adecuar el tratamiento al riesgo de los pacientes.
8. Comparar el pronóstico de los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* y alteraciones del cromosoma 17 con otros pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* y cariotipo alterado sin implicación del cromosoma 17.
9. Estudiar otras variables biológicas que pueden tener importancia pronóstica independiente en pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* y alteraciones del cromosoma 17.

10. Determinar mediante FISH la delección 17p (locus de *TP53*) en pacientes con mielodisplásico *de novo* y ausencia de delección 17p por citogenética convencional.
11. Analizar el valor del uso del FISH para 17p en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo*.

5. PACIENTES Y MÉTODOS

5.1. Pacientes y ámbito de estudio

5.1.1. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos



El presente estudio se ha realizado dentro del Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos.

Este grupo está formado por un equipo multidisciplinar que incluye hematólogos clínicos, citogenetistas y citólogos de los principales hospitales españoles (ver anexo).

La base de datos del GESMD es el Registro Español de SMD (RESMD). Dicho registro sobrepasaba a finales de 2011 los 7000 pacientes, distribuidos en 137 centros participantes.

5.1.2. Registro Español de SMD



Hasta julio de 2013 más de 9500 pacientes diagnosticados de SMD en nuestro país han sido incluidos en el RESMD, convirtiéndose en uno de los principales registros de SMD de todo el mundo.

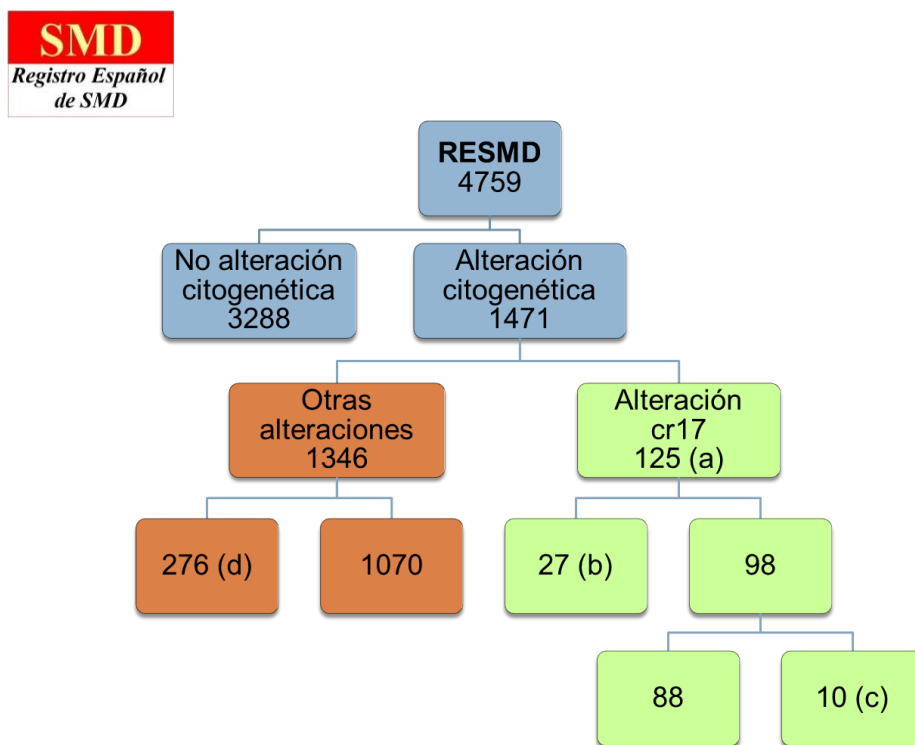
Este registro es una base de datos que incluye parámetros clínicos y biológicos de forma retrospectiva y prospectiva de pacientes diagnosticados de SMD en los centros participantes. La inclusión de estos pacientes en el registro se realiza a través de los referentes de cada centro y miembros del GESMD. Los datos de estos pacientes son introducidos en la base de datos por los referentes a través de la página web del GESMD (<http://www.gesmd.es>). El análisis global y validación de datos se realiza a través de los data manager del registro.

Los resultados son presentados al resto de participantes en las reuniones anuales del GESMD donde a su vez se presentan los proyectos al resto de centros participantes y los resultados de los estudios realizados.

5.1.3. Obtención de datos de los pacientes con síndrome mielodisplásico

El presente trabajo se trata de un estudio retrospectivo. El proyecto fue presentado y aprobado por el GESMD en la VI reunión del RESMD (Valencia, 25 marzo de 2010). Los resultados preliminares fueron presentados al GESMD (II Reunión de Otoño del Grupo Español de Síndrome Mielodisplásicos. Madrid, 16 de noviembre de 2010). Se recogieron datos de pacientes hasta abril de 2011, momento en el que había incluidos 4759 pacientes en el RESMD.

Figura 13. RESMD hasta abril de 2011



- Total de pacientes con alteraciones del cromosoma 17 (incluye LMMC, AREB-t y SMD secundarios).
- Pacientes excluidos: LMMC, AREB-t y SMD secundarios.
- Pacientes excluidos: pacientes con del(17p) por CC que no se confirma por FISH.
- Pacientes excluidos: LMMC, AREB-t y SMD secundarios.

Parte de los resultados se han presentado en la LIII Reunión Nacional de la SEHH, celebrada los días del 27 al 29 de Octubre de 2011 en Zaragoza y han sido publicados en abril de 2013 en la revista *Leukemia Research*⁷⁰.

Pacientes

Tras la inclusión en el RESMD se seleccionaron los pacientes del grupo a estudio que presentaban alteraciones del cromosoma 17 y cumplían los criterios de inclusión que se definen más adelante.

Para el grupo control se seleccionaron del mismo RESMD pacientes con cariotipo alterado que no incluían un cromosoma 17 anómalo.

Diagnóstico

El diagnóstico de SMD se realiza por expertos citólogos de cada centro participante según criterios de la OMS 2001. Para ello se han utilizado muestras de sangre periférica y de médula ósea obtenida mediante aspirado y/o biopsia medular.

No se ha realizado un análisis de la morfología de las alteraciones del cromosoma 17 por falta de datos recogidos en el RESMD. Sin embargo, hay varios estudios que muestran que algunas alteraciones del cromosoma 17 se asocian con la presencia de hipercelularidad, pseudo-Pelger-Huët, células con vacuolas pequeñas, abundante basofilia y eosinofilia y un marcado incremento de los micromegacariocitos⁴⁶⁻⁴⁹.

Citogenética

El análisis citogenético se ha realizado por expertos citogenetistas de cada centro participante a partir de muestras de médula ósea obtenida al diagnóstico y procesada tras un cultivo de 24 horas siguiendo las técnicas estándar de cada centro. Se han analizado un mínimo de 20 metafases. Los cromosomas han sido pintados por bandas G y los resultados citogenéticos han sido interpretados y descritos según el Internacional System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN, 2009)⁷¹⁻⁷². La mayoría de análisis citogenéticos han sido realizados bajo un programa de calidad externo del Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica (GCECGH). El material fijado (en Carnoy), que se almacena a -20°C , se usará para aplicar la técnica de FISH.

Para llevar a cabo los estudios de citogenética convencional y FISH se siguen las directrices nacionales e internacionales (Declaración de Helsinki) y se seguirá la normativa legal sobre confidencialidad de los datos (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de carácter personal (LOPD)).

Todos los datos de los pacientes fueron finalmente registrados en una base de datos anonimizada sobre la que hemos realizado el estudio.

5.2. Muestra del estudio

La muestra inicial incluía 125 pacientes del RESMD (hasta abril de 2011) diagnosticados de SMD y que presentaban la alteración del cromosoma 17 como anomalía única o asociada a otras alteraciones. Para una mejor valoración del impacto pronóstico de las alteraciones del cromosoma 17 se excluyeron 27 SMD secundarios a tratamientos previos, LMMC y AREB-t.

Se realizó un análisis inicial de 98 pacientes. Se observó que los 10 pacientes con del(17p) presentaban un pronóstico similar al de las alteraciones citogenéticas de buen pronóstico por el IPSS. Por este motivo, se decidió realizar un análisis mediante FISH de 17p (*TP53*) de estos pacientes. En ninguno de estos 10 casos se confirmó la delección del brazo corto del cr17, por lo que los 10 pacientes fueron excluidos del estudio.

La muestra final del presente estudio es de 88 pacientes diagnosticados de SMD *de novo* e incluidos en el RESMD que presentan alteraciones del cromosoma 17 de forma aislada o con otras alteraciones adicionales.

El grupo control de pacientes del RESMD sin alteraciones del cromosoma 17 inicialmente era de 1346 pacientes. Se excluyeron 276 pacientes con SMD secundarios, LMMC o AREB-t. La muestra final, por tanto, fue de 1070 pacientes con SMD *de novo* y alteraciones cromosómicas distintas a la del cromosoma 17.

Posteriormente se ha realizado una comparación entre los 88 pacientes con SMD *de novo* y alteraciones del cromosoma 17 y los 1070 pacientes del RESMD con alteraciones cromosómicas pero sin tener el cromosoma 17 implicado.

De los 88 pacientes de la base final, 22 habían recibido tratamiento para su SMD: Azacitidina en 13 casos, trasplante de precursores hematopoyéticos en 5 casos,

quimioterapia intensiva en 4 casos y lenalidomida en 3 casos. Algunos pacientes recibieron más de una línea de tratamiento. El potencial efecto de estos tratamientos sobre el pronóstico de los pacientes no ha sido analizado.

Para el estudio FISH de 17p (locus *TP53*) se han recogido datos clínicos y citogenéticos de 531 pacientes con SMD *de novo* diagnosticados entre 1981 y 2011 de 18 hospitales pertenecientes al Grupo Español de Citogenética Clínica (GCECGH). Los pacientes se han clasificado según criterios FAB (n=527) y/o OMS de 2008 (n=423). Los pacientes con AREB-t según la FAB o LAM según la OMS han sido excluidos del estudio. En 501 pacientes no se evidenció i(17q), -17, del(17p) ni add(17p) por CC. En 30 pacientes se observó i(17q), -17, del(17p) o add(17p) por CC y fueron considerados como controles positivos de alteración citogenética.

5.2.1. Selección de los pacientes

5.2.1.1. Grupo de pacientes con alteración del cromosoma 17:

Están incluidos en el estudio aquellos pacientes con diagnóstico de SMD *de novo* según criterios OMS 2001 recogidos en el RESMD que presentan alguna alteración del cromosoma 17 detectada mediante cariotipo convencional. Estos pacientes deben tener registradas todas las variables clínicas y biológicas consideradas para la caracterización de los pacientes con alteraciones del cromosoma 17 y disponer de todas las variables consideradas para el análisis de factores pronósticos.

Se han excluido del estudio aquellos pacientes que presentaban SMD secundarios, no tenían estudio citogenético realizado o tenían menos de 20 metafases estudiadas con cariotipo normal, presentaban una cifra igual o superior a un 20% de blastos clasificados por FAB como AREB-t pero que actualmente por la WHO están considerados como LAM, o pacientes diagnosticados de LMMC.

5.2.1.2. Grupo de pacientes sin alteración del cromosoma 17:

Están incluidos en el estudio aquellos pacientes con diagnóstico de SMD *de novo* según criterios OMS 2001 recogidos en el RESMD que presentan alguna alteración cromosómica que no incluya el cromosoma 17.

Se han excluido del estudio aquellos pacientes que presentaban SMD secundarios, no tenían estudio citogenético realizado o tenían menos de 20 metafases

estudiadas con cariotipo normal, presentaban una cifra igual o superior a un 20% de blastos clasificados por FAB como AREB-t pero que actualmente por la WHO están considerados como LAM, o pacientes diagnosticados de LMMC.

5.2.1.3. Grupo de pacientes para el estudio FISH 17p (locus *TP53*):

Se han recogido datos clínicos y citogenéticos de pacientes con SMD *de novo* pertenecientes al GCECGH.

5.3. Recogida de datos

Todos los datos correspondientes a las variables objeto de estudio fueron consignados en una “hoja de recogida de datos” precodificada y diseñada para este fin y remitidos vía electrónica y/o por correo convencional a la base central del RESMD.

5.4. Estudio del cromosoma 17 por citogenética convencional

Los datos clínico-biológicos se han obtenido en cada centro a partir de la historia central del paciente. Se ha solicitado al GESMD el acceso y análisis a la base de datos del RESMD. Se han unificado todas las variables en una base de datos única para el estudio de las alteraciones del cromosoma 17 y de aquellos pacientes con cariotipo anómalo sin cromosoma 17 alterado.

5.5. Variables del estudio

Las variables consideradas para el estudio y análisis de factores pronósticos incluyen:

- Identificación del paciente.
- Características demográficas.
- Hospital de referencia
- Fecha del diagnóstico.

- Tipo de síndrome mielodisplásico según criterios FAB y OMS 2001. OMS 2008 (no disponible en todos los casos).
- Datos biológicos al diagnóstico.
- Grupos pronósticos según IPSS.
- Anomalías citogenéticas según los grupos de riesgo citogenético establecidos por el IPSS.
- Sobrecarga de hierro valorada por los niveles de ferritina
- Desarrollo e intensidad de dependencia transfusional.
- Tratamientos recibidos.
- Tiempo de evolución a leucemia aguda
- Tipo de LAM
- Supervivencia

5.5.1. Identificación del paciente

Los pacientes son incluidos en el RESMD respetando la ley de protección de datos. En el momento de la inclusión al RESMD se les asigna un código numérico de identificación único para cada paciente dentro del RESMD.

En la base de datos del presente trabajo se ha utilizado el número de registro asignado al paciente respetando la confidencialidad de los datos personales.

5.5.2. Características demográficas

- **Sexo.** Variable dicotómica que identifica el sexo del paciente con las categorías hombre o mujer.
- **Fecha de nacimiento.** Variable que recoge la fecha en que nació el paciente en formato dd/mm/aaaa.
- **Edad.** Se recoge la edad en años en el momento del diagnóstico.
- **Fecha de diagnóstico.** Variable que recoge la fecha en que fue diagnosticado el paciente en formato dd/mm/aaaa.

5.5.3. Hospital de referencia

Se incluye una variable cualitativa donde se recoge el centro de procedencia del paciente.

5.5.4. Fecha de diagnóstico.

Variable que recoge la fecha en que fue diagnosticado el paciente en formato dd/mm/aaaa.

5.5.5. Tipo de SMD

- **Clasificación FAB.** Variable que estratifica a los pacientes en 3 grupos según la clasificación FAB al diagnóstico: anemia refractaria; anemia refractaria con sideroblastos en anillo o anemia refractaria con exceso de blastos.
- **Clasificación OMS 2001.** Variable que estratifica a los pacientes en 7 grupos según la clasificación OMS 2001 al diagnóstico: anemia refractaria; anemia refractaria con sideroblastos en anillo; citopenia refractaria con displasia multilínea; citopenia refractaria con displasia multilínea y sideroblastos en anillo; anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1; anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2; inclasificable.

5.5.6. Datos biológicos al diagnóstico

Datos analíticos de sangre periférica

- **Hemoglobina.** Valor de hemoglobina en g/dL.
- **Leucocitos:** Variable cuantitativa que expresa la cifra absoluta de leucocitos.
- **CAN.** Variable cuantitativa que expresa la cifra absoluta de neutrófilos.
- **Monocitos.** Variable cuantitativa que expresa la cifra absoluta de monocitos.
- **Plaquetas.** Variable cuantitativa que expresa la cifra de plaquetas al diagnóstico.
- **Blastos en sangre periférica (SP).** Variable cuantitativa que expresa el porcentaje de blastos observados en un frotis de sangre periférica de SP, sin anticoagulante (o <2 horas con ácido etilendiaminotetraacético [EDTA]), teñido con May-Grünwald-Giemsa y valorando sobre un recuento de 200 leucocitos.
- **Lactato deshidrogenasa (LDH):** variable cuantitativa que expresa el valor de LDH sérico como ratio entre las cifras obtenidas del paciente y el límite superior de la normalidad para cada laboratorio.

- **Beta-2-microglobulina.** Variable cuantitativa que expresa el valor sérico de la beta-2-microglobulina como ratio entre las cifras obtenidas del paciente y el límite superior de la normalidad para cada laboratorio.
- **Eritropoyetina**
- **Ferritina.** Variable cuantitativa de la cifra de ferritina sérica.
- **Citopenias.** Variable dicotómica que estratifica a los pacientes en dos grupos: pacientes con 0-1 citopenia y pacientes con 2-3 citopenias. Se considera citopenia: número absoluto de neutrófilos $<1800/\mu\text{L}$, Hb >10 g/dL y/o plaquetas $<100000/\mu\text{L}$. Con 0/1 citopenias se adjudica 0 puntos; con 2/3 citopenias, 0.5 puntos.

Estudio de médula ósea

- **Aspirado de médula ósea.** Variable que estratifica la celularidad observada en el aspirado de médula ósea en 3 categorías: normocelular, hipocelular o hipercelular. La valoración se realiza cumpliendo los estándares de clasificación de la OMS, en una extensión de MO con tinción de May-Grünwald-Giemsa y contando al menos 500 células nucleadas.
- **Biopsia de médula ósea.**
- **Bastones de Auer.** Variable dicotómica que recoge presencia o ausencia de bastones de Auer en el diagnóstico morfológico.
- **Fibrosis.** Variable dicotómica que recoge presencia o ausencia de fibrosis.
- **ALIPS.** Variable dicotómica que recoge presencia o ausencia de precursores inmaduros de localización anómala (ALIPS).
- **Blastos en médula ósea.** Variable cuantitativa que recoge el porcentaje de blastos en MO sobre un recuento de al menos 500 células nucleadas.
- **Estudio morfológico y displasia.** Variable cuantitativa que recoge el porcentaje de displasia de cada una de las series mieloides. Las dismorfias se evalúan en al menos 200 eritroblastos poli ortocromáticos, 200 elementos maduros de la serie granulocítica neutrófila y 30 megacariocitos. Se considera que una línea es displásica cuando el 10% o más de los elementos son dismórficos.
- **Diseritropoyesis.** Variable cuantitativa que recoge el porcentaje de displasia de serie roja valorada en MO.
- **Disgranulopoyesis.** Variable cuantitativa que recoge el porcentaje de displasia de serie granulocítica valorada en MO.

- **Distrombopoyesis.** Variable cuantitativa que recoge el porcentaje de displasia en serie plaquetar valorada en MO.
- **Micromegacariocitos.** Variable cuantitativa que recoge el porcentaje de micromegacariocitos detectados en MO.
- **Degranulación Pelger-Hüet.** Variable cuantitativa que recoge el porcentaje de degranulación Pelger-Hüet detectados en serie blanca de MO.

5.5.7. Citogenética

Variables basadas en estudio de un cariotipo convencional

- **Cariotipo.** Variable cualitativa donde se describe el cariotipo del paciente y el número de metafases valoradas.
- **Alteración del cr17.** Variable dicotómica que recoge si hay presencia o no de alteración de cr17 (Sí/No).
- **Tipo de alteración del cromosoma 17.** Variable cualitativa que estratifica en 8 categorías según el tipo de alteración de cr17 (i(17q), monosomía 17, trisomía 17, add(17q), del 17p, traslocaciones y otras. Varios pacientes presentan más de una alteración de cr17 asociada. Para su análisis estas variables han sido codificadas con un valor numérico para cada subtipo.
- **Número de alteraciones cromosómicas.** Variable cuantitativa que describe el número de alteraciones cromosómicas incluyendo las de cr17.
- **Número de alteraciones cromosómicas asociadas a la del cr17.** Variable cuantitativa que describe el número de alteraciones cromosómicas sin incluir a las de cr17.
- **Complejidad del cariotipo.** Variable que estratifica en 3 categorías en función del número de alteraciones cromosómicas: alteración aislada (una única alteración cromosómica); dos alteraciones cromosómicas; cariotipo complejo (3 o más alteraciones).
- **Complejidad del cariotipo en función de IPSS-R.** Variable que estratifica en 4 categorías en función del número de alteraciones cromosómicas: alteración aislada (una única alteración cromosómica); dos alteraciones cromosómicas; 3 alteraciones cromosómicas; 4 o más alteraciones cromosómicas).
- **Pérdida de 17p.** Variable dicotómica (pérdida o no de 17p).
- **Alteración citogenética asociada.** Variable descriptiva de los tipos de alteraciones asociadas a la de cr17.

5.5.8. Grupos pronósticos

IPSS

Variable ordinal que estratifica a los pacientes en 3 grupos pronósticos en función de la citogenética, número de citopenias y blastos en MO. Para cada uno de estos parámetros se asigna una puntuación.

- **Citogenética.** Buen pronóstico (citogenética normal, del(5q) aislada, -Y o del(20q) aislada): 0 puntos; mal pronóstico (cariotipo complejo o alteraciones del cromosoma 7): 1 punto; pronóstico intermedio (otras alteraciones no incluidas en los grupos anteriores): 0.5 puntos.
- **Citopenias.** Se considera citopenia: número absoluto de neutrófilos $<1800/\mu\text{L}$, Hb >10 g/dL y/o plaquetas $<100000/\mu\text{L}$. Con 0/1 citopenias se adjudica 0 puntos; con 2/3 citopenias, 0.5 puntos.
- **Blastos en MO.** Se dividen en 4 grupos en función del porcentaje de blastos en MO: $<5\%$, 0 puntos; 5-10%, 0.5 puntos; 11-20% 1.5 puntos.

En función de la puntuación obtenida se estratifica a los paciente en 3 grupos de riesgo: intermedio-1 (0.5-1 puntos), intermedio-2 (1.5-2 puntos) o alto riesgo (>2 puntos).

Para el presente estudio se clasifican a los pacientes en 3 grupos de riesgo (en IPSS considera 4 grupos) ya que al presentar alguna alteración citogenética no puede haber ningún paciente en el grupo de bajo riesgo. De igual forma, al valorar el porcentaje de blastos se excluye el grupo de entre 21-30% de blastos (valorado con 2 puntos en el IPSS) ya que cumpliría criterios de AREB-t según la FAB y LAM según OMS y, por tanto, han sido excluidos del presente estudio.

WPSS

Variable ordinal que estratifica a los pacientes en 4 grupos pronósticos en función del diagnóstico OMS, citogenética y dependencia transfusional. Para cada uno de estos parámetros se asigna una puntuación.

- **Diagnóstico OMS.** Variable que estratifica en 4 grupos asignando una puntuación a cada grupo. Grupo 1: AR o ARS (0 puntos); Grupo 2:

CRDM/CRDM (1 punto); Grupo 3: AREB-1 (2 puntos); grupo 4: AREB-2 (3 puntos).

- **Citogenética.** Variable que estratifica en 3 grupos: Buen pronóstico (citogenética normal, del(5q), -Y o del(20q)): 0 puntos; mal pronóstico (cariotipo complejo o alteraciones del cromosoma 7): 2 punto; pronóstico intermedio (otras alteraciones no incluidas en los grupos anteriores): 1 punto.
- **Dependencia transfusional.** Variable dicotómica en función si se ha establecido o no una dependencia transfusional. Dependencia transfusional No (0 punto); dependencia transfusional Sí (1 punto). Se considera que existe dependencia transfusional cuando se realiza al menos 1 transfusión cada 8 semanas en un periodo de 4 meses.

En función de la puntuación obtenida se estratifica a los pacientes en 4 grupos de riesgo: bajo (1 punto); intermedio (2 puntos); alto (3-4 puntos) o muy alto riesgo (5-6 puntos).

Para el presente estudio se clasifican a los pacientes en 4 grupos de riesgo (en WPSS considera 5 grupos) ya que al presentar alguna alteración citogenética no puede haber ningún paciente en el grupo de muy bajo riesgo.

IPE

Variable ordinal que estratifica a los pacientes en 3 grupos pronósticos en función del porcentaje de blastos en médula ósea, la edad y la cifra de plaquetas. Para cada uno de estos parámetros se asigna una puntuación.

- **Blastos en MO.** Se estratifica en 3 grupos en función del porcentaje de blastos en MO: <5%, 0 puntos; 5-10%, 1 punto; >10% 2 puntos.
- **Edad.** Variable dicotómica: <60 años (0 puntos); ≥60 años (1 punto).
- **Cifra de plaquetas.** Variable que estratifica en 3 grupos en función del recuento plaquetar. >100000 (0 puntos); 51000-100000 (1 punto); ≤50000 (2 puntos).

En función de la puntuación obtenida la variable IPE estratifica a los pacientes en 3 grupos de riesgo: bajo (0-1 punto); intermedio (2-3 puntos); alto (4-5 puntos).

5.5.9. Sobrecarga de hierro

- **Sobrecarga de hierro.** Variable dicotómica: Sobrecarga de hierro Sí (niveles de ferritina >1000ng/ml); sobrecarga de hierro No (niveles de ferritina ≤1000ng/ml). Se considera que existe sobrecarga de hierro si en algún momento durante el seguimiento se ha alcanzado una cifra de ferritina sérica >1000ng/ml.
- **Sensor de hierro.** Variable cualitativa que recoge la fecha en la cual se han alcanzado niveles de ferritina >1000ng/ml.

5.5.10. Dependencia transfusional

- **Dependencia transfusional.** Variable dicotómica: dependencia Sí; dependencia No;
- **Fecha de dependencia transfusional.** Variable cualitativa que recoge la fecha de desarrollo de dependencia transfusional. Se considera que existe dependencia transfusional cuando se realiza al menos 1 transfusión cada 8 semanas en un periodo de 4 meses.

5.5.11. Tratamientos recibidos

Variable cualitativa que registra el tratamiento recibido en cuanto:

- Tratamiento con quimioterapia intensiva.
- Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos
- Lenalidomida
- Azacitidina

5.5.12. Evolución a otro SMD

- **Tipo SMD transformado.** Se estratifica en 7 grupos según la clasificación OMS 2001 al diagnóstico: anemia refractaria; anemia refractaria con sideroblastos en anillo; citopenia refractaria con displasia multilínea; citopenia refractaria con displasia multilínea y sideroblastos en anillo; anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1; anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2; inclasificable.
- **Fecha de evolución de SMD.** Variable cualitativa que recoge la fecha donde se objetiva por estudio de MO la evolución a otro tipo de SMD.

5.5.13. Transformación a LAM

- **Transformación a LAM.** Variable dicotómica: transformación Sí/trasformación No.
- **Tipo LAM transformado.** Se estratifica en 8 grupos: M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, inclasificable.
- **Fecha de evolución de SMD.** Variable cualitativa que recoge la fecha donde se objetiva por estudio de MO la evolución a LAM.

5.5.14. Supervivencia

- **Estado actual.** Variable cualitativa que estratifica en 3 categorías. Vivo, éxitus o perdido.
- **Fecha de estado actual.** Variable cualitativa que recoge la fecha donde se ha realizado la última valoración del estado actual a la finalización del seguimiento en abril de 2011.

5.6. Estudio FISH 17p (locus *TP53*)

Se han recogido datos clínicos y citogenéticos de 531 pacientes con SMD *de novo* diagnosticados entre 1981 y 2011 de 18 hospitales pertenecientes al Grupo Español de Citogenética Clínica (GCECGH).

Los pacientes se han clasificado según criterios de la clasificación FAB (n=527) y/o OMS de 2008 (n=423).

Los pacientes han sido divididos en 2 grupos según los resultados obtenidos por citogenética convencional:

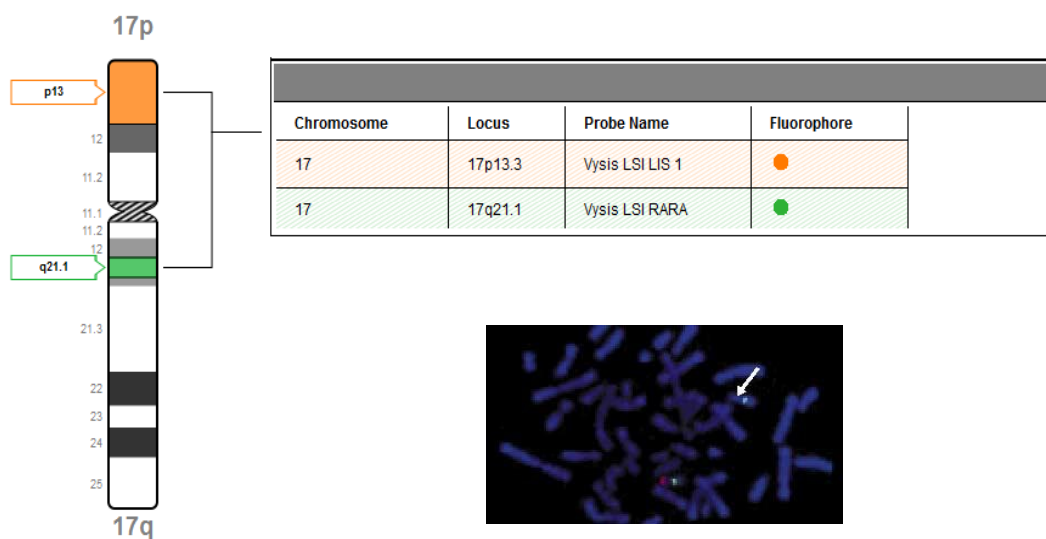
- Pacientes sin evidencia de i(17q), -17, del(17p) ni add(17p) por CC (n=501).
- Pacientes en cuya CC se observa i(17q), -17, del(17p) o add(17p), considerados como controles positivos para alteración citogenética (n=30)

La citogenética y el FISH de los 531 pacientes se ha realizado sobre muestras de médula ósea previamente tratadas de forma independiente en los laboratorios de cada centro participante, con cultivos rápidos sin estimuladores, según los procedimientos estándares.

Los cariotipos han sido descritos según el International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) 2009⁷¹.

El análisis de FISH se ha realizado sobre células fijadas. El set utilizado: LSI p53/17p13.1, Ref: 32-190008, Vysis® con una sonda control (centromérica del cromosoma 17): CEP17, Ref: 32-112017, Vysis® para detectar -17 or del17p. La técnica se ha realizado siguiendo los procedimientos estándar. Se han analizado entre 100 y 400 núcleos.

Figura 14. Sonda FISH 17p13.1



<https://www.abbottmolecular.com/us/chromosome/17.html>

5.7. Variables del estudio

Para el estudio FISH 17p (locus *TP53*) los datos se han obtenido a partir de la historia central del paciente y han sido registrados en una base de datos elaborada para el presente estudio. Las variables consideradas para el estudio incluyen:

- Identificación del paciente.
- Hospital de referencia.
- Fecha de diagnóstico.
- Tipo de síndrome mielodisplásico según criterios FAB y/o OMS 2008.
- Cariotipo.
- Grupo citogenético

- Resultado FISH.

5.7.1. Identificación del paciente

Para identificar al paciente se ha utilizado el número de historia clínica de cada centro. Posteriormente los datos se han anonimizado.

5.7.2. Hospital de referencia

Se incluye una variable cualitativa donde se recoge el centro de procedencia del paciente.

5.7.3. Fecha de diagnóstico

Variable que recoge la fecha en que fue diagnosticado el paciente en formato dd/mm/aaaa.

5.7.4. Tipo de síndrome mielodisplásico según criterios FAB y/o OMS 2008

- **Clasificación FAB.** Variable que estratifica a los pacientes en 3 grupos según la clasificación FAB al diagnóstico: anemia Refractaria; Anemia refractaria con sideroblastos en anillo o anemia refractaria con exceso de blastos.
- **Clasificación OMS 2008.** Variable que estratifica a los pacientes en 7 grupos según la clasificación OMS 2008 al diagnóstico: citopenia refractaria con displasia unilínea, anemia refractaria con sideroblastos en anillo; citopenia refractaria con displasia multilínea; SMD con del(5q) aislada; anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1; anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2; inclasificable.

5.7.5. Cariotipo

Variable cualitativa donde se describe el cariotipo del paciente y el número de metafases valoradas.

5.7.6. Grupo citogenético

Según los resultados obtenidos por citogenética convencional, los pacientes se han dividido en 7 grupos dependiendo del cariotipo:

- **N20:** 20 metafases normales;
- **N10-19:** entre 10 y 19 metafases normales;
- **N1-9:** entre 1 y 9 metafases normales;
- **ASIN17:** cariotipo alterado sin cromosoma 17 afecto;
- **A17:** cariotipo alterado con cromosoma 17 implicado pero con una alteración distinta al i(17q), monosomía 17, del17p or add(17p);
- **NC:** no concluyente (sin crecimiento o citogenética no informativa);
- **C17:** grupo con i(17q), -17, del17p o add(17p).

5.7.7. Resultado FISH 17p

- **Resultado.** Variable dicotómica (positivo/negativo) obtenida en función del resultado de la variable porcentaje.
- **Porcentaje.** Variable cuantitativa que recoge el porcentaje de núcleos que presentan una pérdida de la señal de la sonda de 17p. El punto de corte para considerar un porcentaje como resultado positivo varía según el establecido en cada centro (con un porcentaje medio para la monosomía 17 del 10% y del 5% para la delección 17p).

5.8. Base de datos

Toda la información recopilada de los pacientes se ha almacenado en una base de datos matricial e informatizada que nos ha proporcionado el GESMD a partir de la base de datos del RESMD.

Todos los datos de los pacientes estaban anonimizados, y su identificación se limitaba al número de registro en la base de datos del RESMD del GESMD..

Se ha empleado un sistema de filas y columnas capaz de ser leído por el programa informático SPSS/PC base de datos

5.9. Estudio estadístico

El objetivo principal del estudio es conocer el valor pronóstico en relación a la supervivencia global y transformación a LAM de las diferentes alteraciones del cromosoma 17 en pacientes con síndrome mielodisplásico, y la modificación del pronóstico en función de las alteraciones citogenéticas adicionales a las del cromosoma 17..

Toda la información de los casos ha sido recopilada a partir de la base general del RESMD y almacenada en una base de datos matricial e informatizada. Es un sistema de filas y columnas para su posterior análisis mediante el programa informático SPSS con el que se realizó el estudio estadístico.

Cuando ha sido necesario y oportuno, se han efectuado recodificaciones y cálculo de nuevas variables.

Para el estudio estadístico de la relación entre variables cualitativas se ha empleado una prueba de independencia de X^2 .

En el caso del estudio estadístico de la relación entre variables cualitativas, si los efectivos calculados eran inferiores a 5 o el número total de casos es inferior a 20 en una tabla de 2x2 se empleó la prueba exacta de Fischer.

Para el estudio de relación entre variables cualitativas y cuantitativas se empleó la prueba de Kruskal-Wallis, que es una prueba no paramétrica para la comparación de dos o más variables numéricas entre grupos.

En el caso de que se cumplieran las condiciones de aplicación, se empleó el análisis de la varianza.

Para el estudio de relación entre variables cuantitativas y/o cualitativas se utilizaron modelos de regresión lineal simple o logística, en función del tipo de variables estudiadas.

Para el estudio multivariante se emplearon modelos de regresión múltiple.

Para el estudio de variables y series temporales se confeccionaron curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier y se estudió su relación con la prueba de Mantel-Haenszel o modelos de regresión de cox.

Todos los test estadísticos son bilaterales. Se consideran estadísticamente significativos los valores de p iguales o inferiores a 0.050.

La misma metodología se aplicó para describir y comparar resultados en subgrupos de pacientes de interés.

6. RESULTADOS

6.1. Características de los pacientes con alteraciones del cromosoma 17

De los 4759 pacientes incluidos en el RESMD hasta abril de 2011 se seleccionaron aquellos pacientes con alteraciones del cromosoma 17.

Fueron excluidos SMD secundarios, LMMC y AREB-t según la FAB. Se obtuvo una muestra de 98 pacientes.

En el análisis de supervivencia inicial se detectó que los 10 pacientes con del(17p) presentaban un pronóstico favorable, similar a las alteraciones consideradas de buen pronóstico en el IPSS. Por este motivo se decidió realizar FISH de 17p en estos 10 pacientes y no se detectó la delección en ninguno de los 10 casos por lo que estos pacientes fueron retirados del estudio.

La muestra final a estudio es de 88 pacientes con SMD *de novo* y alteraciones del cromosoma 17.

6.1.1. Características demográficas

Las principales características demográficas están resumidas en la siguiente tabla (Tabla 24).

Tabla 24. Características demográficas. Cromosoma 17

Características demográficas		Número de pacientes (%)
Edad		88
	<60 años	9 (10.2)
	≥60 años	79 (89.8)
Sexo		88
	Hombres	57 (64.8)
	Mujeres	31 (35.2)

La mediana de edad de es de 71.8 años (rango 23-92 años). La serie incluye 57 hombres (64.8%) y 31 mujeres (35.2%).

6.1.2. Características analíticas al diagnóstico

La mediana de hemoglobina, CAN y plaquetas es 9g/L (rango: 4.6–15.5), 1.97×10^9 /L (rango, 0.09–11.75) y 112×10^9 /L (rango: 3–586), respectivamente.

La mediana de blastos en médula ósea al diagnóstico es de 7.08%.

En la siguiente tabla se resumen las características analíticas al diagnóstico de los pacientes con alteraciones del cromosoma 17.

Tabla 25. Características analíticas. Cromosoma 17

Características analíticas		Valor (%)
Hemoglobina	<10 g/dL	87 63 (72.4)
	≥10 g /dL	24 (27.6)
CAN	< 1.8×10^9 por litro	85 56 (65.9)
	≥ 1.8×10^9 por litro	29 (34.1)
Plaquetas	< 100×10^9 por litro	87 51 (58.6)
	≥ 100×10^9 por litro	36 (41.4)
Citopenias	0-1	86 23 (26.7)
	2-3	63 (73.3)
Blastos MO	<5%	88 28 (31.8)
	5-10%	24 (27.3)
	11-19%	36 (40.9)

CAN: Cifra absoluta de neutrófilos; MO: Médula ósea

6.1.3. Clasificación FAB y OMS

Al clasificar a los pacientes con cromosoma 17 alterado según la FAB y la OMS de 2001 vemos que entorno al 70% de estos pacientes se clasifican en los grupos con exceso de blastos.

La clasificación FAB se ha podido determinar en los 88 pacientes. Como vemos en la siguiente tabla 21 pacientes se clasifican como AR (23.9%), 6 como ARS (6.8%) y 61 como AREB (69.3%).

Tabla 26. Clasificación FAB. Pacientes con alteraciones cr17

FAB	Número de pacientes (%)
AR	21 (23.9)
ARS	6 (6.8)
AREB	61 (69.3)

AR: Anemia refractaria; ARS: Anemia refractaria con sideroblastos en anillo;
AREB: Anemia refractaria con exceso de blastos.

Según la OMS de 2001, como vemos en la siguiente tabla, aproximadamente el 75% de los pacientes se clasifican dentro de los grupos con exceso de blastos: 24 pacientes con AREB-1 (28.6%) y 37 pacientes con AREB-2 (44.0%). En 4 pacientes, sin embargo, no se ha podido establecer una clasificación según la OMS de 2001 por falta de datos.

Tabla 27. Clasificación OMS 2001. Pacientes con alteraciones del cr17

OMS 2001	Número pacientes (%)
AR	3 (3.6)
ARS	3 (3.6)
CRDM	13 (15.5)
CRDM-SA	4 (4.7)
AREB-1	24 (28.6)
AREB-2	37 (44.0)
Inclasificable	4 (4.5)

AR: Anemia refractaria; ARS: Anemia refractaria con sideroblastos en anillo; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilínea; CRDM-SA: citopenia refractaria con displasia multilínea y sideroblastos en anillo. AREB: Anemia refractaria con exceso de blastos.

6.1.4. Clasificación según el IPSS

El IPSS se ha podido determinar en 86 pacientes. En los 2 restantes no se ha podido calcular su valor pronóstico por el IPSS debido a la falta de datos.

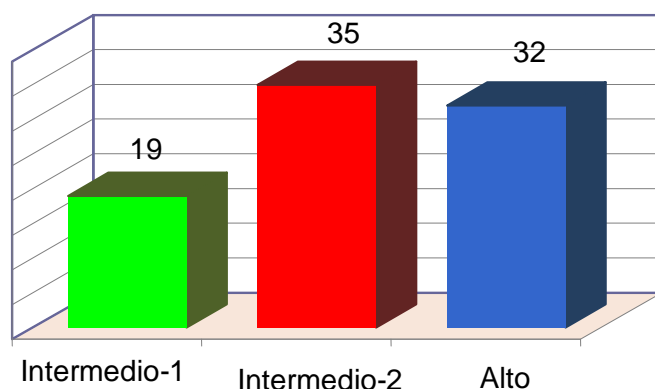
No hay ningún paciente dentro del grupo de bajo riesgo por el IPSS ya que todos ellos presentan una alteración del cariotipo. Según el IPSS, 19 pacientes

pertenecen al grupo de riesgo intermedio-1 (22.1%), 35 pacientes en el intermedio-2 (40.7%) y 32 pacientes en el grupo de alto riesgo (37.2%).

Como podemos observar, el 76.1% de los pacientes pertenecen a los grupos de peor pronóstico (Intermedio-2 y alto riesgo).

La siguiente figura muestra la distribución de los pacientes con alteraciones de cr17 en función del grupo pronóstico del IPSS.

Figura 15. Clasificación según IPSS. Pacientes con alteración de cr17



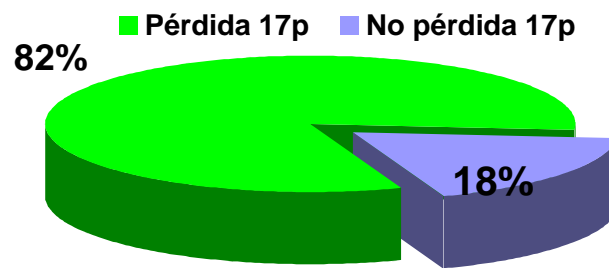
6.1.5. Tipo de alteración del cromosoma 17

De los 88 pacientes, 72 (81.8%) presentan pérdida del brazo corto del cromosoma 17 y el resto, 16 pacientes (18.2%) no presentan dicha pérdida.

Hemos analizado las características de los pacientes en función de presentar o no una alteración del cr17 que comporte una pérdida del brazo corto. Podríamos pensar que presentarían características diferentes o pronósticos distintos ya que en el brazo corto se encuentran genes tan importantes en otras patologías como *TP53*. Tras el análisis, no se han encontrado diferencias significativas entre los grupos con pérdida de 17p y aquellos en los que no hay pérdida en las características demográficas, variables del IPSS, grupos de riesgo según el IPSS ni en la clasificación diagnóstica FAB o WHO.

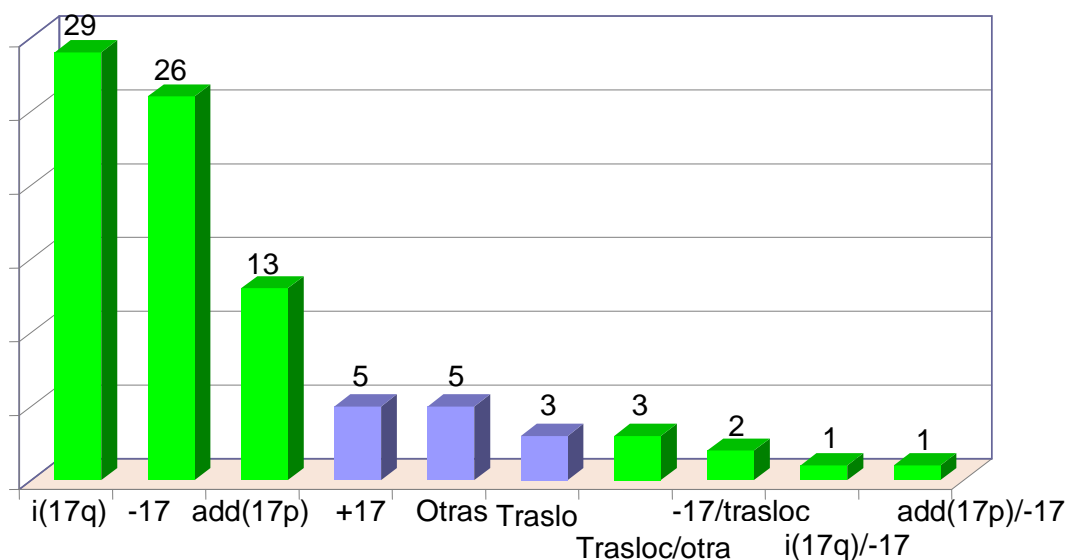
La Figura 16 representa el porcentaje de pacientes en función de si presentan pérdida de 17p.

Figura 16. Porcentaje de pacientes en función de la pérdida de 17p



La pérdida del brazo corto del cromosoma 17 (17p-) está representada por las siguientes alteraciones: i(17q) (33%), -17(29.5%) y el add(17p) (14.8%). Las alteraciones que no presentan (17p-) son +17(5.7%), traslocaciones del 17(3.4%) y otras (5.7%). Encontramos 7 pacientes (7.9%) con varios tipos de alteraciones del cromosoma 17 asociadas. En la siguiente figura se muestra el número de pacientes en función de cada tipo de alteración del cromosoma 17. Observamos además que las columnas en color verde representan las alteraciones en las que se pierde 17p y las columnas en color azul muestran aquellas alteraciones en las que no se pierde 17p.

Figura 17. Tipo de alteración del cromosoma 17

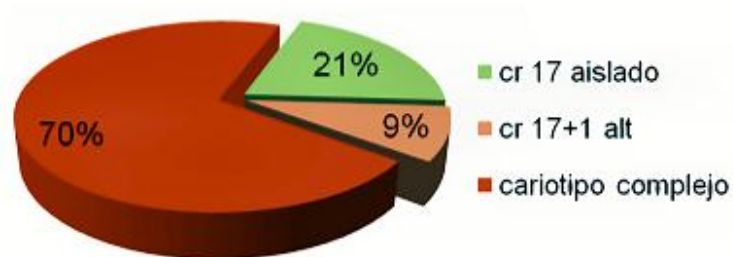


Como hemos comentado, en el estudio inicial con 98 pacientes, se encontraron 10 casos con del(17p) pero al realizar el FISH no se confirmó dicha delección en ninguno de estos casos por lo que fueron retirados del estudio.

6.1.6. Complejidad del cariotipo

En relación a la complejidad del cariotipo, 18 pacientes (20.5%) presentan la alteración del cromosoma 17 de forma aislada, 8 (9.1%) presentan una alteración citogenética adicional a la del cr17 y 62 (70.4%) están englobadas dentro de un cariotipo complejo. La siguiente figura muestra la distribución en función de la complejidad del cariotipo.

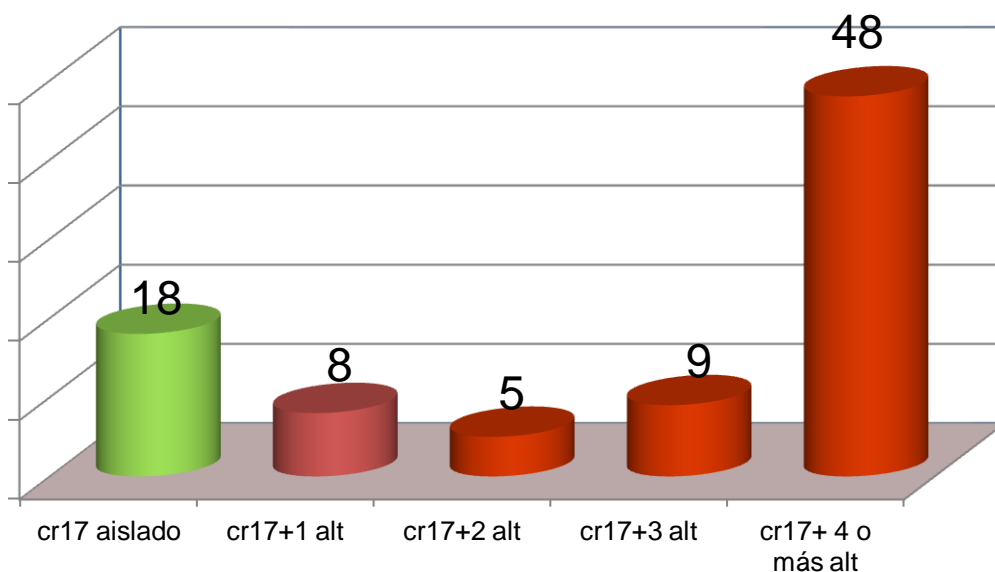
Figura 18. Complejidad del cariotipo



Las alteraciones adicionales más frecuentes que vemos asociadas a la del *cr17* son la del(5q) (n=38), del(7q)/-7 (n=24), trisomía 8 (n=18), del18q/-18 (n=14), alteraciones del cr3 (n=13) alteraciones del cr1 (n=10).

La siguiente figura muestra la distribución de los pacientes con alteraciones del cromosoma 17 en función del número de alteraciones cromosómicas asociadas.

Figura 19. Número de alteraciones asociadas a la del cr17



6.2. Características de los pacientes con alteraciones del cr17 en función de la complejidad del cariotipo

Hemos analizado las características demográficas, analíticas, clasificación FAB y OMS 2001, IPSS y tipos de alteración del cromosoma 17 en función del número de alteraciones cromosómicas.

En función del número de alteraciones cromosómicas se han definido 3 grupos: alteraciones aisladas del cr17 (n=18; 20.5%), cr17 alterado con otra anomalía adicional (n=8; 9.1%) y dos o más alteraciones adicionales a las del cr17 (cariotipo complejo) (n=62; 70.4%). Se comparó los pacientes con alteraciones aisladas del cr17 con aquellos que tienen una alteración adicional y no se han observado diferencias entre los dos grupos (en variables demográficas, características clínicas, supervivencia global ni en transformación a LAM).

Existe una fuerte correlación entre el número de alteraciones cromosómicas asociadas a la del cromosoma 17 y ciertas características biológicas al diagnóstico. A continuación se desglosarán estas características en función de la complejidad del cariotipo.

Se han agrupado los pacientes con alteración del cromosoma 17 única con los que presentan una única adicional ya que no se han observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG y transformación a LAM. Comparando estos dos grupos con aquellos que presentan un cariotipo complejo (2 ó más alteraciones adicionales a la del cromosoma 17) observamos que existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución por sexo (p=0.042), subtipo FAB (p=0.050), grupo de riesgo IPSS (<0.001) y tipo de alteración del cromosoma 17 (p<0.001). La mayoría de pacientes con -17 o add17p presentan cariotipo complejo (p<0.001 y p=0.008 respectivamente). El i(17q), en cambio, suele ir como alteración única o con otra adicional (p<0.001).

Pacientes con IPSS intermedio-1, n=15 (78.9%), suelen tener la alteración *cr17* aislada u otra adicional. Los pacientes en grupos de peor pronóstico según IPSS como el Intermedio-2 y alto riesgo suelen presentar más a menudo cariotipo complejo (80.0 y 87.5% respectivamente) p<0.001.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a la edad ($p=0.793$), niveles de hemoglobina ($p=0.138$), recuento de plaquetas ($p=0.123$), CAN ($p=0.215$), blastos en MO ($p=0.201$), citopenias ($p=0.165$) ni por subtipo OMS ($P=0.090$).

6.2.1. Características demográficas

Las principales características demográficas en función de la complejidad del cariotipo están resumidas en la siguiente tabla.

Tabla 28. Características demográficas y complejidad del cariotipo.

	Alteración cr17 aislada		cr17 + 1 alteración		cr17 + ≥ 2 alteraciones		p ***
	Mediana (Q1-Q3)	N (%)	Mediana (Q1-Q3)	N (%)	Mediana (Q1-Q3)	N (%)	
Edad	74.26	18	70.8	8	73.3	62	0.793
<60 a	(64.1-79.0)	2 (22.2)	(63.7-84.0)	1 (11.1)	(64.1-79.7)	6 (66.7)	
≥ 60 a		16 (20.3)		7 (8.9)		56 (70.9)	
Sexo		18		8		62	0.042
Hombres		17 (29.8)		4 (7.0)		36 (63.2)	
Mujeres		1 (3.2)		4 (12.9)		26 (83.9)	

***: comparación entre pacientes con alteración aislada del cromosoma 17 y una alteración adicional frente a pacientes con cariotipo complejo ≥ 2 alteraciones

La mediana de edad de edad del grupo con alteración aislada, con una adicional y cariotipo complejo es de 74.3, 70.8 y 73.3 años respectivamente.

Comparando los dos grupos: cr17 aislada o con otra alteración adicional frente a cariotipo complejo (2 ó más alteraciones adicionales a la del cr17) no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a la edad ($p=0.793$).

Observamos que existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución por sexo entre los dos grupos ($p=0.042$). Un 37% de los hombres y un 16% de las mujeres presentan alteración aislada de cr17 o con una adicional. El 63.2% de los hombres y el 83% de las mujeres presentan cariotipo complejo.

6.2.2. Características analíticas al diagnóstico

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a los niveles de hemoglobina ($p=0.138$), recuento de plaquetas

(p=0.123), CAN (p=0.215), blastos en MO (p=0.201), citopenias (p=0.165). Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 29. Características analíticas y complejidad del cariotipo.

	Alteración cr17 aislada		cr17 + 1 alteración		alteración cr17 + ≥2 alteraciones		p *
	Mediana (Q1-Q3)	N (%)	Mediana (Q1-Q3)	N (%)	Mediana (Q1-Q3)		
Hemoglobina <10 gr/dL	9.3 (8.1-10.7)	18	9.3 (8.5-10.1)	8	8.9 (7.8-9.8)	61	0.138
≥10 gr/dL		10 (15.9) 8 (33.3)		6 (9.5) 2 (8.3)		47 (74.6) 14 (58.3)	
CAN <1.8 x 10 ⁹ /L	1.98 (0.9-3.1)	17	0.78 (0.3-2.1)	8	1.09 (0.6-2.3)	60	0.215
≥1.8 x 10 ⁹ /L		9 (16.1) 8 (27.6)		5 (8.9) 3 (10.3)		42 (75.0) 18 (62.1)	
Plaquetas <100 x 10 ⁹ /L	91.0 (37-188)	18	143.5 (85-222)	8	60 (36-124)	61	0.123
≥100 x 10 ⁹ /L		10 (19.6) 8 (22.2)		2 (3.9) 6 (16.7)		39 (76.5) 22 (61.1)	
Citopenias 0-1		17		8		61	0.214
2-3		7 (30.4) 10 (15.9)		2 (8.7) 6 (9.5)		14 (60.9) 47 (74.6)	
Blastos MO <5%	4.8 (3.0-10.2)	18	5.0 (0-13.4)	8	9.0 (4.0-14.0)	62	0.201
5-10%		8 (28.6) 5 (20.8)		3 (10.7) 3 (12.5)		17 (60.7) 16 (66.7)	
11-19%		5 (13.9)		2 (5.6)		29 (80.6)	

CAN: Cifra absoluta de neutrófilos; MO: Médula ósea; *p: comparación entre pacientes con alteración aislada del cromosoma 17 y una alteración adicional frente a pacientes con cariotipo complejo ≥2 alteraciones. En todas las tabla Q1: primer cuartil, Q3: tercer cuartil

6.2.3. Clasificación FAB y OMS

Se han estudiado a los pacientes por subtipos FAB y OMS en función de la complejidad del cariotipo.

Por el escaso número de pacientes en las clasificaciones de con mejor pronóstico según la OMS de 2001, se han agrupado los pacientes con Anemia refractaria y Anemia refractaria con sideroblastos en anillo así como aquellos con citopenia refractaria con displasia multilínea y los pacientes con CRDM y sideroblastos en anillo (CRDM-SA).

Comparando los dos grupos en función de la complejidad del cariotipo observamos que existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al subtipo FAB (p=0.050) pero no se han encontrado diferencias según el subtipo OMS 2001 (p=0.090).

Tabla 30. Clasificación FAB/OMS y complejidad del cariotipo.

	Alteración cr17 aislada	cr17 + 1 alteración	alteración cr17 + ≥ 2 alteraciones	p
FAB	18	8	62	0.050
AR	6 (28.6)	2 (9.5)	13 (61.9)	
ARS	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	
AREB	9 (16.1)	5 (8.9)	47 (77.0)	
OMS*	17	8	59	0.090
AR + ARSA	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	
CRDM+ CRDM-SA	7 (41.2)	2 (11.8)	8 (47.1)	
AREB-1	4 (16.7)	3 (12.5)	17 (70.8)	
AREB-2	5 (13.5)	2 (5.4)	30 (81.1)	

AR: Anemia refractaria; ARS: Anemia refractaria con sideroblastos en anillo; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilinea; CRDM-SA: citopenia refractaria con displasia multilinea y sideroblastos en anillo. AREB: Anemia refractaria con exceso de blastos. *OMS: no se ha podido determinar en todos los pacientes por falta de datos

6.2.4. Clasificación según el IPSS

Al comparar los dos grupos (cr17 aislado y cr17 con una alteración adicional) con aquellos que presentan un cariotipo complejo (2 o más alteraciones adicionales a la del *cr17*) observamos que existen diferencias estadísticamente significativas para los grupos de riesgo del IPSS (<0.001).

Como hemos comentado, entorno al 75% de los pacientes pertenecen al los grupos de peor pronóstico (Intermedio-2 y alto riesgo).

Los pacientes con un IPSS Intermedio-1 suelen presentar la alteración de cr17 de forma aislada (63.2%) o con una alteración adicional (15.8%), de modo que sólo un 21.1% de los pacientes presentan un cariotipo complejo. En cambio, los pacientes con IPSS de mal pronóstico (intermedio-2 o alto riesgo) presentan con mayor frecuencia cariotipo complejo (80.0 y 87.5% respectivamente; $p < 0.001$).

Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 31. Clasificación IPSS y complejidad del cariotipo.

Grupo de riesgo IPSS	Alteración cr17 aislada	cr17 + 1 alteración	alteración cr17 + ≥ 2 alteraciones	p
Intermedio-1	18	8	60	<0.001
Intermedio-2	12 (63.2)	3 (15.8)	4 (21.1)	
Alto	4 (11.4)	3 (8.6)	28 (80.0)	
	2 (6.2)	2 (6.2)	28 (87.5)	

6.2.5. Tipo de alteración del cromosoma 17

Al analizar el tipo de alteración del cromosoma 17 observamos 18 casos con alteración del cr17 de forma aislada: i(17q) (n=15); trisomía 17 (n=2); add(17q) (n=0); traslocaciones del 17 (n=0); del(17p) (n=0) y monosomía 17 (n=1). La siguiente tabla muestra la distribución según el tipo de alteración de cr17 y la complejidad del cariotipo.

Tabla 32. Tipo de alteración de cr17 y complejidad del cariotipo.

Tipo alteración de cr 17*	Alteración cr17 aislada	cr17 + 1 alteración	alteración cr17 + ≥2 alteraciones	P**
i (17q)	18	8	52	<0.001
-17	15 (50.0)	5 (16.7)	10 (33.3)	<0.001
add(17p)	1 (3.3)	0 (0.0)	29 (96.7)	<0.001
trisomía 17	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (100)	0.008
traslocación 17	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	0.124
	0	0	8 (100)	0.055

*Pacientes con un solo tipo de alteración de cr17. No se muestran, ni se han tenido en cuenta para los porcentajes, los casos en los que se combinan 2 alteraciones de cr17. **Comparaciones entre los grupos de cr17 aislado o con una alteración adicional frente a cariotipo complejo.

El i(17q) se ha encontrado de forma aislada en 15 casos de los 29 pacientes con i(17q) (52%), y en un caso la alteración se asociaba a otra alteración de cr17. El i(17q) lo encontramos con mayor frecuencia de forma aislada o con otra alteración adicional y en un 33.3% de los casos, en forma de cariotipo complejo ($p < 0.001$). En el caso de las traslocaciones del 17, trisomía 17 y add(17p), debido al escaso número de casos encontrados como alteraciones aisladas, no se ha podido determinar el valor pronóstico. Hemos observado un elevado número de casos con monosomía 17 ($p < 0.001$) y add(17p) ($p = 0.008$) dentro del grupo de cariotipo complejo. El i(17q), en cambio, lo encontramos más frecuentemente de forma aislada ($n = 15$) o con otra alteración cromosómica adicional ($n = 5$) ($p < 0.001$). En cuanto a la pérdida de 17p, como vemos en la siguiente tabla, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre perder el brazo corto del cr17 y el número de alteraciones cromosómicas asociadas ($p = 0.869$).

Tabla 33. Pérdida de 17p y complejidad del cariotipo.

Pérdida de 17p	Alteración cr17 aislada	cr17 + 1 alteración	alteración cr17 + ≥2 alteraciones	p
Sí	18	8	62	0.869
No	16 (18.18)	5 (5.6)	51 (70.8)	
	2 (2.27)	3 (3.4)	11 (68.8)	

Tabla 34. Pacientes con alteraciones del cr17 y complejidad del cariotipo

	Alteración aislada de cr17		Alteración de cr17 + 1 anomalía		Alteración de cr17 + ≥2 anomalías		p**
	Mediana (Q1-Q3)	N (%)	Mediana (Q1-Q3)	N (%)	Mediana (Q1-Q3)	N (%)	
Edad	74.26	18	70.82	8	73.34	62	0.793
<60 años	(64-79)	2 (22.2)	(63-84)	1 (11.1)	(64-79.7)	6 (66.7)	
≥60 años		16 (20.3)		7 (8.9)		56 (70.9)	
Sexo		18		8		62	0.042
Hombre		17 (29.8)		4 (7.0)		36 (63.2)	
Mujer		1 (3.2)		4 (12.9)		26 (83.9)	
Hemoglobina	9.3	18	9.3	8	8.9	61	0.138
<10 g gr/dL	(8.1-10.7)	10 (15.9)	(8.5-10.1)	6 (9.5)	(7.8-9.8)	47 (74.6)	
≥10 g gr/dL		8 (33.3)		2 (8.3)		14 (58.3)	
CAN	1.98	17	0.78	8	1.09	60	0.215
<1.8 x 10 ⁹ por litro	(0.8-3.1)	9 (16.1)	(0.3-2.1)	5 (8.9)	(0.6-2.33)	42 (75.0)	
≥1.8 x 10 ⁹ por litro		8 (27.6)		3 (10.3)		18 (62.1)	
Plaquetas	91.0	18	143.5	8	60	61	0.123
<100 x 10 ⁹ por litro	(37-188)	10 (19.6)	(85-222)	2 (3.9)	(36-124)	39 (76.5)	
≥100 x 10 ⁹ por litro		8 (22.2)		6 (16.7)		22 (61.1)	
Citopenias		17		8		61	0.214
0-1		7 (30.4)		2 (8.7)		14 (60.9)	
2-3		10 (15.9)		6 (9.5)		47 (74.6)	
Blastos en MO	4.8	18	5.0	8	9.0	62	0.201
<5%	(3-10.2)	8 (28.6)	(0-13.4)	3 (10.7)	(4.0-14.0)	17 (60.7)	
5-10%		5 (20.8)		3 (12.5)		16 (66.7)	
11-19%		5 (13.9)		2 (5.6)		29 (80.6)	
FAB		18		8		62	0.050
RA		6 (28.6)		2 (9.5)		13 (61.9)	
RARS		3 (50.0)		1 (16.7)		2 (33.3)	
RAEB		9 (16.1)		5 (8.9)		47 (77.0)	
WHO *		17		8		59	0.090
RA + RARS		1 (16.7)		1 (16.7)		4 (66.7)	
RCMD + RCMD-RS		7 (41.2)		2 (11.8)		8 (47.1)	
RAEB-1		4 (16.7)		3 (12.5)		17 (70.8)	
RAEB-2		5 (13.5)		2 (5.4)		30 (81.1)	
IPSS		18		8		60	<0.001
Intermedio-1		12 (63.2)		3 (15.8)		4 (21.1)	
Intermedio-2		4 (11.4)		3 (8.6)		28 (80.0)	
Alto		2 (6.2)		2 (6.2)		28 (87.5)	
Pérdida 17p		18		8		62	0.869
Sí		16 (18.2)		5 (5.6)		51 (70.8)	
No		2 (2.3)		3 (3.4)		11 (68.8)	
Tipo de alt de cr17*		18		8		52	<0.001
i (17q)		15 (50.0)		5 (16.7)		10 (33.3)	
-17		1 (3.3)		0 (0.0)		29 (96.7)	<0.001
add(17p)		0 (0.0)		0 (0.0)		14 (100)	0.008
trisomía 17		2 (40.0)		1 (20.0)		2 (40.0)	0.124
traslocación 17		0		0		8 (100)	0.055

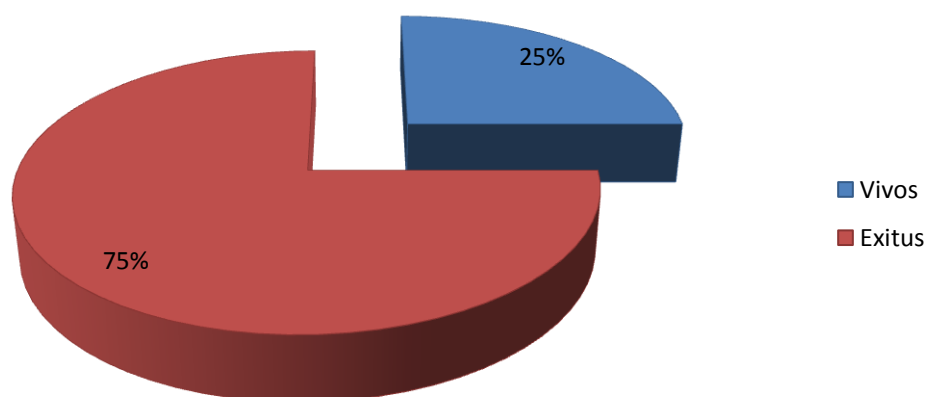
* Pacientes con un solo tipo de alteración de cr17. No se muestran, ni se han tenido en cuenta para los porcentajes, los casos en los que se combinan 2 alteraciones de cr17. ** Comparaciones entre los grupos de cr17 aislado o con una alteración adicional frente a cariotipo complejo.

6.3. Resultados y factores pronósticos en los pacientes con alteraciones del cromosoma 17

De los 88 pacientes, 66 han sido éxitos durante el seguimiento (75%). La mediana de supervivencia global de la serie es de 8.7 meses con un riesgo actuarial de muerte del 47% a los 6 meses, el 71% a los 12 meses y del 78% a los 24 meses.

La siguiente figura muestra la proporción de pacientes vivos y éxitos al final del seguimiento.

Figura 20. Supervivencia de los pacientes con alteraciones de cr17



En cuanto a la transformación a LAM, el 31% de los pacientes han evolucionado a una LAM durante el seguimiento con un riesgo actuarial de progresión a LAM del 19.3% a los 12 meses y un 20.5% a los 24 meses.

En los siguientes apartados se detallan los resultados del pronóstico de las alteraciones del cromosoma 17 para supervivencia global y transformación a LAM en función de las variables demográficas, analítica al diagnóstico, clasificación FAB y OMS 2001, grupos IPSS, tipo de alteración de cr17 y complejidad del cariotipo.

Supervivencia global

En supervivencia global se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la cifra de plaquetas ($p=0.007$), grupo IPSS ($p=0.025$), número de

alteraciones cromosómicas adicionales a la del cr17 ($p<0.001$) y el subtipo de alteración del cr17 ($p=0.018$).

Transformación a LAM

En cuanto a transformación a LAM se han encontrado diferencias significativas en los grupos de riesgo según el IPSS ($p=0.050$) y el número de alteraciones cromosómicas ($p=0.008$).

6.3.1. Características demográficas

Supervivencia global

La mediana de supervivencia de los pacientes menores de 60 años es de 12.2 meses frente a 8.1 meses en los mayores de 60 años ($p=0.053$). Se observa una tendencia a mejor supervivencia en pacientes menores de 60 años sin alcanzar la significación estadística.

En el primer año, sobreviven el 44,4% de los pacientes menores de 60 años y el 27.8 de los mayores de 60 años.

Según el sexo, la supervivencia en varones es de 9.1 meses frente a los 6.2 meses en las mujeres ($p=0.474$). Al año del diagnóstico sobreviven un 28.1% de los hombres y un 32.3% de las mujeres.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en SG en función de la edad ($p=0.053$) ni del sexo ($p=0.474$). La siguiente tabla muestra los resultados en SG según las características demográficas.

Tabla 35. Características demográficas y supervivencia global.

Supervivencia global				
Características demográficas	N (%)	Mediana de supervivencia (meses)	Pacientes vivos en 1 año (%)	p
Edad	88 (100)			0.053
<60 años	9 (10.2)	12.2	44.4	
≥60 años	79 (89.8)	8.1	27.8	
Sexo	88 (100)			0.474
Hombres	57 (64.8)	9.1	28.1	
Mujeres	31 (35.2)	6.2	32.3	

Transformación a LAM

En cuanto a la transformación a LAM, observamos que de los 27 pacientes que evolucionan a LAM, 4 (14.8%) son menores de 60 años y 23 (85.2%) son mayores de 60 años. La mediana de tiempo hasta la transformación es de 36.5 meses en menores de 60 años y 29.4 meses en mayores de 60 años. El 44,4% de los menores de 60 años y el 29.1% de los mayores de 60 años se transforman en LAM. Según el sexo, de los 27 pacientes transformados a LAM 15 (55.5%) son hombres y 12 (44.5%) son mujeres. La mediana de tiempo hasta la evolución a LAM es de 33.1 meses en los hombres y 27 meses en las mujeres. De los pacientes que se transforman a LAM, el 26.3% de los hombres y el 38.7% de las mujeres lo hacen el primer año. Las diferencias no han alcanzado la significación estadística ($p=0.301$). En la siguiente tabla se resumen los resultados de transformación a LAM según las variables demográficas

Tabla 36. Características demográficas y transformación a LAM.

Transformación a LAM				
Características demográficas	N (%)	Mediana transformación LAM (meses)	Pacientes transformados a LAM (%)	p
Edad	27 (100)			0.652
<60 años	4 (14.8)	36.5	44.4 (4/9)	
≥60 años	23 (85.2)	29.4	29.1 (23/79)	
Sexo	27 (100)			0.301
Hombres	15 (55.5)	33.1	26.3 (15/57)	
Mujeres	12 (44.5)	27.0	38.7 (12/31)	

6.3.2. Características analíticas al diagnóstico

Supervivencia global

Cuando analizamos las características analíticas al diagnóstico, observamos que en supervivencia global únicamente se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la cifra de plaquetas ($p=0.007$). Como muestra la siguiente tabla, los pacientes con cifras de plaquetas $\geq 100 \times 10^9 /L$ presentan mejor supervivencia que aquellos con cifra inferiores a $100 \times 10^9 /L$ plaquetas (27.1 vs 7.5 meses respectivamente; $p=0.007$). Para el resto de parámetros hematológicos al diagnóstico, no se han encontrado diferencias significativas en supervivencia global.

Tabla 37. Características analíticas y supervivencia global.

Supervivencia global				
Características analíticas	N (%)	Mediana de supervivencia (meses)	Pacientes vivos en 1 año (%)	p
Hemoglobina	87 (98.8)			0.121
<10 gr/dL	63 (71.6)	7.3	25.4	
≥10 gr/dL	24 (27.3)	12.2	41.7	
CAN	85 (96.5)			0.919
<1.8 x 10 ⁹ /L	56 (63.6)	9.0	25.0	
≥1.8 x 10 ⁹ /L	29 (33.0)	8.5	37.9	
Plaquetas	87 (98.8)			0.007
<100 x 10 ⁹ /L	51 (58)	7.5	21.6	
≥100 x 10 ⁹ /L	36 (40.9)	27.1	41.7	
Citopenias	86 (97.7)			0.068
0-1	23 (26.7)	20.9	47.8	
2-3	63(73.3)	7.5	22.2	
Blastos MO	88 (100)			0.205 (1) vs (2) 0.046 (1)vs(3) 0.201 (2) vs (3) 0.628
<5% (1)	28 (31.8)	12.2	39.3	
5-10% (2)	24 (27.3)	6.8	16.7	
11-19% (3)	36 (40.9)	7.3	30.6	

CAN: Cifra absoluta de neutrófilos; MO: Médula ósea;

Transformación a LAM

La tabla muestra los resultados.

Tabla 38. Características analíticas y transformación a LAM.

Transformación a LAM				
Características analíticas	N (%)	Mediana transformación LAM (meses)	Pacientes transformados a LAM (%)	p
Hemoglobina	27 (100)			0.465
<10 gr/dL	15 (55.5)	34.6	23.8	
≥10 gr/dL	12 (44.5)	29.4	50.0	
CAN	27 (100)			0.812
<1.8 x 10 ⁹ /L	17 (62.9)	32.0	30.4	
≥1.8 x 10 ⁹ /L	10 (37.1)	33.1	34.5	
Plaquetas	27 (100)			0.129
<100 x 10 ⁹ /L	15 (55.5)	27.0	29.4	
≥100 x 10 ⁹ /L	12 (44.5)	36.5	33.3	
Citopenias	27 (100)			0.809
0-1	11 (40.7)	33.1	47.8	
2-3	16 (59.3)	32.0	25.4	
Blastos MO	27 (100)			0.168 (1)vs(2)0.094 (1)vs(3)0.075 (2)vs(3)0.921
<5% (1)	7 (25.9)	34.6	25	
5-10% (2)	6 (22.2)	12.1	25	
11-19% (3)	14 (51.9)	27.4	38.9	

CAN: Cifra absoluta de neutrófilos; MO: Médula ósea;

Para transformación a LAM, como vemos en la tabla, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros hematológicos evaluados.

11.3.3. Clasificación FAB y OMS

Supervivencia global

Los pacientes con AR y ARS según la FAB presentan una SG de 12.4 meses frente a los 7.3 meses de los pacientes con AREB (P=0.110). Respecto a la OMS 2001, los pacientes con AR o ARSA tienen una mediana de supervivencia de 36 meses; pacientes con CRDM o CRDM-SA de 12 meses; AREB-1, 6.8 meses y AREB-2, 7.3 meses. Se han encontrado diferencias significativas entre los grupos AR/ARSA y AREB-1 ($p=0.022$).

En la siguiente tabla se muestran los resultados de supervivencia global según la clasificación FAB y OMS 2001.

Tabla 39. Clasificación FAB/OMS 2001 y supervivencia global.

Supervivencia global				
Clasificación FAB y OMS	N (%)	Mediana de supervivencia (meses)	Pacientes vivos en 1 año (%)	p
FAB	88 (100)			
AR + ARS	27 (30.7)	12.2	44.4	
AREB	61 (69.3)	7.3	23.0	0.110
OMS*	84 (95.4)			0.312
AR + ARSA (1)	6 (7.6)	36	83.3	(1)vs(2) 0.210
CRDM+ CRDM-SA (2)	17 (21.7)	12.0	35.3	(1)vs(3) 0.022
AREB-1 (3)	24 (27.2)	6.8	16.7	(1)vs(4) 0.125
AREB-2 (4)	37 (41.3)	7.3	27.9	(2)vs(3) 0.280 (2)vs(4) 0.501 (3)vs(4) 0.815

AR: Anemia refractaria; ARS: Anemia refractaria con sideroblastos en anillo; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilínea; CRDM-SA: citopenia refractaria con displasia multilínea y sideroblastos en anillo. AREB: Anemia refractaria con exceso de blastos.

*OMS: no se ha podido determinar en todos los pacientes por falta de datos

Transformación a LAM

En cuanto a la transformación a LAM, de los pacientes que evolucionan a LAM con AR y ARS (7/27; 25.9%) según la FAB presentan una mediana de tiempo de

transformación a LAM de 34.6 meses frente a los 27 meses de los pacientes con AREB (20/7; 74.1%) ($p=0.063$).

Respecto a la OMS 2001, los pacientes con AR o ARSA (2/27; 7.5%) tienen mediana de tiempo de transformación a LAM de 79.9 meses; pacientes con CRDM o CRDM-SA (5/27; 18.5%) de 32 meses; AREB-1 (5/27; 18.5%), no se ha podido determinar (mediana de transformación no alcanzada) y AREB-2 (15/27; 55.5%), 27 meses. Se han encontrado diferencias significativas entre los grupos AR/ARSA y AREB-2 ($p=0.049$).

En la siguiente tabla se muestran los resultados de transformación a LAM según la clasificación FAB y OMS 2001.

Tabla 40. Clasificación FAB/OMS 2001 y transformación a LAM.

Transformación a LAM				
Clasificación FAB y OMS	N (%)	Mediana transformación LAM (meses)	Pacientes transformados a LAM (%)	p
FAB	27 (100)			0.063
AR + ARS	7 (25.9)	34.6	25.9	
AREB	20 (74.1)	27.0	32.8	
OMS*	27 (100)			0.232
AR + ARSA (1)	2 (7.5)	79.9	33.3	(1)vs(2) 0.051
CRDM+ CRDM-SA (2)	5 (18.5)	32.0	29.4	(1)vs(3) 0.141
AREB-1 (3)	5 (18.5)	---**	20.8	(1)vs(4) 0.049
AREB-2 (4)	15 (55.5)	27.0	40.5	(2)vs(3) 0.630 (2)vs(4) 0.575 (3)vs(4) 0.575

AR: Anemia refractaria; ARS: Anemia refractaria con sideroblastos en anillo; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilinea; CRDM-SA: citopenia refractaria con displasia multilinea y sideroblastos en anillo. AREB: Anemia refractaria con exceso de blastos. *OMS: no se ha podido determinar en todos los pacientes por falta de datos
**No alcanzada

6.3.4. Clasificación según el IPSS

Supervivencia global

Los pacientes IPSS de riesgo intermedio-1 presentan una SG de 36 meses frente a los 6.6 meses de los pacientes con riesgo Intermedio-2 y los 6.2 meses de los de alto riesgo. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0.025$).

En la siguiente tabla se muestran los resultados de supervivencia global según el riesgo IPSS.

Tabla 41. Riesgo IPSS y supervivencia global.

Supervivencia global				
Grupo de riesgo según IPSS	N (%)	Mediana de supervivencia (meses)	Pacientes vivos en 1 año (%)	p
	86 (97.7)			0.025
Intermedio-1 (1)	19 (21.6)	36	62.2	(1) vs (2) 0.007
Intermedio-2 (2)	35 (39.8)	6.6	17.1	(1) vs (3) 0.007
Alto (3)	32 (36.4)	6.2	25.0	(2) vs (3) 0.955

Transformación a LAM

En cuanto a la transformación a LAM, los pacientes que evolucionan a LAM con IPSS de riesgo Intermedio-1 (6/27; 22.2%) presentan una mediana de tiempo hasta la transformación a LAM de 79.9 meses, los de riesgo Intermedio-2 (8/27; 29.6%) 29.4 meses y los de alto riesgo (13/27; 48.2%) 10 meses siendo las diferencias estadísticamente significativas.

En la siguiente tabla se muestran los resultados de transformación a LAM en función de los grupos de riesgo IPSS.

Tabla 42. Riesgo IPSS y transformación a LAM.

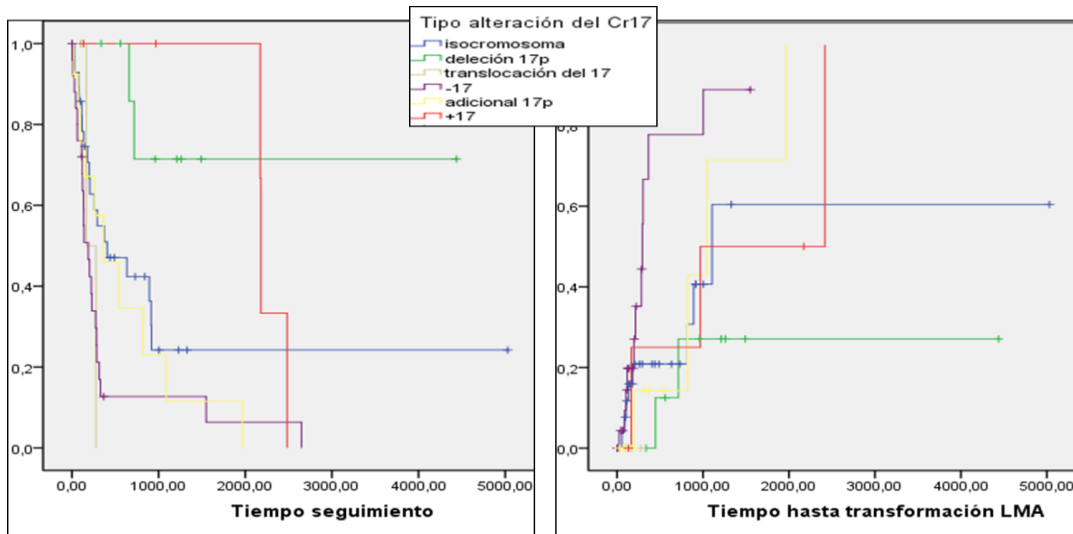
Transformación a LAM				
Grupo de riesgo según IPSS	N (%)	Mediana transformación LAM (meses)	Pacientes transformados a LAM (%)	p
	27 (100)			0.050
Intermedio-1 (1)	6 (22.2)	79.9	31.6	(1) vs (2) 0.090
Intermedio-2 (2)	8 (29.6)	29.4	22.9	(1) vs (3) 0.008
Alto (3)	13 (48.2)	10.0	40.6	(2) vs (3) 0.576

6.3.5. Tipo de alteración del cromosoma 17

En el análisis inicial de 98 pacientes, como hemos comentado, encontramos 10 pacientes con del(17p) detectados por citogenética convencional.

Al realizar el análisis de supervivencia observamos que estos 10 pacientes presentaban un pronóstico similar a las alteraciones de buen pronóstico del IPSS (ver figura siguiente).

Figura 21. Pronóstico en función del tipo de alteración



Por este motivo, se decidió realizar FISH de 17p en los 10 casos con del(17p) y dicha delección no fue confirmada en ningún caso. Estos pacientes, por tanto, han sido excluidos del estudio.

El análisis posterior, como hemos comentado, se ha realizado con 88 pacientes. Cuando analizamos el tipo de alteración del cromosoma 17, observamos que los casos con monosomía 17 (aislada, sin otras alteraciones adicionales) presentan peor pronóstico en términos de supervivencia global y transformación a LAM que los pacientes con i(17q) (mediana de SG de 6 vs 13 meses; $p=0.011$; mediana de transformación a LAM: 10 vs 37 meses; $p=0.035$ respectivamente).

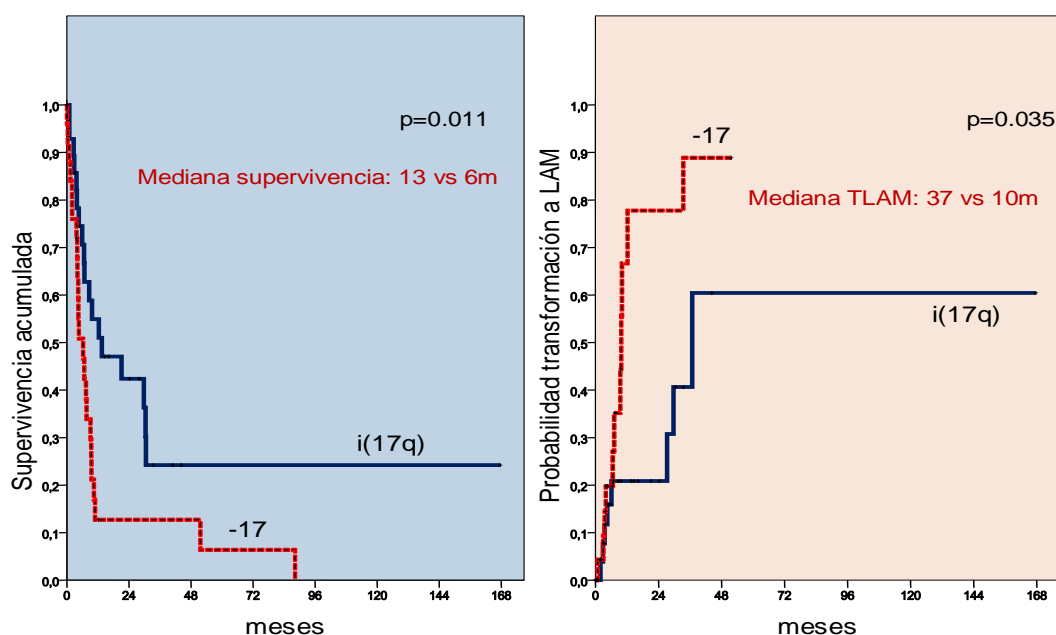
El i(17q) de forma aislada lo encontramos en 15 de los 29 pacientes con i(17q). La mediana de SG cuando se presenta de forma aislada es de 29.8 meses y el 13.3% de estos pacientes se transformaron a LAM.

Al analizar la pérdida o no de 17p, no se han encontrado diferencias significativas ni en SG ($p=0.233$) ni en transformación a LAM ($p=0.291$).

Los detalles se desglosan a continuación.

En la siguiente figura se muestra la comparación pronóstica para SG y transformación a LAM entre el i(17q) y la monosomía 17.

Figura 22. SG y transformación LAM según el tipo de alteración



Como se describe más adelante, al analizar los tipos de alteraciones del cromosoma 17 en función del número de alteraciones que las acompañan, observamos que el *i(17q)* no confiere peor pronóstico a los pacientes con cariotipo complejo a diferencia de lo que se observa con la monosomía. Los pacientes con cariotipo complejo y monosomía 17 tienen peor pronóstico que aquellos con cariotipo complejo sin monosomía 17 ($p=0.038$).

Supervivencia global

En función del tipo de alteración del cromosoma 17, observamos que los pacientes con *i(17q)* presentan una SG de 13.4 meses frente a los 6.2 meses de los pacientes con monosomía 17 y los 12 meses de los pacientes con *add(17p)*. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0.018$). En el primer año tras el diagnóstico siguen vivos el 48.3% de los pacientes con *i(17q)*, el 11.5% de los que tienen monosomía 17 y el 30.8% de los pacientes con *add(17p)*. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en SG entre los pacientes con *i(17q)* y la monosomía 17 ($p=0.011$).

En la siguiente tabla se muestran los resultados de supervivencia global según el tipo de alteración del cr17.

Tabla 43. Tipo de alteración de cr17 y supervivencia global.

Supervivencia global				
Tipo de alteración de cr17	N (%)	Mediana de supervivencia (meses)	Pacientes vivos en 1 año (%)	p
	76 (86.3)			0.018
i(17q) (1)	29 (33.0)	13.4	48.3	(1) vs (2) 0.011
-17 (2)	26 (29.5)	6.2	11.5	(1) vs (3) 0.451
add(17p) (3)	13 (14.8)	12.0	30.8	(2) vs (3) 0.206

La siguiente tabla muestra los resultados en SG en función de la pérdida de 17p.

Tabla 44. Pérdida de 17p y supervivencia global.

Supervivencia global				
Pérdida de 17p	N (%)	Mediana de supervivencia (meses)	Pacientes vivos en 1 año (%)	p
	88 (100)			0.233
Sí	72 (81.8)	8.1	39.2	
No	16(18.2)	9.7	31.3	

Al analizar el pronóstico de los tipos de alteraciones del cr 17 en función del número de alteraciones que las acompañan, observamos que el i(17q) no confiere peor pronóstico a los pacientes con cariotipo complejo. Los pacientes con i(17q) en el contexto de un cariotipo complejo (n=10) tienen una mediana de SG de 3.7 meses vs 6.7 meses de aquellos pacientes con cariotipo complejo sin i(17q) (n=62); p=0.482.

De los 62 pacientes con alteraciones del cr17 y cariotipo complejo, aquellos con monosomía 17 (n=29) (26 pacientes con cariotipo complejo y monosomía 17 y 3 pacientes con cariotipo complejo y monosomía 17 pero con otras alteraciones de cr17 asociadas) tienen una mediana de SG de 4.5 meses y los pacientes sin monosomía 17 y cariotipo complejo (n=33) tienen una mediana de supervivencia de 8.7 meses (p=0.038).

Transformación a LAM

Cuando analizamos la transformación a LAM, los pacientes que evolucionan a LAM con i(17q) (8/27; 29.6%) presentan una mediana de tiempo hasta la transformación a LAM de 79.9 meses, los de riesgo Intermedio-2 (8/27; 29.6%) transformación de 36.8 meses, los pacientes con monosomía 17 (11/27; 40.7%) de 9.8 meses y los

pacientes con add(17p) (4/27; 14.8%) 34.9 meses. Estas diferencias no alcanzan la significación estadística de forma global ($p=0.125$) pero si se han encontrado diferencias significativas entre el i(17q) y la monosomía ($p=0.035$).

En la siguiente tabla se muestran los resultados de transformación a LAM en función del tipo de alteración del cr17.

Tabla 45. Tipo de alteración de cr17 y transformación LAM.

Transformación a LAM				
Tipo de alteración de cr17	N (%)	Mediana transformación LAM (meses)	Pacientes transformados a LAM (%)	p
i(17q) (1)	8 (29.6)	36.8	27.6	0.125 (1) vs (2) 0.035 (1) vs (3) 0.852 (2) vs (3) 0.056
-17 (2)	11 (40.7)	9.8	42.3	
add(17p) (3)	4 (14.8)	34.9	30.8	

La siguiente tabla muestra los resultados en SG en función de la pérdida de 17p.

Tabla 46. Pérdida de 17p y transformación a LAM.

Transformación a LAM				
Pérdida de 17p	N (%)	Mediana transformación LAM (meses)	Pacientes transformados a LAM (%)	p
Sí	23 (85.2)	29.4	31.9	0.291
No	4(14.8)	79.9	25	

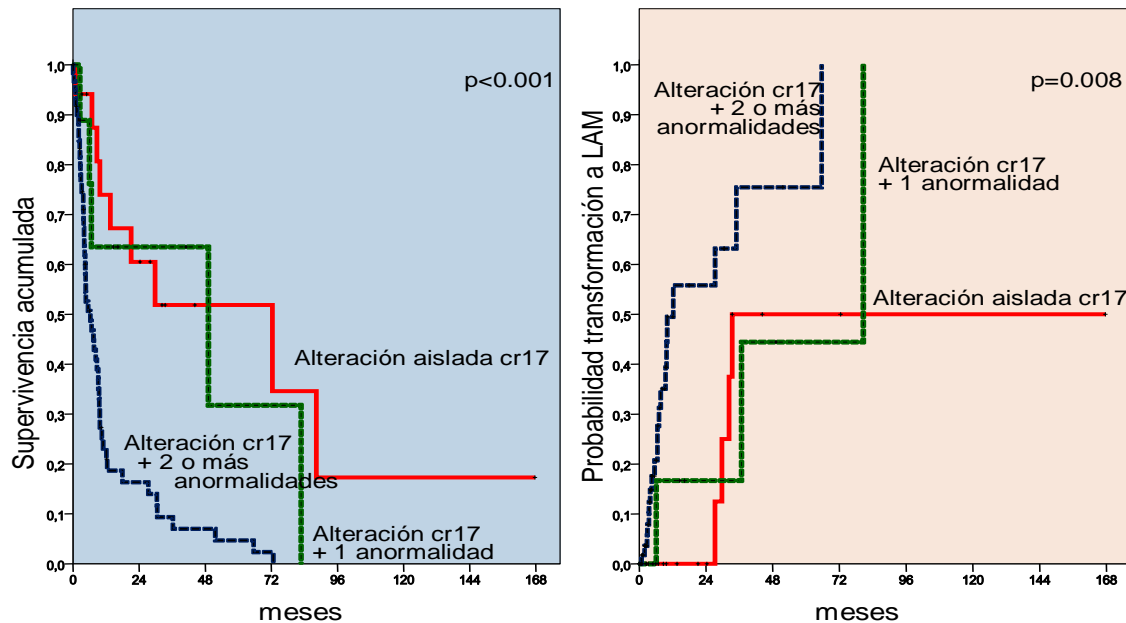
6.3.6. Complejidad del cariotipo

En relación a la complejidad del cariotipo, podemos diferenciar dos grupos pronósticos para la supervivencia global y transformación a LAM:

- Pacientes con alteración aislada o con otra anomalía citogenética adicional.
- Pacientes con dos o más alteraciones citogenéticas asociadas a la del cr17 (cariotipo complejo).

En la siguiente figura se muestra la comparación pronóstica para SG y transformación a LAM en función del número de alteraciones adicionales a la de cr17.

Figura 23. SG y transformación LAM según la complejidad del cariotipo



Posteriormente y como se explica más adelante, se han analizado el número de alteraciones cromosómicas ya que el R-IPSS confiere distinto pronóstico a presentar 3 alteraciones o 4 ó más alteraciones cromosómicas. Se observa que la monosomía 17, como hemos comentado en el apartado anterior, confiere peor pronóstico al cariotipo complejo pero no presenta mayor número de alteraciones cromosómicas que el resto de pacientes con cariotipo complejo sin monosomía.

Supervivencia global

Según el número de alteraciones cromosómicas observamos que los pacientes con alteración de cr17 aislada presentan una SG de 71.8 meses frente a los 48.7 meses de los pacientes con alteración de cr17 más una adicional y los 5.4 meses de los pacientes con cariotipo complejo. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

En el primer año tras el diagnóstico siguen vivos el 61.1% de los pacientes con alteraciones de cr17 aisladas, el 55.6% de los pacientes con una alteración adicional a la del cr17 y el 16.4% de los pacientes con cariotipo complejo.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia global entre los pacientes con alteraciones del cr17 aisladas y aquellos con una anomalía adicional (72 vs 49 meses respectivamente; $p=0.808$). En cambio, los pacientes con dos o más alteraciones adicionales a la del cr17 presentan una menor supervivencia (mediana de supervivencia de 5 meses) que los otros dos grupos ($p<0.001$ y $p=0.004$).

En la siguiente tabla se muestran los resultados de supervivencia global en función de la complejidad del cariotipo.

Tabla 47. Complejidad del cariotipo y supervivencia global.

Supervivencia global				
Complejidad del cariotipo	N (%)	Mediana de supervivencia (meses)	Pacientes vivos en 1 año (%)	p
Cr17 aislado chr17 (1)	88 (100)			<0.001
Cr17 + 1 alteración (2)	18 (20.4)	71.8	61.1	(1) vs (2) 0.808
Cr17 + ≥ 2 alteraciones (3)	8 (9.0)	48.7	55.6	(1) vs (3) <0.001
	62 (70.5)	5.4	16.4	(2) vs (3) 0.004

Transformación a LAM

Al analizar la transformación a LAM, en los pacientes que evolucionan a LAM con una alteración aislada de cromosoma 17 (4/27; 14.8%) no se ha alcanzado la mediana de tiempo hasta la transformación a LAM. Los que tienen una alteración adicional a la del 17 (3/27; 11.1%) presentan una mediana de tiempo hasta la transformación a LAM de 79.9 frente a los 12.1 meses de los pacientes con cariotipo complejo (20/27; 74.1%).

Se ha alcanzado la significación estadística ($p=0.008$). En las comparaciones por grupos se han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con alteración aislada y cariotipo complejo. El grupo con una sola anomalía adicional tiene claramente menor riesgo que aquellos pacientes con cariotipo complejo (mediana de tiempo hasta la transformación a LAM de 80 vs 12.1 meses; $p=0.007$). Los pacientes con alteración aislada del cr17 se comportan de forma similar en cuanto a transformación a LAM que los que tienen una alteración adicional ($p=0.739$).

En la siguiente tabla se muestran los resultados de transformación a LAM en función de los grupos de riesgo IPSS.

Tabla 48. Complejidad del cariotipo y transformación a LAM.

Transformación a LAM				
Complejidad del cariotipo	N (%)	Mediana transf. a LAM (meses)	Pacientes transf. a LAM (%)	p
Cr17 aislado chr17 (1)	27 (100)	---	22.2	0.008
Cr17 + 1 alteración (2)	4 (14.8)	---	37.5	(1) vs (2) 0.739
Cr17 + ≥2 alteraciones (3)	3 (11.1)	79.9	32.3	(1) vs (3) 0.007
	20 (74.1)	12.1		(2) vs (3) 0.068

^Mediana no alcanzada

Alteraciones asociadas.

Hemos estudiado el número de alteraciones acompañantes en caso de cariotipos complejos y alteraciones de cromosoma 17. En los 62 pacientes con cariotipo complejo y alteraciones del cr17, la mediana de número de alteraciones es de 8 con un rango de 13 (3-16). Los 29 pacientes con cariotipo complejo y monosomía 17 tienen una media de 8 alteraciones con un rango de 11 (3-14). Los 33 pacientes con cariotipo complejo sin monosomía 17 tienen una media de 8 alteraciones con un rango de 13 (3-6) ($p=0.537$).

De esta forma, hemos dividido a los pacientes con cariotipo complejo en 2 grupos tal y como define el IPSS-R: 3 alteraciones (alto riesgo) vs 4 o más alteraciones (muy alto riesgo). La proporción de pacientes con cariotipo complejo con solo 3 alteraciones y monosomía 17 es de 10.3% (3/29) y sin monosomía 17 es del 9.1% (3/33).

6.3.7. Análisis multivariante

En el análisis multivariante hemos analizado el impacto pronóstico en cuanto a SG y transformación a LAM utilizando modelos de regresión de cox para eventos temporales. El cariotipo complejo, la monosomía 17 en contexto de cariotipo complejo y el i(17q) han sido consideradas como variables independientes (covariantes). Los resultados muestran que el cariotipo complejo y la monosomía 17 (como cariotipo complejo) son factores pronósticos independientes para supervivencia con una Hazard ratio (HR) de 4.52 (IC95%: 2.20-9.34; $p<0.001$) y 1.98 (IC95%: 1.10-3.59; $p=0.023$) respectivamente.

Para transformación a LAM, solo el cariotipo complejo ha resultado como factor pronóstico independiente con una HR de 4.59 (IC95%: 1.58-10.43; $p=0.004$).

Tabla 49. Factores pronósticos para SG y transformación a LAM (meses).

	Supervivencia global			
	N (%)	Mediana superviv.	Superviv. 1 año (%)	p
Edad	88 (100)			0.053
<60 años	9 (10.2)	12.2	44.4	
≥60 años	79 (89.8)	8.1	27.8	
Sexo	88 (100)			0.474
Hombre	57 (64.8)	9.1	28.1	
Mujer	31 (35.2)	6.2	32.3	
Hemoglobina	87 (98.8)			0.121
<10 gr/dL	63 (71.6)	7.3	25.4	
≥10 gr/dL	24 (27.3)	12.2	41.7	
CAN	85 (96.5)			0.919
<1.8 x 10 ⁹ por litro	56 (63.6)	9.0	25.0	
≥1.8 x 10 ⁹ por litro	29 (33.0)	8.5	37.9	
Plaquetas	87 (98.8)			0.007
<100 x 10 ⁹ por litro	51 (58)	7.5	21.6	
≥100 x 10 ⁹ por litro	36 (40.9)	27.1	41.7	
Citopenias	86 (97.7)			0.068
0-1	23 (26.7)	20.9	47.8	
2-3	63(73.3)	7.5	22.2	
Blastos en MO	88 (100)			0.205
<5% (1)	28 (31.8)	12.2	39.3	(1) vs (2) 0.046
5-10% (2)	24 (27.3)	6.8	16.7	(1)vs(3) 0.201
11-19% (3)	36 (40.9)	7.3	30.6	(2) vs (3) 0.628
FAB	88 (100)			0.110
AR+ARSA	27 (30.7)	12.2	44.4	
AREB	61 (69.3)	7.3	23.0	
WHO	84 (95.4)			0.312
AR+ARSA(1)	6 (7.6)	36	83.3	(1)vs(2) 0.210
CRDM+CRDM-SA (2)	17 (21.7)	12.0	35.3	(1)vs(3) 0.022
AREB-1 (3)	24 (27.2)	6.8	16.7	(1)vs(4) 0.125
AREB-2 (4)	37 (41.3)	7.3	27.9	(2)vs(3) 0.280
				(2)vs(4) 0.501
				(3)vs(4) 0.815
IPSS	86 (97.7)			0.025
Intermedio-1 (1)	19 (21.6)	36	62.2	(1) vs (2) 0.007
Intermedio -2 (2)	35 (39.8)	6.6	17.1	(1) vs (3) 0.007
Alto (3)	32 (36.4)	6.2	25.0	(2) vs (3) 0.955
Complejidad del cariotipo	88 (100)			<0.001
Alteración aislada cr17 (1)	18 (20.4)	71.8	61.1	(1) vs (2) 0.808
Alt cr17 + 1 anomalía (2)	8 (9.0)	48.7	55.6	(1) vs (3) <0.001
Alt cr17 + ≥2 anomalía (3)	62 (70.5)	5.4	16.4	(2) vs (3) 0.004
Tipo de alt de cr17	76 (86.3)			0.018
i(17q) (1)	29 (33.0)	13.4	48.3	(1) vs (2) 0.011
-17 (2)	26 (29.5)	6.2	11.5	(1) vs (3) 0.451
add(17p) (3)	13 (14.8)	12.0	30.8	(2) vs (3) 0.206
Pérdida de 17p	88 (100)			0.233
Si	72 (81.8)	8.1	39.2	
No	16(18.2)	9.7	31.3	

Transformación a LAM				
	N (%)	Mediana transf. LAM	Pacientes transf. LAM (%)	p
Edad	27 (30.6)			0.652
<60 años	4 (14.8)	36.5	44.4	
≥60 años	23 (85.2)	29.4	29.1	
Sexo	27 (100)			0.301
Hombre	15 (55.5)	33.1	26.3	
Mujer	12 (44.5)	27.0	38.7	
Hemoglobina	27 (100)			0.465
<10 gr/dL	15 (55.5)	34.6	23.8	
≥10 gr/dL	12 (44.5)	29.4	50.0	
CAN	27 (100)			0.812
<1.8 x 10 ⁹ por litro	17 (62.9)	32.0	30.4	
≥1.8 x 10 ⁹ por litro	10 (37.1)	33.1	34.5	
Plaquetas	27 (100)			0.129
<100 x 10 ⁹ por litro	15 (55.5)	27.0	29.4	
≥100 x 10 ⁹ por litro	12 (44.5)	36.5	33.3	
Citopenias	27 (100)			0.809
0-1	11 (40.7)	33.1	47.8	
2-3	16 (59.3)	32.0	25.4	
Blastos en MO	27 (100)			0.168
<5% (1)	7 (25.9)	34.6	25	(1)vs(2)0.094
5-10% (2)	6 (22.2)	12.1	25	(1)vs(3)0.075
11-19% (3)	14 (51.9)	27.4	38.9	(2)vs(3)0.921
FAB	27 (100)			0.063
AR+ARSA	7 (25.9)	34.6	25.9	
AREB	20 (74.1)	27.0	32.8	
WHO	27 (100)			0.232
AR+ARSA(1)	2 (7.5)	79.9	33.3	(1)vs(2) 0.051
CRDM+CRDM-SA (2)	5 (18.5)	32.0	29.4	(1)vs(3) 0.141
AREB-1 (3)	5 (18.5)	---	20.8	(1)vs(4) 0.049
AREB-2 (4)	15 (55.5)	27.0	40.5	(2)vs(3) 0.630 (2)vs(4) 0.575 (3)vs(4) 0.575
IPSS	27 (100)			0.050
Intermedio-1 (1)	6 (22.2)	79.9	31.6	(1) vs (2) 0.090
Intermedio -2 (2)	8 (29.6)	29.4	22.9	(1) vs (3) 0.008
Alto (3)	13 (48.2)	10.0	40.6	(2) vs (3) 0.576
Complejidad del cariotipo	27 (100)			0.008
Alteración aislada cr17 (1)	4 (14.8)	---	22.2	(1) vs (2) 0.739
Alt cr17 + 1 anomalía (2)	3 (11.1)	79.9	37.5	(1) vs (3) 0.007
Alt cr17 + ≥2 anomalía (3)	20 (74.1)	12.1	32.3	(2) vs (3) 0.068
Tipo de alt de cr17	27 (100)			0.125
i(17q) (1)	8 (29.6)	36.8	27.6	(1) vs (2) 0.035
-17 (2)	11 (40.7)	9.8	42.3	(1) vs (3) 0.852
add(17p) (3)	4 (14.8)	34.9	30.8	(2) vs (3) 0.056
Pérdida de 17p	27 (100)			0.291
Si	23 (85.2)	29.4	31.9	
No	4 (14.8)	79.9	25	

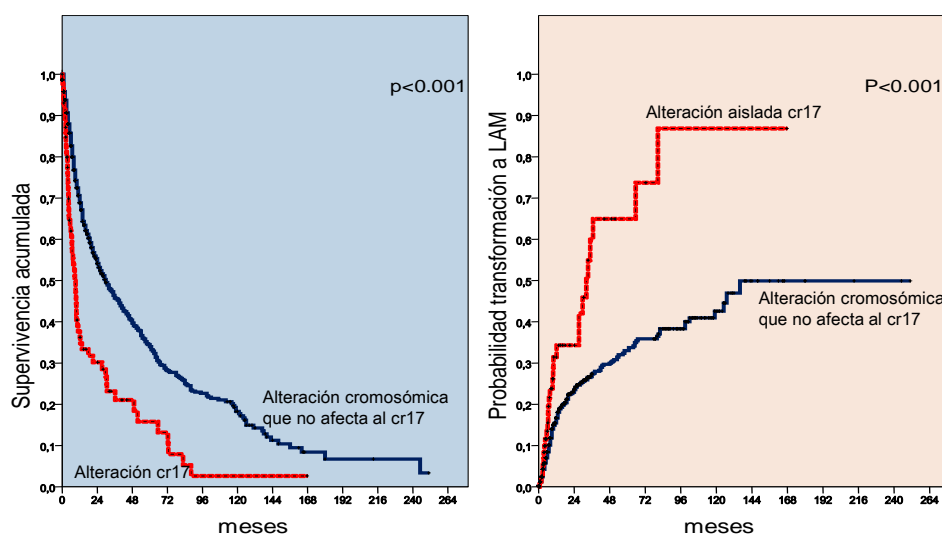
*Mediana no alcanzada

6.4. Comparación de supervivencia global y transformación a LAM entre pacientes con alteraciones del cromosoma 17 y pacientes con cariotipo anómalo sin cromosoma 17 implicado

Se han comparado los datos de SG y transformación a LAM de los 88 pacientes con alteraciones del cromosoma 17 con 1070 pacientes del RESMD con alteraciones cromosómicas donde el cromosoma 17 no está implicado.

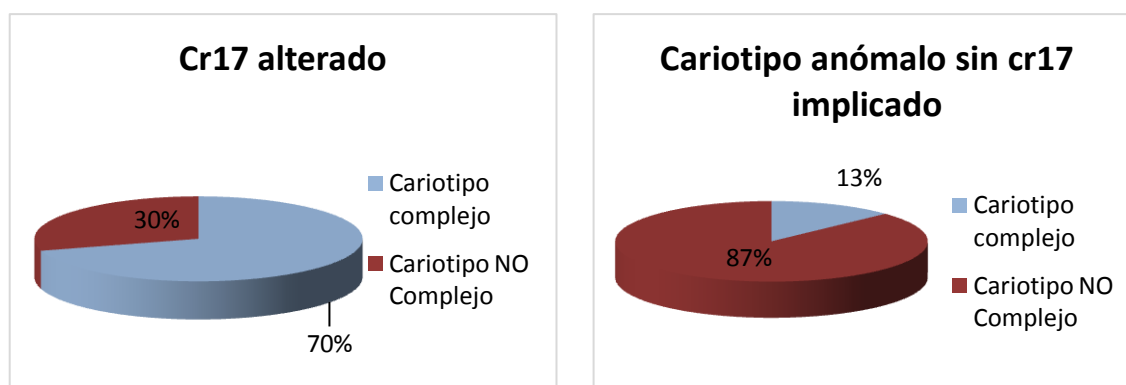
Al comparar los dos grupos observamos que los pacientes con alteraciones del cromosoma 17 tienen peor pronóstico en términos de SG y transformación a LAM que el grupo sin cromosoma 17 implicado (SG: 8.7 vs 30.0 meses respectivamente ($p < 0.001$); transformación a LAM: 31% vs 22% respectivamente). En la figura siguiente se muestran las curvas de supervivencia y transformación a LAM de ambos grupos.

Figura 24. SG y transformación LAM. Cr17 vs cariotipo alterado sin cr17 implicado.



Tras este análisis inicial observamos que estos resultados podrían explicarse porque los dos grupos eran muy heterogéneos: en el grupo de alteraciones del cromosoma 17 hay un 70.4% de pacientes con cariotipo complejo y, en cambio, en el otro grupo sólo el 13% son cariotipos complejos.

Figura 25. Complejidad del cariotipo. Cr 17 vs no cr17 implicado.



Además, entre los 1346 pacientes sin alteraciones del cromosoma 17 encontramos pacientes con LMMC y AREB-t ya que habían sido clasificados por criterios FAB y OMS.

Por este motivo, se eliminaron del grupo de pacientes sin alteraciones del cromosoma 17 aquellos diagnosticados por FAB de LMMC y AREB-t y se utilizó únicamente la clasificación OMS (n=1070), igual que en el grupo de cromosoma 17 alterado (n=88), para su inclusión en el estudio y posterior análisis.

Por tanto, en el análisis final se han comparado los grupos (todos ellos SMD *de novo* con criterios diagnósticos OMS; excluidos por tanto, LMMC y AREB-t):

- Alteraciones de cr17 (n=88)
- Citogenética anómala sin alteraciones del cr17 (n=1070)

6.4.1. Complejidad del cariotipo

Hemos comparado pacientes con alteraciones aisladas de cr17 (n=18) con pacientes con alteraciones aisladas que no son cr17 (n=767). Observamos que la mediana de SG es de 71.8 vs 54.8 meses respectivamente; p=0.671.

Tabla 50. Alteraciones aisladas y SG. Cr17 vs no cr17 implicado.

Supervivencia global			
Alteraciones aisladas	N (%)	Mediana de supervivencia (meses)	p
Cromosoma 17	18 (20.4)	71.8	p=0.671
Sin alteración de cr17	767 (71.6)	54.8	

Al comparar pacientes con cariotipo complejo y alteraciones de cr17 (n=62) con pacientes con cariotipo complejo sin implicación de cr17 (n=175) observamos que la SG es de 5.4 vs 8.7 meses respectivamente; p=0.017.

Tabla 51. Cariotipo complejo y SG. Cr17 vs no cr17 implicado.

Supervivencia global			
Cariotipo complejo	N (%)	Mediana de supervivencia (meses)	p
Cromosoma 17	62 (70.4)	5.4	p=0.017
Sin alteración de cr17	767 (16.3)	8.7	

Cuando analizamos al i(17q), como hemos comentado más arriba, vemos que éste no confiere peor pronóstico cuando se asocia a un cariotipo complejo. Cuando comparamos pacientes con i(17q) asociado a cariotipo complejo (n=10) con pacientes con cariotipo complejo sin cromosoma 17 implicado (n=175) no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG (mediana de supervivencia: 3.7 vs 8.7 meses; p=0.111).

Tabla 52. Cariotipo complejo con i(17q) vs complejo sin cr17 implicado. SG.

Supervivencia global			
Cariotipo complejo	N (%)	Mediana de supervivencia (meses)	p
i(17q)	10 (11.3)	3.7	p=0.111
Sin alteración de cr17	175 (16.3)	8.7	

Como la monosomía 17 está asociada en la mayoría de ocasiones a un cariotipo complejo, hemos comparado a estos pacientes con monosomía 17 y cariotipo complejo (n=29) (26 pacientes con cariotipo complejo y monosomía 17 y 3

pacientes con cariotipo complejo y monosomía 17 pero con otras alteraciones de cr17 asociadas) con pacientes de la serie global con cariotipo complejo sin cromosoma 17 implicado (n=175). El resultado es una mediana de supervivencia de 4.5 y 8.7 meses respectivamente; $p=0.001$. Por tanto, los pacientes con cariotipo complejo, si tienen una monosomía 17, presentarán peor pronóstico.

Tabla 53. Cariotipo complejo con monosomía 17 vs complejo sin cr17 implicado. SG.

Supervivencia global			
Cariotipo complejo	N (%)	Mediana de supervivencia (meses)	p
Monosomía 17	29 (32.9)	4.5	$p=0.001$
Sin alteración de cr17	175 (16.3)	8.7	

Alteraciones asociadas.

Este peor pronóstico podríamos pensar que se podría justificar porque los dos grupos presenten un número de alteraciones totales diferente.

Por este motivo se ha estudiado el número de alteraciones de los cariotipos complejos en los dos grupos (con y sin cr17 implicado)

El grupo con cariotipo complejo sin anomalías de cr17 presenta una mediana de 4 alteraciones con un rango de 15 (3-18). Este número es significativamente inferior a la media de alteraciones del grupo de cariotipo complejo y alteraciones de cr17 (mediana de 8 alteraciones con rango de 13 (3-16)).

Posteriormente estratificamos los cariotipos complejos en dos grupos siguiendo el modelo del IPSS-R: 3 alteraciones vs 4 o más alteraciones. Hemos observado que la proporción de pacientes con 3 alteraciones sin implicación de cromosoma 17 es del 32.0% (56/175). Esta proporción es significativamente superior que el 9.7% (6/62) que es el porcentaje de pacientes con 3 alteraciones y cr17 implicado ($p<0.001$).

Por este motivo, el peor pronóstico que hemos encontrado en los pacientes con alteraciones de cr17 podría explicarse por un cariotipo complejo con mayor número de alteraciones.

6.4.2. Análisis multivariante

Con estos resultados, se ha realizado un análisis multivariante para la SG.

En el modelo se ha considerado la SG (en meses) en pacientes con cariotipo complejo comparando el pronóstico según el número de alteraciones citogenéticas y el tipo de alteración (pacientes con monosomía 17, pacientes con otra alteración del cr17 distinta a la monosomía y pacientes sin alteraciones de cr17).

Los resultados de este análisis muestran que el incremento del número de alteraciones citogenéticas se asocia con un peor pronóstico y, también de forma independiente, los pacientes con monosomía 17 tienen peor pronóstico.

6.5. Resultados estudio FISH 17p

Se han recogido datos clínicos y citogenéticos de 531 pacientes con SMD *de novo* diagnosticados entre 1981 y 2011 de 18 hospitales pertenecientes al Grupo Español de Citogenética Clínica (GCECGH).

Los pacientes se han clasificado según criterios de la clasificación FAB (n=527) (Tabla 45) y/o OMS de 2008 (n=423) (Tabla 46).

Tabla 54. Clasificación FAB de los pacientes del estudio FISH 17p (TP53)

FAB (n=527)	
AR	122
ARSA	155
LMMC	0
AREB	124
AREB-t	1
Inclasificable	125

Tabla 55. Clasificación OMS de los pacientes del estudio FISH 17p

WHO 2008 (n=423)	
AR	17
ARSA	64
CRDU	7
CRDM	126
CRDM-SA	17
AREB-1	68
AREB-2	43
SMD/SMPC LMMC	3
SMD/SMPC no LMMC	2
Síndrome 5q-	33
Inclasificable	43

Se han estudiado 531 casos. Los pacientes sin evidencia de i(17q), -17, del17p ni add(17p) por citogenética convencional se han dividido en 6 subgrupos. La siguiente tabla muestra los resultados de FISH del grupo.

Tabla 56: Resultados de Citogenética y FISH de 17p13.1 del grupo de pacientes sin evidencia de i(17q), -17, del17p ni add(17p) por citogenética convencional

Citogenética convencional	Casos	17p- , n (%)
N20	220	2 (0.90)
N10-19	27	0
N1-9	20	0
NC	58	0
A17	6	3 (50)
ASIN17	170	8 (4.70)
Total casos	501	13 (2.59)

Resultados de Citogenética y FISH de 17p13.1 grupo sin evidencia de pérdida de 17p por CC

N20: 20 metafases normales; N10-19: entre 10 y 19 metafases normales; N1-9: entre 1 y 9 metafases normales; ASIN17: cariotipo alterado sin cromosoma 17 afecto; A17: cariotipo alterado con cromosoma 17 implicado pero con una alteración distinta al i(17q), monosomía 17, del17p o add(17q); NC: no concluyente (sin crecimiento/sin división o citogenética no informativa); C17: grupo control con i(17q), -17, del17p o add(17q).

Observamos que mediante técnicas de FISH se han detectado 13 casos (2.59%) de pacientes con -17 o alteraciones de 17p que no habían sido detectadas por citogenética convencional. El 50% de los pacientes con cariotipo alterado por CC

con cromosoma 17 implicado pero con una alteración distinta al i(17q), monosomía 17, del(17p) o add(17p) presentan por FISH la delección de 17p. En pacientes que por CC presentan cariotipo alterado pero sin el cromosoma 17 implicado, la pérdida de 17p se detecta en un 4.7% de los casos. En el grupo de pacientes con cariotipo normal por citogenética convencional, la pérdida de 17p se detecta en un 0.9% de los casos.

La siguiente tabla muestra las características de los pacientes en los que se ha detectado la pérdida de 17p únicamente por FISH.

Tabla 57: Pacientes con pérdida de 17p solo por FISH

(n=13) Caso	Código CC	FAB	OMS	Cariotipo	% de núcleos aberrantes (FISH)
114	ASIN17	AR	Síndrome 5q-	46,XY[27]/46,XY,del 5q31[2]; FISH 5: 95/120	79.16
115	ASIN17	No clasificado	CRDM	47XY,der[3](3pter-3q11),del5(5q12- 5qter)+mar; FISH 5q (110/120)	91.66
169	N20	No clasificado	CRDM	46,XY[20]	25
185	ASIN17	AREB	AREB II	43,XX,add(1)(q34),del(4)(q22),-10,- 13,-15[5]/iden-11,+mar[5]/46xy[10]	30
255	ASIN17	AR	Síndrome 5q-	46,XX,del(5)(q13q33)[11]/46,XX[9]	33
256	N20	AR	CRDM	46,XY[20]	27
299	ASIN17	No clasificado	No clasificado	46,XY,add(6p)[?]/46,XY[12].nuc ish(TP53x1)[12/100]	12
301	ASIN17	No clasificado	No Clasificado	46,XX,der(5)t(5;14;13)(q14;q24;q21),t(12;13)(q23,q21)[8]/46,XX[10].nuc ish(TP53x1)[12/100]	12
302	A17	ARSA	CRDM	46,XY,del(5)(q31),der(16;17)(q23;q21) [8]/45,XY,der(2;5)(p?;q12),der(16;17)(q23;q21),-20[8].nuc ish(TP53x1)[70/100]	70
331	A17	AREB	AREB I	43,X,-Y,del(4q),-5,- 7,t(12;?)(q22;?),t(17;?)(p11;?).nuc ish(TP53x1)[30/100]	30
334	ASIN17	No clasificado	AREB II	45,X,t(X;1;20)(q21;p22;?),del(5q),add(7p),r(20),-(var)[15].nuc ish(TP53x1)[25/100]	25
342	ASIN17	ARSA	CRDM	45,XY,-7[7]/46,XY[12]	
436	A17	AR	No Clasificado	45,XY,-16,t(17;20)(q11;q11)[**] 47,XY,sl,+del(8)(p11),+13[**] 47,XY,sdl1,-18,+19[**]	59.5

Características de los pacientes con pérdida de 17p solo por FISH

La siguiente tabla muestra los resultados mediante FISH del grupo con i(17q), -17, del17p o add(17p) (C17) por CC.

Tabla 58: Resultados de Citogenética y FISH de 17p13.1 del grupo con i(17q), -17, del17p o add(17p) (C17) por CC.

Grupo C17	n=30	%
FISH positivo	25	83.33
FISH negativo	5	16.66

De los 30 casos control con i (17q), -17, del17p o add(17p) (C17) por citogenética convencional, la pérdida de 17p13.1 se ha confirmado por FISH en 25 casos (83.66%). En 5 casos (16,66%) no se ha confirmado la pérdida de 17p detectada por citogenética convencional: un paciente con del(17p), 2 monosomías, 1 add(17p) y 1 paciente con i(17q) detectados por CC.

La siguiente Tabla muestra las características de los pacientes del grupo control.

Tabla 59. Características del grupo control del estudio FISH 17p

Caso n=30	FAB	OMS	Cariotipo por citogenética convencional	% CG	FISH	FISH %
121	AREB	AREB 2	45,XY,-7,der(5),t(5;?)(q31;?),t(9;17)(p13;p11)[2]/46,XY,t(9;17)(p13;p11)[1]/46,XY[1]	75	+	80.00
137	NC	AREB 1	46,XY,i(17)(q10)[7]	100	+	Del 17p
138	NC	CRDM	45,XY,del(7q),-14,-17,+marc[8]/46,XY[3]	72.72	+	Monosomia
142	NC	AREB 2	45,XX,-4,del(5q),-7,i(17)(q10)[5]/46,XX[6]	45.45	+	Del 17p
262	AREB	AREB 2	43,XX,-5,der(6)t(5;6)(q31;q25),-12,der(13)t(12;13)(q11;p22),der(13)t(13;17)(p12;q11),-17,-18,del(20)(q11),-21,-22,-22,+4mar[17]/46,XX[3]	85	+	Monosomia y no delección 56%
295	AREB	CRDM	44,XX,del(5q),del(7q),add(17p),del(18)(p11.3,q11q23),der(?)t(?;19)[15]/46,XX[3].nuc ish(TP53x1)[35/100]	83.33	+	35
330	AREB	AREB 1	46,XY,i(17)(q10)[4]/46,XY[12].nuc ish(TP53x1)[30/100]	25	+	20
354	AREB	AREB 1	45,XY,del(5)(q13q33),der(9)t(9;12)(p22;q13),-12,i(17)(q10)[9]/44,XY,sl,add(8)(p22),-18[2]/46,XY[2]	84.61	+	Del 72%
358	AREB	AREB 2	46,XY,del(5)(q13q33),i(17)(q10)[2]/45,sl,-9[13]/44,sld1,-7,dic(7;20),-20[2]/near-tetra,sld2[3]/46,XY[2]	90.9	+	Del 60%
443 492	AREB		50,XX,+1,del(5)(q13q33),+6,+8,der(17)t(17;20)(p13;p11),+18[25]/	78.12	+	Del 44%
460 (515)	AREB		46,XY,i(17)(q10)[26]/46,XY[4]	86.66	+	Del 62.5%
470 (530)	AREB		46,XY,del(12)(p12),i(17)(q10)[30]	100	+	Del 84.5%

Caso n=30	FAB	OMS	Cariotipo por citogenética convencional	% CG	FISH	FISH %
472 (532)			52,XX,+der(1),del(5)(q13q33),+8,del(9)(p23),+11,+13,+14,del(17)(p11),+20[11]/46,XX[24]	31.42	+	46%
479 (539)	NC		46,XY,i(17)(q10)[26]/46,XY[4]	86.66	+	84%
482 (542)	AREB		45,X,-Y[21]/43,XY,-5,-7,-8,add(15)(p13),16,-17,add(17)(p13),+mar[21]/46,XY[8]	84	+	Monosomía 73.5%
484 (544)	AREB		44,XY,-5,-7,i(10)(q10),-13,der(16)(q),i(17)(q10),-18,+2mar[22]/46,XY[15]	59.46	+	Del 13,5%
492(549)	NC		46,XX,del(17)(p13)[10]/46,XX[20]	33.33	-	
497 (554)	AR		46,XX,i(17)(q10)[2]/46,XXX,-9,i(17)(q10)[2]/47,XX,+2,i(17)(q10)[2]/46,XX[34]	15	+	Del 89.5%
498 (555)	AR		46,XX,i(17)(q10)[30]	100	+	Del 41.5
500	AR		46,XY,i(17)(q10) [1]/46,XY [29]	3.45	-	
503 (560)	NC		45,XX,-4,-5,-12,-17,+3mar [4]/46,XX [26]	13.33	+	Del 46%
511	AR		46,XX,-3,del(5)(q13q33),-6, del(7)(q?), add(11)(p15),-13,-17,add(21)(p13),+4mar [9]/46,XX [41]	18	+	Del 47%
525	AREB		43,XY,add(1q),-4,-5,-6,-7,i(8)(q10),add(12)(p13),-16,-17,+3mar [35]/46,XY [15]	70	+	Del 47.5%
530	AREB		44,XY,-5,-7,del(9)(q?),add(17)(p13),del(20)(q12) [17]46,XY [3]	85	+	Del 71.5%
531	AREB		45,XY,del(5)(q13;q32),add(12)(p13),-15,der(17)(t(15;17)(q10;p10) [50]	100	+	Del 82.5%
532	NC		43,XY,der(5),-7,add(11)(p15),add(12)(p13),-13,-16,-17,-17,+2mar/ [16]46,XY [4]	80	-	Otras alteraciones
534	AREB		42,XY,t(1;7)(q32;q32),-9,inv(9)(p13q13),-10,-12,-15,-17,+3mar [4]/46,XY [16]	20	+	Del
535	NC		44,XX,del(3)(q21),del(5)(q13q32),-6,add(11)(q23),der(12)(q?),-14,add(15)(q25),-16,add(17)(p13),+mar [94%]/46,XX [6%]	94	-	Otras alteraciones
536	AREB		44,XY,del(5)(q13q2),del(7)(q22),-17,-18,add(19)(p13),-20,add(21)(q22),-22,+2mar [50]	100	-	Otras alteraciones
538	AREB		44,XX,der(3)(q?),del(5)(q13q33),-6,-7,-13,i(17)(q10),add(18)(q23),-19,del(20)(q12),+2mar [49]/46,XX [1]	98	+	Del 61%

NC: No clasificado

7. DISCUSIÓN

7.1. Introducción

Los síndromes mielodisplásicos comprenden un grupo muy heterogéneo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética que se caracterizan por displasia y eritropoyesis ineficaz. Esto se traduce habitualmente en una médula ósea hipercelular y citopenia/s periféricas.

Según la clasificación de la OMS de 2008 los SMD primarios constituyen una de las 5 primeras categorías de neoplasias mieloides⁶. En los últimos años se ha observado un incremento de la incidencia de SMD atribuible al incremento de la población de edad avanzada y a la mejora de las técnicas diagnósticas.

El pronóstico y la evolución clínica de los SMD son muy variables. La búsqueda de factores pronósticos es fundamental para poder predecir la evolución de los pacientes y adecuar el tratamiento. En los últimos años son muchos los grupos de trabajo que han investigado sobre factores pronósticos en los SMD con el fin de poder prever con mayor fiabilidad la evolución de estos pacientes. Estos estudios han permitido desarrollar varios índices pronósticos^{26-30, 41} que son de gran utilidad en el manejo de nuestros pacientes.

La citogenética es uno de los factores pronósticos más importantes y se ha convertido en una herramienta imprescindible en el estudio de los pacientes con SMD tanto en el diagnóstico, valoración pronóstica, elección del mejor tratamiento y seguimiento. Los principales índices pronósticos clasifican las alteraciones citogenéticas en grupos de riesgo.

Las alteraciones del cromosoma 17 están implicadas en múltiples enfermedades hematológicas, como Leucemias agudas no linfoblásticas (LANL), SMD o linfomas no Hodgkin. La frecuencia de estas alteraciones en pacientes con SMD va del 3-5% llegando al 7% en SMD secundarios a tratamiento^{7,42,43}. El pronóstico de estas alteraciones en pacientes con SMD *de novo* no está claro y hay muchas discrepancias entre los estudios publicados^{36-39,45-54}.

Según el IPSS²⁶ las alteraciones del cromosoma 17 se incluyen dentro del grupo citogenético de riesgo intermedio. Este índice pronóstico ha sido el *gold standard* en

el manejo de pacientes con SMD pero incluye en el grupo de riesgo intermedio, diversas alteraciones cromosómicas con pronóstico variable. Son varios los estudios publicados sobre los grupos de riesgo citogenético del IPSS, principalmente con la idea de estratificar mejor el grupo de pacientes de riesgo citogenético intermedio^{36-39,45-54}.

Las alteraciones citogenéticas incluidas en los grupos de buen y mal pronóstico según el IPSS están bien definidas y se comportan de forma bastante homogénea dentro de cada grupo. El grupo de riesgo citogenético intermedio (aproximadamente un 14% de los pacientes) engloba una variedad de alteraciones citogenéticas con pronóstico incierto y de comportamiento evolutivo muy heterogéneo. Con el objetivo de definir mejor el pronóstico de las alteraciones cromosómicas de este grupo, varios estudios han analizado diferentes alteraciones citogenéticas incluidas en el grupo citogenético de riesgo intermedio, siendo las más estudiadas la del(12p), del(11q), la trisomía 8, alteraciones de 3q26 o las alteraciones del cromosoma 17.

En 2005, el Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica (GCECGH)³⁷ estudió 968 pacientes con SMD. Confirmaron que las alteraciones que comportan mal pronóstico son el cariotipo complejo y alteraciones del cromosoma 7 (-7/7q-) e incluían en este grupo de mal pronóstico el i(17q) y otras alteraciones aisladas muy infrecuentes. Mantenían como alteraciones de buen pronóstico las ya definidas por el IPSS añadiendo la del(11q) y del(12p). Dentro del grupo intermedio se encontraban el resto de alteraciones entre las cuales incluyen la del(17p).

En 2007, el grupo italiano de la Universidad de Pavía³⁸ también estudió 491 pacientes en los que valoraban el pronóstico de alteraciones citogenéticas incluidas como riesgo citogenético intermedio por el IPSS. Este grupo también sugirió que las alteraciones del cromosoma 17 (en concreto la del(17p)) presentan un pronóstico que se asemeja más al de las alteraciones citogenéticas de mal pronóstico en cuanto a supervivencia global e intervalo libre de progresión.

Posteriormente, el grupo alemán junto con el grupo español y otros grupos internacionales publicó en 2012 su estudio donde valoraron 2902 pacientes⁴⁰. Definieron 19 categorías proporcionando clasificación pronóstica clara en el 91% de los pacientes. Estas anomalías las han clasificado en los 5 subgrupos citogenéticos en los que se ha basado el IPSS-R⁴¹: muy buen pronóstico, bueno, intermedio, malo y muy malo con una mediana de supervivencia de 60.8, 48.5, 24, 14 y 5.7

meses respectivamente. El estudio de Schanz ha redistribuido las alteraciones que formaban parte del grupo intermedio del IPSS⁴⁰. En el caso de las alteraciones del cromosoma 17, estudiaron 11 pacientes (0.4%) con i(17q) y 6 pacientes (0.2%) con del(17p). La supervivencia global para los pacientes con i(17p) fue de 18 meses con una supervivencia libre de LAM de 16.8 meses. En el caso de del(17p) no se pudo determinar ni la supervivencia ni transformación a LAM (no alcanzada).

Tras este estudio, por tanto, el i(17q)(q10) queda clasificado como alteración citogenética de riesgo intermedio. El resto de alteraciones del cromosoma 17 no han sido clasificadas de forma específica en un grupo de riesgo dada su baja incidencia. El grupo intermedio incluye las alteraciones cromosómicas aisladas donde entrarían el resto de alteraciones del cromosoma 17 (cuando aparecen de forma aislada).

El objetivo principal del estudio que presentamos es caracterizar a los pacientes con alteraciones del cromosoma 17 (tanto como única alteración como asociada a otras anomalías citogenéticas) y conocer el impacto pronóstico de estas alteraciones en pacientes con SMD *de novo* en cuanto a SG y transformación a LAM. Este ha sido un punto controvertido en los estudios publicados sobre los grupos de riesgo citogenético del IPSS^{36-39,45-54}. Por este motivo, hemos estudiado ampliamente las características clínicas y comportamiento evolutivo de los pacientes con alteración del cromosoma 17 y los hemos comparado con pacientes con SMD con cariotipo alterado pero sin implicación de cromosoma 17.

7.2. Representatividad de la muestra estudiada

En este trabajo presentamos un estudio cooperativo multicéntrico, realizado dentro del GESMD, que recoge la serie más amplia de pacientes con SMD *de novo* y alteraciones del cromosoma 17. Se estudian las características clínicas y factores pronósticos en cuanto a SG y transformación a LAM, haciendo énfasis principalmente en el papel de las alteraciones citogenéticas.

Los resultados del presente estudio se han obtenido del análisis de 88 pacientes incluidos en el RESMD hasta abril de 2011 con SMD *de novo* y alteraciones del cromosoma 17.

El RESMD recoge un elevado porcentaje de pacientes diagnosticados de SMD en España gracias a la participación de 137 centros hospitalarios incluidos en el GESMD. Hasta julio de 2013 casi 10.000 pacientes diagnosticados de SMD en nuestro país han sido incluidos en el RESMD, convirtiéndose en uno de los principales registros de SMD de todo el mundo.

La incidencia de alteraciones del cromosoma 17 (2.4%) en el RESMD es similar a la de otros estudios publicados^{7,42,43}. Además, no observamos discrepancias en los datos demográficos (edad y sexo) en nuestros pacientes respecto a datos publicados en otras series⁸. La mayoría de nuestros pacientes se diagnostican en edad superior a 70 años y predomina el sexo masculino con una ratio aproximada de 1:8.

Se ha realizado una comparación con 1070 pacientes del RESMD con alteraciones cromosómicas pero sin tener el cromosoma 17 implicado. Las características epidemiológicas y biológicas de este grupo también son similares a estudios publicados^{1,7,17}, lo que confirma que la serie resulta representativa y tiene un comportamiento pronóstico similar a las publicadas con anterioridad.

7.3. Valor pronóstico global de las alteraciones del cromosoma 17

A principios de los años 90, algunos grupos de trabajo ya sugerían que las alteraciones del cromosoma 17 podrían definir una categoría distinta dentro de los SMD e incluso propusieron la denominación de Síndrome 17p-. Sugerían que los pacientes con alteraciones que implicaran la delección del brazo corto del cromosoma 17 presentaban rasgos displásicos característicos y evolución típica de mal pronóstico.

En 1993 Solé⁴⁶ sugirió que el i(17q), como anomalía aislada, podía identificar una entidad distinta dentro de los SMD. Este grupo analizó 4 pacientes con SMD e i(17q) aislado y observó que estos pacientes presentaban características morfológicas distintas como hiperplasticidad, basofilia y eosinofilia y abundantes micromegacariocitos. Además estos pacientes presentaban características de mal pronósticos: edad avanzada, anemia severa y exceso de blastos.

En 1995, el grupo de Lai⁴⁷, también sugirió que la presencia de deleciones de 17p en SMD y LAM podría constituir una entidad distinta dentro de las patologías mieloides. Estudiaron durante 11 años pacientes con SMD y LAM y encontraron alteraciones del cromosoma 17 en 49 pacientes (4.3% de los casos) que implicaban deleción de 17p (14 monosomías y 35 casos con traslocaciones que implican al cromosoma 17). Morfológicamente este grupo también observó que el 70% de los pacientes presentaban una morfología característica como disgranulopoyesis, caracterizada por hipolobulación pseudo Pelger-Hüet y la presencia de pequeños gránulos en los neutrófilos. Además la mayoría tenían alteraciones cromosómicas adicionales. Molecularmente observaron que el 69 % de los pacientes presentaba *TP53* mutada. Al valorar la evolución de los pacientes se observó un comportamiento clínico adverso con una mediana de supervivencia de 3 meses y una peor respuesta a la quimioterapia.

Distintas series posteriores han correlacionado estos datos sugiriendo que las alteraciones del cromosoma 17 pueden definir una entidad propia dentro de los SMD en cuanto a características morfológicas, citogenéticas, moleculares y pronósticas.

En 1997 el grupo de Jary⁴⁸ hablaba del “Síndrome 17p-“ describiendo unas características morfológicas típicas de disgranulopoyesis con pseudo-Pelger-Hüet en pacientes con pérdida del brazo corto de 17p.

En 1998, Fourcade⁵⁰, a propósito de un caso, presentaba una revisión de las características morfológicas y clínicas de los pacientes con LAM o SMD y deleción de 17p. Definían el Síndrome 17p- como una combinación de disgranulopoyesis característica (neutrófilos y eosinófilos con núcleos redondeados y citoplasma vacuolado), reordenamiento del cromosoma 17 que comporta pérdida de 17p, mutación de *TP53* y mal pronóstico.

Poco después, Merlat⁵¹ también describía una fuerte correlación entre las alteraciones que implican deleción de 17p en SMD y LAM, la disgranulopoyesis y la mutación de *TP53*. Además, este grupo, igual que en la revisión de Fourcade⁵⁰ observó que muchos de estos pacientes con deleciones de 17p (hasta un 36%) eran SMD o LAM relacionados con tratamientos previos como agentes alquilantes para neoplasias linfoides (que en su mayoría se asociaban a alteraciones del

cromosoma 7) e hidroxiurea o pipobromano para tratar policitemia vera o trombocitemia esencial (estos casos, no se asocian con -7/del7q).

En 2012 el grupo de Kanagal-Shamanna⁵⁴ estudiaron una serie de 22 pacientes con SMD/NMP o LAM e isocromosoma 17q (14 SMD/Nepolasias mieloproliferativas y 8 LAM *de novo*). La mayoría presentaban también criterios de mal pronóstico como anemia, trombopenia y elevado porcentaje de blastos. Morfológicamente presentaban disgranulopoyesis como neutrófilos con pseudo-Pelger-Huet o micromegacariocitos. En la mayoría de los pacientes el i(17q) aparecía en el momento de la progresión o de la transformación a LAM. Estos autores concluyen de nuevo en que los pacientes con i(17q) aislado representan una entidad clínico-patológica distinta con características mielodisplásicas y mieloproliferativas, alto riesgo de transformación a LAM y sin mutación de *TP53*.

El grupo de Bejar²⁴ aportó información muy valiosa sobre el papel de las mutaciones puntuales en SMD. De las 439 muestras que estudiaron, 33 (7.5%) presentaban *TP53* mutado. Un 24.2% (8 de 33) de estos pacientes tenían anomalías en el cromosoma 17 por citogenética lo que sugiere que la mutación y la pérdida de cromosoma frecuentemente van asociadas ($p < 0.001$). Observaron además que las mutaciones de *TP53* se asocian a marcadores de mal pronóstico como cariotipo complejo, trombopenia, elevada proporción de blastos y se encuentran principalmente en pacientes con riesgo citogenético Intermedio-2 o alto según el IPSS (79%). Observaron que las mutaciones de *TP53* conllevan una menor supervivencia tras ajustar por grupos de riesgo del IPSS y, por tanto, son un factor predictor independiente de supervivencia. Además, los pacientes con *TP53* mutado y un cariotipo complejo, presentan una baja incidencia de mutaciones de otros genes, lo que sugiere que este grupo podría ser considerado como una subclase molecular distinta dentro de los SMD con un mecanismo patogénico único.

Todos estos estudios sugerían la existencia del Síndrome 17p- como una entidad distinta dentro de las patologías con unas determinadas características morfológicas, citogenéticas, moleculares y pronósticas.

Al iniciar el presente trabajo nos preguntábamos si realmente existe el Síndrome 17p-. La bibliografía previa nos muestra varios trabajos pero observamos que son estudios que valoran pacientes con LAM y SMD o, aquellos que estudian SMD, cuentan con escasos pacientes.

Por este motivo se decidió iniciar el presente estudio realizado dentro del GESMD, que recoge la serie más amplia de pacientes con SMD *de novo* y alteraciones del cromosoma 17. El objetivo principal es conocer las características clínicas y factores pronósticos en cuanto a SG y transformación a LAM.

Al valorar los factores pronósticos en función de los diferentes índices pronósticos publicados^{26-30,41}, observamos que los pacientes con alteraciones del cromosoma 17 presentan características típicas de mal pronóstico. Así, en torno al 70% de los pacientes se clasifican dentro de los grupos con exceso de blastos, presentan cariotipo complejo y se incluyen en categorías de mal pronóstico según el IPSS (grupos de riesgo Intermedio-2 y alto riesgo). Estos resultados concuerdan con los estudios previos que hemos comentado.

Uno de los problemas con los que nos encontramos es que no disponíamos de datos suficientes para poder realizar un estudio de las características morfológicas que apoyara la existencia del Síndrome 17p-.

A pesar de esta limitación y para confirmar si realmente estamos ante una entidad distinta dentro de las patologías mieloides, decidimos estudiar a los pacientes en función de si presentaban o no pérdida de 17p.

De los 88 pacientes, 72 (81.8%) presentan pérdida del brazo corto del cromosoma 17 y el resto, 16 pacientes (18.2%) no presentan dicha pérdida.

Las siguientes alteraciones presentan pérdida del brazo corto del cromosoma 17 (17p-): isocromosoma (17q) (33%), monosomía 17(29.5%) y add(17p) (14.8%). No pierden 17p ni las trisomías 17 (5.7%), traslocaciones que implican al cromosoma 17 (3.4%) y ni otras no descritas anteriormente (5.7%).

Podíamos pensar que si existe el llamado síndrome 17p-, los pacientes con estas alteraciones deberían presentar características diferentes o pronósticos distintos. Por este motivo se realizó un análisis comparativo entre aquellos pacientes con alteraciones del cromosoma 17 que comportan pérdida de 17p vs alteraciones que no pierden 17p. Tras el análisis, no hemos encontrado diferencias significativas ni en características generales ni el pronóstico. Ambos grupos presentan características similares en cuanto a variables demográficas, variables pronósticas del IPSS, grupos de riesgo según el IPSS y clasificación diagnóstica FAB o WHO. Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el

número de alteraciones cromosómicas asociadas ($p=0.869$). En cuanto al pronóstico tampoco se han encontrado diferencias significativas ni en SG ($p=0.233$) ni en transformación a LAM ($p=0.291$) entre los 2 grupos (pérdida o no pérdida del brazo corto del cromosoma 17).

Todos estos hallazgos irían en contra de la existencia de un Síndrome 17p-. Sin embargo, de forma global, los pacientes con alteraciones del cromosoma 17 presentan peor pronóstico que aquellos que no las tienen. Al comparar los 88 pacientes con alteraciones del cromosoma 17 con los 1070 sin cromosoma 17 observamos que aquellos con alteraciones del cromosoma 17 presentan un peor pronóstico en cuanto a supervivencia global y riesgo de transformación a LAM. Podíamos pensar que el mal pronóstico de las alteraciones del cromosoma 17 podría ser debido a otros factores independientemente de si pierden el brazo corto o no. Por este motivo había que continuar buscando qué otorga mal pronóstico a los pacientes con SMD *de novo* y alteraciones del cromosoma 17.

7.4. Valor pronóstico del tipo de alteración del cromosoma 17

Como hemos comentado, no podemos hablar de síndrome 17p- ya que los pacientes con cromosoma 17 alterado presentan características y pronóstico similar tanto si pierden el brazo corto como si no lo pierden. Con estos resultados nos preguntamos si las alteraciones del cromosoma 17 podrían tener pronóstico distinto entre ellas. Para resolver esta duda, decidimos analizar cada alteración del cromosoma 17 por separado.

i(17q)

Revisando los estudios previos, Solé y colaboradores⁴⁶ observaron que el i(17q), como anomalía aislada, presentaba características de mal pronóstico. El GCECGH³⁷ incluyó dentro del grupo de anomalías citogenéticas de mal pronóstico al i(17q) junto con el cariotipo complejo y alteraciones del cromosoma 7 (-7/7q-). El grupo de Kanagal-Shamanna⁵⁴ observó que la mayoría pacientes con i(17q) (SMD/NMP y LAM *de novo*) presentaban también criterios de mal pronóstico con alto riesgo de transformación a LAM.

Según la nueva clasificación citogenética en la que se basa el IPSS-R⁴¹, la supervivencia obtenida en nuestro análisis es ligeramente superior. En la nueva categorización citogenética de Schanz⁴⁰ los 11 pacientes estudiados con i(17q) presentan un pronóstico intermedio con una SG de 18 meses. De los 5 subgrupos citogenéticos que propone Schanz, los de buen pronóstico presentan una mediana de supervivencia de 48.5 meses, los de pronóstico intermedio de 24 meses y los de mal pronóstico 14 meses. Nuestros resultados, por tanto apoyan el estudio de Schanz y coinciden con el IPSS-R en que el i(17q) como alteración aislada debe incluirse como alteración de riesgo citogenético intermedio.

De los 88 pacientes estudiados, encontramos 29 pacientes con i(17q) (33%) siendo ésta la alteración más frecuente. Esta alteración la encontramos de forma aislada en 15 de los 29 casos. Observamos que el i(17q), cuando se presenta de forma aislada, tiene una mediana de SG de 29.8 meses y el 13.3% de estos pacientes se transformaron a LAM. Estos datos, como acabamos de comentar, apoyan el que el i(17q) sea considerada una alteración citogenética de riesgo intermedio.

Aproximadamente el 70% de los pacientes con i(17q) presentan esta alteración de forma aislada o con otra adicional y que tienen mejor pronóstico en cuanto a SG ($p=0.011$) y transformación a LAM ($p=0.035$) que los pacientes con monosomía 17, la mayoría de los cuales, se presentan en el contexto de un cariotipo complejo (96.7%). El i(17q) no confiere peor pronóstico a los pacientes con cariotipo complejo a diferencia de lo que se observa con la monosomía. Los pacientes con i(17q) en el contexto de un cariotipo complejo ($n=10$) tienen una mediana de SG de 3.7 meses vs 6.7 meses de aquellos pacientes con cariotipo complejo sin i(17q) ($n=62$); $p=0.482$.

Nuestro trabajo se basa en resultados de citogenética convencional y se trata de un estudio retrospectivo por lo que no se han podido realizar estudios moleculares que ayudarían a entender mejor este resultado (estudios de LOH17, pérdida o estado mutacional de *TP53*). El estudio molecular de este y otros genes sería un trabajo muy interesante a realizar en otros estudios de forma prospectiva. Es interesante destacar que el i(17q) es una alteración que implica una ganancia de 17q y, por tanto, pérdida de 17p. Podríamos esperar, por tanto, un *TP53* mutado o delecionado y con ello un fenotipo o pronóstico distinto. Este hecho podría demostrarse analizando el número de copias y estado mutacional de *TP53* por SNP arrays o secuenciación. Teniendo este hecho en cuenta, el grupo de Huston estudió

el estado mutacional de *TP53* en LAM y otras patologías mieloides con i(17q) y no encontraron mutaciones de *TP53* en ningún paciente⁵⁴.

Monosomía 17

Los pacientes con monosomía 17 presentan una SG de 6.2 meses frente a los 13.4 meses de los pacientes con i(17q) y los 12 meses de los pacientes con add(17p) ($p=0.018$). Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en SG entre los pacientes con i(17q) y la monosomía 17 ($p=0.011$).

Podíamos pensar que el peor pronóstico en cuanto a SG y riesgo de transformación a LAM que presentan los pacientes con monosomía del cromosoma 17 frente al isocromosoma 17 podría explicarse porque la monosomía se presenta como cariotipo complejo y el isocromosoma 17 como alteración aislada o como una alteración adicional. El análisis multivariante, sin embargo, muestra que el cariotipo complejo y la monosomía 17 (como cariotipo complejo) son factores pronósticos independientes para SG. La monosomía 17 confiere peor pronóstico al cariotipo complejo y no presenta mayor número de alteraciones cromosómicas que el resto de pacientes con cariotipo complejo sin monosomía.

Varios estudios han mostrado en pacientes con LAM que la presencia de alteraciones monosómicas (cariotipo monosómico) se asocian a un pronóstico adverso. Este impacto negativo de las monosomías autonómicas en LAM ha sido descrito para monosomías 5 y 7⁷³⁻⁷⁵. En los pacientes con SMD, el trabajo publicado en 2013 por Valcárcel considera que el mal pronóstico de las monosomías es atribuible a que forman parte del cariotipo complejo⁷⁶. Sin embargo, hay pocos estudios que hagan referencia específica al pronóstico de la monosomía del cromosoma 17 en pacientes con SMD.

Para poder conocer verdaderamente el impacto pronóstico de la monosomía del cromosoma 17 en SMD hemos comparado los pacientes que presentan esta alteración con el grupo de pacientes de mal pronóstico según el IPSS (como son aquellos que presentan el cariotipo complejo o la monosomía 7 sin presentar alteraciones del cromosoma 17 asociadas).

Los pacientes con cariotipo complejo presentan mal pronóstico pero, según los resultados obtenidos, si además presentan monosomía 17 el pronóstico empeora por lo que deberían ser considerados como pacientes de muy mal pronóstico y, por

tanto, considerar la posibilidad de aplicar terapias más agresivas cuando esté indicado.

Además, hemos comparado la SG de los pacientes con cariotipo complejo y monosomía 17 frente a pacientes con cariotipo complejo que incluye una alteración del cromosoma 17 distinta a la monosomía del 17. Hemos observado que los pacientes con cariotipo complejo con monosomía del cromosoma 17 tienen peor pronóstico que aquellos con cariotipo complejo y otra alteración de cromosoma 17 distinta a la monosomía.

Creemos que el peor pronóstico de la monosomía del cromosoma 17 no puede explicarse por un número mayor de alteraciones cromosómicas. Al comparar el número de alteraciones adicionales asociadas no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los cariotipos complejos con monosomía 17 y los cariotipos complejos con otras alteraciones del cromosoma 17.

Además, el peor pronóstico de la monosomía 17, como otras monosomías, puede deberse a que normalmente presentan reagrupaciones complejas que pueden implicar pérdidas y ganancias de material genético en varias regiones.

add(17p)

No hay trabajos publicados en los que se estudie el valor pronóstico de add(17p) de forma individual en SMD *de novo*. De los 14 pacientes, el 100% presentan esta alteración en el contexto de un cariotipo complejo por lo que no se pueden extraer conclusiones sobre el impacto pronóstico. En nuestro trabajo hemos encontrado que presentan una supervivencia global de 12 meses y que al año del diagnóstico siguen vivos el 30.8%. Haría falta el estudio de una serie más amplia de casos para determinar el pronóstico de esta alteración.

del(17p)

En 2005, el GCECGH³⁷ incluyó a del(17p) dentro del grupo de alteraciones de riesgo intermedio. En 2007, el grupo italiano de la Universidad de Pavía³⁸ sugirió que del(17p) presenta un pronóstico que se asemeja más al de las alteraciones citogenéticas de mal pronóstico en cuanto a supervivencia global e intervalo libre de progresión.

En nuestro trabajo, debemos destacar que en el estudio inicial con 98 pacientes, se encontraron 10 pacientes con del(17p). Al realizar el análisis observamos que estos pacientes presentaban mejor pronóstico y se asemejaban más a las alteraciones del grupo de buen pronóstico según el IPSS. Se analizaron los 10 casos mediante FISH de 17p y en ninguno se detectó la pérdida del brazo corto del cr17. Por este motivo, creemos que todos los casos en los que se detecte del(17p) por citogenética convencional, deberían ser comprobados mediante FISH. Es por ello que el valor pronóstico de la alteración del(17p) no está bien definido.

Otras alteraciones del cromosoma 17

En el caso de las translocaciones que implican al cromosoma 17, la trisomía 17 y otras alteraciones que del cromosoma 17, debido al escaso número de casos encontrados como alteraciones aisladas, no se ha podido determinar el valor pronóstico. Sería necesario, por tanto, realizar más estudios con mayor número de casos para poder definir mejor el pronóstico de estas alteraciones.

Finalmente, como hemos observado, el tipo de alteración del cromosoma 17, como la monosomía 17, condiciona un pronóstico distinto. Nuestro estudio aporta una nueva información valiosa sobre el impacto pronóstico de las anomalías del cromosoma 17 en cariotipos complejos. Por tanto, en SMD *de novo*, es importante conocer si existe una alteración del cromosoma 17 y saber qué tipo de alteración es independientemente de que ya estemos ante un cariotipo complejo

7.5. Características de los pacientes con alteraciones del cromosoma 17 en función de la complejidad del cariotipo

El 70% de los pacientes con SMD *de novo* y alteraciones del cromosoma 17 presentan cariotipo complejo.

La complejidad del cariotipo es un factor de mal pronóstico bien conocido^{18,26,37,39,77,78}. Sin embargo, en pacientes con SMD y alteraciones del cromosoma 17 el valor pronóstico del número de alteraciones adicionales al

cromosoma 17 (complejidad del cariotipo) no ha sido bien estudiado hasta la actualidad.

Las alteraciones adicionales más frecuentes asociadas a la del cromosoma 17 son: del(5q) seguidas de del(7q), monosomía 7, trisomía 8 y del(18q)/-18. Las incidencias de estas alteraciones concuerdan con los resultados publicados por otras series^{49,79-84}.

Inicialmente se establecieron 3 grupos en función del número de alteraciones cromosómicas siguiendo los criterios del IPSS: alteraciones aisladas del cromosoma 17 (n=18; 20.5%), cromosoma 17 alterado con otra anomalía adicional (n=8; 9.1%) y dos o más alteraciones adicionales a las del cromosoma 17 (cariotipo complejo) (n=62; 70.4%). Se comparó los pacientes con alteraciones aisladas del cromosoma 17 con aquellos que tienen una alteración adicional y no se han encontrado diferencias entre los dos grupos (en variables demográficas, características clínicas, supervivencia global ni en transformación a LAM). Según estos resultados, hemos observado que podemos diferenciar 2 grupos pronósticos en los pacientes con cromosoma 17 en función de la complejidad del cariotipo: pacientes con alteración de cromosoma 17 aislada o con otra adicional y pacientes con 2 ó más alteraciones adicionales (cariotipo complejo) ($p < 0.001$ y $p = 0.004$ respectivamente). Comparando estos dos grupos encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución por sexo (63.2% de los hombres y el 83% de las mujeres presentan cariotipo complejo; $p = 0.042$), subtipo FAB ($p = 0.050$), grupo de riesgo IPSS ($p < 0.001$) y tipo de alteración del cromosoma 17 ($p < 0.001$). La mayoría de pacientes con -17 o add17p presentan cariotipo complejo ($p < 0.001$ y $p = 0.008$ respectivamente). El i(17q), en cambio, suele ir como alteración única o con otra adicional ($p < 0.001$).

Cuando dividimos los pacientes con cariotipo complejo en los dos grupos que establece el IPSS-R⁴⁰: cariotipo complejo con 3 alteraciones (alto riesgo) vs cariotipo complejo con 4 o más alteraciones (muy alto riesgo), no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG. En nuestra serie de pacientes con cariotipo complejo y alteraciones del cromosoma 17, el número de alteraciones adicionales no empeora el pronóstico.

7.6. Pacientes con alteraciones de cromosoma 17 vs pacientes con cariotipo alterado sin cromosoma 17 implicado

La mediana de supervivencia global de la serie es de 8.7 meses y evolucionan a LAM el 31% de los pacientes. De forma global, por tanto, las alteraciones del cromosoma 17 presentan un pronóstico que se asemeja a los pacientes con alteraciones citogenéticas de pronóstico malo o muy malo según el IPSS-R⁴¹ (mediana de supervivencia de 14 y 5.7 meses respectivamente). Sin embargo, como hemos visto, no todas las alteraciones del cromosoma 17 presentan el mismo pronóstico. Por este motivo era necesario comparar el pronóstico con pacientes que presentaban un cariotipo alterado pero sin implicación del cromosoma 17.

Hemos comparado los datos de SG y transformación a LAM de los 88 pacientes con alteraciones del cromosoma 17 con 1070 pacientes del RESMD con alteraciones cromosómicas distintas a la del 17. Todos ellos son SMD *de novo* con criterios diagnósticos OMS.

En el análisis inicial observamos que los pacientes con alteraciones del cromosoma 17 tenían peor pronóstico en términos de SG (8.7 vs 30.0 meses respectivamente; $p < 0.001$) y transformación a LAM (31% vs 22% respectivamente). Posteriormente se excluyeron del grupo sin alteraciones del cromosoma 17 los pacientes con LMMC y AREB-t para que los dos grupos fueran comparables.

Observamos que en el grupo de alteraciones del cromosoma 17 hay un 70.4% de pacientes con cariotipo complejo y, en cambio, en el otro grupo sólo el 13% son cariotipos complejos. Este hecho podría explicar el peor pronóstico de las alteraciones del cromosoma 17 por lo que se decidió realizar comparaciones en función de la complejidad del cariotipo.

Al comparar pacientes con alteraciones aisladas de cromosoma 17 ($n=18$) con pacientes con alteraciones aisladas que no implican al cromosoma 17 ($n=767$), observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas (mediana de SG es de 71.8 vs 54.8 meses respectivamente; $p=0.671$) en el pronóstico. Sin embargo, al comparar pacientes con cariotipo complejo y alteraciones de cromosoma 17 ($n=62$) con pacientes con cariotipo complejo sin implicación de

cromosoma 17 (n=175) sí que encontramos diferencias significativas (SG: 5.4 vs 8.7 meses respectivamente; $p=0.017$).

Hemos objetivado que los pacientes con cariotipo complejo y alteraciones del cromosoma 17 tienen peor pronóstico que los pacientes con cariotipo complejo sin el cromosoma 17 implicado. Este peor pronóstico se podría explicar porque los pacientes con cariotipo complejo y cromosoma 17 implicado tuvieran un mayor número de alteraciones cromosómicas asociadas. Para confirmar esta suposición, se decidió estudiar el número de alteraciones citogenéticas de los cariotipos complejos en función de tener el cromosoma 17 alterado o no.

Observamos que los pacientes con cariotipo complejo y alteración de cromosoma 17 tienen mayor número de anomalías citogenéticas asociadas que aquellos con cariotipo complejo sin implicación de cromosoma 17 (la mediana de número de alteraciones es de 8 en el caso de los cariotipos complejos con alteración del cromosoma 17 frente a 4 alteraciones en la serie global sin implicación del cromosoma 17). Al estratificar los cariotipos complejos en los dos grupos que define el IPSS-R⁴¹ (3 alteraciones vs 4 o más alteraciones) observamos que en el grupo de pacientes con alteraciones del cromosoma 17 la proporción de pacientes con 3 alteraciones es solo del 9.7% (6/62) frente al 32.0% (56/175) en el caso de los complejos sin cromosoma 17 implicado. Estas diferencias alcanzan la significación estadística ($p<0.001$).

Con estos resultados, creemos que el peor pronóstico de los pacientes con alteraciones de cromosoma 17 puede justificarse por su asociación con cariotipo complejo y por presentar un mayor número de alteraciones cromosómicas asociadas.

Además, como hemos visto, las diferentes alteraciones del cromosoma 17 comportan pronósticos distintos, por este motivo se decidió comparar las dos alteraciones más frecuentes del cromosoma 17, el i(17q) y la monosomía, con la serie global.

Como hemos comentado, el i(17q) no confiere peor pronóstico cuando se asocia a un cariotipo complejo. Cuando comparamos pacientes con i(17q) asociado a cariotipo complejo (n=10) con pacientes con cariotipo complejo sin cromosoma 17 implicado (n=175) no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG (mediana de supervivencia: 3.7 vs 8.7 meses; $p=0.111$).

En el caso de la monosomía 17, sin embargo, hemos visto que se asocia en la mayoría de ocasiones a un cariotipo complejo. Comparamos a los pacientes con monosomía 17 y cariotipo complejo (n=29)(26 pacientes con cariotipo complejo y monosomía 17 y 3 pacientes con cariotipo complejo y monosomía 17 pero con otras alteraciones de cr17 asociadas) con pacientes de la serie global con cariotipo complejo sin cromosoma 17 implicado (n=175). El resultado es una mediana de supervivencia de 4.5 y 8.7 meses respectivamente; $p=0.001$. Por tanto, los pacientes con cariotipo complejo, si tienen una monosomía 17, presentarán peor pronóstico.

El análisis multivariante confirma que el incremento de alteraciones citogenéticas se asocia con un peor pronóstico y que el cariotipo complejo y la monosomía 17 (como cariotipo complejo) son factores pronósticos independientes.

Por este motivo, insistimos en la importancia de conocer si existe alteración del cromosoma 17 ante un cariotipo complejo y determinar si se trata de una monosomía 17 ya que el pronóstico empeora y debemos adoptar una actitud más agresiva en cuanto al tratamiento de estos pacientes. Técnicas como el FISH pueden ayudar a detectar este tipo de alteraciones en pacientes en los cuales no se ha detectado por citogenética convencional. A continuación se aborda el tema de la utilidad de realizar esta técnica en el diagnóstico de los SMD.

7.7. Estudio FISH de 17p (TP53)

Como hemos comentado, en pacientes con SMD encontramos alteraciones cromosómicas en las células de médula ósea hasta en un 40-60% de los casos³⁷. Por citogenética convencional, las alteraciones del cromosoma 17 se detectan en un 2% de los pacientes con SMD *de novo*⁷⁰.

La CC se ha convertido en el *gold standard* para realizar el cariotipado, pero tiene limitaciones. Requiere células en división de la clona neoplásica, la interpretación puede ser dificultosa (debido a la mala calidad de los cromosomas) y tiene una baja sensibilidad. Sin embargo la técnica de FISH no requiere células en división y es de fácil valoración por lo que se utiliza de forma habitual para detectar alteraciones específicas. La mayor ventaja del FISH es la elevada sensibilidad pudiendo estudiar una elevada cantidad de células, especialmente si la comparamos a la CC en cuyo

caso se analizan 20 metafases de forma rutinaria. La gran desventaja del FISH, sin embargo, es que únicamente informa de una región específica según la sonda utilizada y no aporta información sobre otros cromosomas.

Los pacientes con alteraciones del cromosoma 17 presentan características de mal pronóstico y una mala evolución⁷⁰ por lo que es importante detectar las alteraciones del cromosoma 17 en el diagnóstico de los pacientes con SMD.

Creemos que en pacientes con SMD donde no se detecta delección de 17p por CC, realizar FISH de 17p podría ayudar a detectar un mayor número de casos con delecciones de 17p.

Inicialmente se realizó FISH de 17p (*TP53*) de los 10 pacientes en los cuales se detectó del(17p) por citogenética convencional ya que observábamos que estos casos presentaban un pronóstico similar a alteraciones de buen pronóstico. De los 10 casos, no se confirmó la pérdida de 17p en ninguno de ellos. Por este motivo creemos que ante el hallazgo de una del(17p) por CC, debería siempre realizarse FISH de 17p para confirmar esta alteración.

Hasta la fecha existen pocos estudios publicados sobre los beneficios de realizar FISH de 17p en el diagnóstico de los pacientes con SMD *de novo*. A continuación se resumen los principales estudios donde se ha realizado FISH de 17p como técnica adicional a la CC para detectar casos con pérdida de 17p. Ninguno de estos estudios, sin embargo, analiza únicamente pacientes con SMD y pérdida de 17p.

En pacientes con SMD y cariotipo normal (que constituyen aproximadamente la mitad de los pacientes con SMD en el momento del diagnóstico), hay estudios que muestran la importancia de las técnicas de FISH para detectar alteraciones no objetivadas por CC. En nuestro trabajo se han estudiado 220 pacientes con cariotipo normal (análisis de 20 metafases). Tras realizar FISH de 17p se objetiva la delección en 2 de ellos (0.9%). Estos resultados coinciden con los de estudios previos como el de Rigolin⁸⁵. Este grupo analizó 101 pacientes con SMD y cariotipo normal aplicando FISH para detectar las anomalías cromosómicas más frecuentes en SMD (es decir -5/5q- , -7/7q- , 8, 17p). Detectaron un paciente con delección de 17p (0.99%). Además concluyeron que encontrar anomalías por FISH se asocia a una mayor tasa de progresión a LAM y a un peor pronóstico, lo que apoya la importancia de realizar FISH en el diagnóstico de los SMD.

Posteriormente se han publicado estudios que analizan alteraciones cromosómicas específicas en SMD. Dos estudios españoles sugieren el uso de FISH en el diagnóstico de los SMD para detectar alteraciones en los cromosomas 5 y el 7 no detectadas por CC. El grupo de Mar Mallo⁸⁶ en 2008 realizó FISH de 5q31 en 716 pacientes con SMD. La delección de 5q se detectó por FISH en un 6% de pacientes en los cuales no se había detectado esta alteración por CC. Este estudio concluye que se debería realizar FISH de 5q31 en aquellos casos donde se sospeche de Síndrome 5q-, en los casos en los que no se obtienen metafases o en cariotipos aberrantes que impliquen al cromosoma 5 (no 5q-). En 2013 Ademà y colaboradores⁸⁷ realizaron FISH de 7q en 773 pacientes con SMD en los cuales no se había detectado esta alteración por CC. Por FISH se detectaron deleciones de -7/7q- en el 5.2% de los pacientes por lo que concluyeron que realizar FISH de 7q puede ser beneficioso en pacientes con una estratificación de riesgo intermedio y en los que no se ha evidenciado -7/7q- por CC.

En el caso del cromosoma 17 existen pocos estudios publicados en los que se realice FISH de 17p en el diagnóstico de los pacientes con SMD *de novo*.

En 1998, Soenen y su grupo⁸⁸ estudiaron 17 pacientes (11 SMD y 6 LAM). La CC mostraba 15 pacientes con diferentes traslocaciones entre el cromosoma 17 y otros cromosomas, 1 monosomía y 1 paciente con i(17q). Realizaron FISH en 16 pacientes de los cuales detectaron delección de 17p en 14.

En 2002, el grupo de Cuneo⁸⁹ estudió 82 pacientes con citogenética normal (grupo A: 55 pacientes con LAM *de novo*; grupo B: 27 pacientes (21 LAM edad avanzada y 6 con LAM proveniente de SMD). Observaron que en un porcentaje de pacientes de edad avanzada con LAM o pacientes con LAM proveniente de SMD se pueden detectar mediante FISH deleciones ocultas (no detectadas por CC) que afectan a los cromosomas 5q, 7q y 17p, y trisomía 8. Detectaron 1 paciente con LAM proveniente de SMD y del17p/13/TP53.

Más recientemente, en 2012, el grupo de Sebaa A⁹⁰ evaluó por FISH la incidencia de deleciones de 17p en pacientes con delección de 5q y su correlación con mutaciones de TP53 por secuenciación directa. Las mutaciones que incluyen deleciones de 5q son frecuentes en LAM y SMD y a menudo se asocian con deleciones de 17p. Este grupo estudió 26 pacientes con SMD y 17 pacientes con LAM. De los 20 casos con del(5q) aislada o con una alteración adicional no

encontraron por FISH deleciones de 17p y el 17% tenían mutación de *TP53*. En los 23 pacientes con cariotipo complejo, la deleción de 17p se detectó por CC en 15 casos y se confirmó por FISH en 10 con un 53% de pacientes con *TP53* mutado. En la serie, las mutaciones de *TP53* se asociaron a menor supervivencia. Este grupo concluye que en los pacientes con del(5q) y cariotipo complejo, las técnicas de FISH y secuenciación directa son técnicas complementarias para el análisis de alteraciones de *TP53*.

Silveira y colaboradores⁹¹ 2009 realizaron FISH de 19 pacientes pediátricos con SMD (18 SMD *de novo* y 1 paciente con SMD secundario) para detectar deleciones que implicaran a los genes *PPARgamma* y *TP53*. Los SMD son raros en niños y constituyen entorno al 10% de las enfermedades hematológicas en la infancia. Por CC se detectan alteraciones cromosómicas en más del 50% de los pacientes pediátricos con SMD *de novo* y más frecuentemente en los pacientes pediátricos con SMD secundarios. Este grupo observó por FISH deleciones de 17p en 18 pacientes (95% de los casos). La CC detectó las deleciones de 17p en 6 casos, siendo la alteración cromosómica más recurrente en este grupo de pacientes. Estos autores concluyen que la detección de deleciones de estos genes en pacientes pediátricos podrían contribuir a identificar nuevos enfoques terapéuticos en SMD *de novo* pediátricos.

Todos estos grupos de trabajo no analizan en profundidad el valor del uso de FISH de 17p en SMD *de novo*. Por este motivo y tras los resultados obtenidos en nuestro estudio, se decidió realizar FISH de 17p en una amplia serie de casos de pacientes con SMD *de novo* en cuyo análisis de CC no se detectaba pérdida de 17p.

Se analizaron 531 pacientes (501 casos sin detección de del17p por CC y 30 pacientes en los que sí se detectó del17p por CC) provenientes de 18 centros que forman parte del Grupo Español de Citogenética Hematológica (GCECGH). Se trata de la serie más amplia conocida que realiza FISH de 17p en SMD *de novo*.

Se ha observado una baja incidencia de detección de deleciones de 17p por FISH en casos con citogenética normal (0.9% de los casos). Asimismo en caso de que la citogenética no haya sido concluyente o no haya habido crecimiento, observamos que al realizar FISH de 17p no se han detectado casos con pérdida de *TP53*. A pesar de la baja incidencia de detecciones de la deleción de 17p por FISH en cariotipos normales o citogenética de bajo crecimiento, detectar dicha deleción nos

cambiaría el pronóstico y por tanto, la actitud terapéutica que deberíamos adoptar sería más agresiva. Por este motivo creemos que en el diagnóstico de pacientes con SMD *de novo* en cuya CC se detecta un cariotipo normal o en la que no se ha obtenido crecimiento celular, realizar FISH de 17p sería de poca utilidad y solo sería recomendable su aplicación en el caso de pacientes jóvenes en los que la detección de dicha delección cambiara la actitud terapéutica.

Hay que destacar, sin embargo, que no se ha analizado el impacto pronóstico del estado de *TP53* en estos casos y creemos que sería importante plantear este estudio en futuros trabajos. En este sentido, el grupo de Bejar²⁴ tras el estudio de 439 pacientes con SMD encontró que el 7.5% presentaban *TP53* mutado y que un 24.2% de estos pacientes tenían anomalías en el cromosoma 17 por citogenética. Estos resultados sugieren que la mutación y la pérdida de cromosoma frecuentemente van asociadas ($p < 0.001$). Observaron además que las mutaciones de *TP53* se asocian a marcadores de mal pronóstico como cariotipo complejo, trombopenia, elevada proporción de blastos y se encuentran principalmente en pacientes con riesgo citogenético Intermedio-2 o alto según el IPSS (79%). Observaron que las mutaciones de *TP53* conllevan una menor supervivencia tras ajustar por grupos de riesgo del IPSS y, por tanto, son un factor predictor independiente de supervivencia.

En nuestro trabajo hemos detectado 13 pacientes (2.59%) con pérdida de 17p mediante FISH. La delección de 17p, en estos pacientes, no había sido detectada por citogenética convencional.

En pacientes con alteraciones del cromosoma 17 por CC que no implican pérdida de 17p (que habíamos definido como el grupo A17, o pacientes con cariotipo alterado con cromosoma 17 implicado pero con una alteración distinta al *i(17q)*, monosomía 17, *del17p* or *add(17p)*) se ha detectado por FISH la delección en el 50% de los casos. El FISH en estos pacientes, por tanto, nos ayudaría a definir mejor el tipo de alteración del cromosoma 17 que, como hemos visto, es importante ya que comporta un pronóstico distinto (como es el caso principalmente de la monosomía 17).

En pacientes con cariotipo alterado pero sin el cromosoma 17 implicado, la pérdida de 17p por FISH se detecta en un 4.7% de los casos. Estos pacientes que por CC presentan cariotipo alterado sin evidencia de la pérdida de *TP53* (por pérdida del

brazo corto del cromosoma 17), al realizar FISH, se demuestra la pérdida de *TP53*. Hay pacientes con cariotipo complejo y -17 detectadas por CC que al realizar FISH observamos que en realidad no tienen ni monosomía 17 ni pérdida de *TP53*. Como hemos comentado, la monosomía 17 empeora el pronóstico en pacientes con cariotipo complejo por lo que es importante detectarla y realizar FISH de 17p nos ayuda a encontrar nuevos casos no detectados por CC así como confirmar si existe la monosomía detectada por CC.

Según los resultados obtenidos, creemos recomendable realizar FISH de 17p en todos los pacientes con SMD *de novo* en cuya CC se detecta un cariotipo complejo (con cromosoma 17 implicado o no) y de esta forma conocer el estado del número de copias de *TP53*. Además creemos recomendable realizar FISH de 17p en pacientes jóvenes con cariotipo normal o no crecimiento para poder conocer mejor su pronóstico y, por tanto, poder ajustar mejor el tratamiento.

8. CONCLUSIONES

Las conclusiones sobre el valor pronóstico de las alteraciones del cromosoma 17 en los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* se detallan a continuación:

1. Los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* con alteraciones del cromosoma 17 presentan características de mal pronóstico: la mayoría se clasifican dentro de los grupos con exceso de blastos, presentan cariotipo complejo y se incluyen en categorías de mal pronóstico según el IPSS y el IPSS-R.
2. Las alteraciones del cromosoma 17, deben ser consideradas como alteraciones de mal pronóstico en los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo*.
3. Se descarta la existencia del síndrome 17p- ya que no existen diferencias en cuanto a las características clínicas generales ni al pronóstico (en supervivencia global ni transformación a LAM) en función de si existe pérdida o no del brazo corto del cromosoma 17.
4. Las alteraciones más frecuentes del cromosoma 17, en los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo*, son el i(17q), que suele presentarse de forma aislada o con otra alteración adicional, y la monosomía 17, que suele presentarse en el contexto de un cariotipo complejo.
5. En los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo*, los diferentes tipos de alteraciones del cromosoma 17 se asocian a pronósticos distintos.
 - el i(17q) de forma aislada o con una alteración adicional presenta un pronóstico intermedio como describe el IPSS-R.
 - la monosomía 17 presenta mal pronóstico de forma independiente a la complejidad del cariotipo.
6. La monosomía 17 empeora el pronóstico en los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* y con cariotipo complejo, por lo que esta asociación (cariotipo complejo con monosomía 17) se debería considerar de muy mal pronóstico.

7. En función del número de alteraciones del cariotipo, podemos definir dos grupos pronósticos en los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* y alteraciones del cromosoma 17:
 - grupo con la alteración del cromosoma 17 aislada o con otra anomalía adicional.
 - grupo con cariotipo complejo (3 ó más alteraciones citogenéticas).
8. Los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* con alteraciones de cromosoma 17 presentan mayor número de alteraciones citogenéticas adicionales que aquellos pacientes sin alteraciones del cromosoma 17.
9. Los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* con cariotipo complejo que incluye a la monosomía 17, presentan peor pronóstico que aquellos pacientes con cariotipo complejo constituido por alteraciones cromosómicas distintas a las del cromosoma 17.
10. El uso de la técnica de FISH de 17p (*TP53*) en el diagnóstico de los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* permite caracterizar mejor el tipo de alteración del cromosoma 17 y aporta información adicional a la citogenética convencional.
11. En los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo*, ante el hallazgo de una del(17p) por citogenética convencional, debería realizarse FISH de 17p (*TP53*) para confirmar esta alteración.
12. Es recomendable realizar FISH de 17p (*TP53*) en todos los pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* en cuya citogenética convencional se detecta un cariotipo complejo (con cromosoma 17 implicado o no) ya que la detección de alteraciones del cromosoma 17 como la monosomía 17 empeora el pronóstico.
13. En el diagnóstico de pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo* en cuya citogenética convencional se detecta un cariotipo normal o en la que no se ha obtenido crecimiento celular, realizar FISH de 17p (*TP53*) es de utilidad en el caso de pacientes jóvenes en los que la detección de la delección de 17p cambiaría el pronóstico y, por tanto, la actitud terapéutica.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Nimer SD. Myelodysplastic síndromes. *Blood*. 2008;111(10).
2. Lewis SM, Verwilghen RL. Dyserythropoiesis and dyserythropoietic anaemia. *Br J Haematology*. 1972;23:1-4
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. French-American-British (FAB) Cooperative Group. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes.. *Br J Haematol*. 1982; 51: 189-99.
4. Brunning RD, Bennett J, Flandrin G, Matutes E, Head D, Vardiman JW, et al. Myelodysplastic Syndromes. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. *Pathology and Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC; 2001. p. 61-7.
5. Brunning RD, Orazi A, Germing U, Le Beau MM, Porwit A, Baumann I, et al. Myelodysplastic Syndromes. In: Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC; 2008. p. 87-107.
6. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Lee Harris N, et al. The 2008 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114:937-51.
7. Catenacci DV, Shiller GJ. Myelodysplastic syndromes: A comprehensive review. *Blood Rev*. 2005;19:301-319.
8. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361;1872-85.
9. Owen C, Barnett M, Fitzgibbon J. Familial myelodysplasia and acute myeloid leukaemia: a review. *Br J Haematol*. 2008;140:123-32.
10. Finch SC. Myelodysplasia and radiation. *Radiat Res*. 2004;161:603-6.

11. Nisse C, Haguenoer JM, Grandbastien B, Preudhomme C, Fontaine B, Brillet JM, et al. Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. *Br J Haematol.* 2001;112:927-35.
12. Mundle S, Allampallam K, Aftab Rashid K, Dangerfield B, Cartlidge J, Zeitler D, et al. Presence of activation-related m-RNA for EBV and CMV in the bone marrow of patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Lett.* 2001;164:197-205.
13. Dalamaga M, Petridou E, Cook FE, Trichopoulos D. Risk factors for myelodysplastic syndromes: a case-control study in Greece. *Cancer Cause Control* 2002;13:603-8.
14. Rund D, Ben-Yehuda D. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: evolving concepts of pathogenesis and treatment. *Hematology.* 2004;9(3):179-87.
15. Sans-Sabrafen J, Woessner S, Besses C. Síndromes mielodisplásicos. Síndromes mielodisplásicos/Síndromes mieloproliferativos. Anemias diseritropoyéticas congénitas. Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos. In: Sans-Sabrafen J, Besses C, Vives JL editors. *Hematología clínica.* 5ª ed. p. 307-28.
16. Spanish Group for Myelodysplastic Syndromes (GESMD). Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH). Spanish guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. *Haematologica* 2012; 97(supl. 5).
17. Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. *N Engl J Med.* 1999;340:1649-60)
18. Valent P, Horny HP, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res.* 2007; 31: 727-36.
19. Valent P, Fonatsch C, Stindl R, Schwarzingler I, Haas OA, Sperr WR, et al. Normal bone marrow function over 6 years in a patient with dysplastic hematopoiesis and a complex karyotype. *Leuk Res.* 2004;28(6):651-5
20. Chatterjee T, Dixit A, Mohapatra M, Tyagi S, Gupta PK, Mishra P et al. Clinical, haematological and histomorphological profile of adult myelodysplastic syndrome. Study of 96 cases in a single institute. *Eur J Haematol.* 2004;3:93-7

-
21. Della Porta MG, Malcovati L, Invernizzi R, Travaglino E, Pascutto C, Maffioli M, et al. Flow cytometry evaluation of erythroid dysplasia in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2006;(4):549-55.
22. Kussick SJ, Wood BL. Four color flow cytometry identifies visually all cytogenetically abnormal bone marrow samples in the workup of non-CML myeloproliferative disorders. *Am J Clin Pathol*. 2003; 120:854-65.
23. Van Dongen JJM, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, Van der Velden VHJ, Flores-Montero J et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. 2012; (26):1908-75
24. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical Effect of point mutations in Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2011;364:;2496-2506.
25. Vallespí T, Imbert M, Mecucci C, Preudrhomme C and Fenaux P. Diagnosis, classification, and cytogenetics of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1998; 83:258-275.
26. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997; 89: 2079-2088
27. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R et al. Time-Dependent Prognostic Scoring System for Predicting Survival and Leukemic Evolution in Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2007; 25:3503-10
28. Sanz GF, Sanz MA, Vallespí T, Cañizo MC, Torrabadella M, Garcia S, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood*. 1989;74(1):395-408
29. Aul C, Gattermann N, Germing U, Runde V, Heyll A, Schneider W, et al. Risk assessment in primary myelodysplastic syndromes: validation of the Düsseldorf score. *Leukemia*. 1994;8(11):1906-13

-
30. Garcia-Manero G. Prognosis of Myelodysplastic síndromes. *Hematology*. 2010;330-37.
31. Lambertenghi-Deliliers G, Orazi A, Luksch R, Annaloro C, Soligo D. Myelodysplastic syndrome with increased marrow fibrosis: a distinct clinico-pathological entity. *Br J Haematol*. 1991;78:161-6.
32. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, Travaglino E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2009; 27(5): 754-62.
33. González-Porras JR, Cordoba I, Such E, Nomdedeu B, Vallespí T, Carbonell F, et al. Prognostic impact of severe thrombocytopenia in low-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2011; 117 (24): 5529-37.
34. Cordoba I, Gonzalez-Porras JR, Such E, Nomdedeu B, Luño E, de Paz R, et al. The degree of neutropenia has a prognostic impact in low risk myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*. 2012;36 (3): 287-92.
35. Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Tuechler H, et al. Coalesced multicentric analysis of 2,351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system. *J Clion Oncol*. 2011;29(15):1963-70.
36. Solé F, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, Calasanz MJ, Luno E, et al. Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica*. *Br J Haematol*. 2000;108(2):346-56.
37. Solé F, Luno E, Sanzo C, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2005; 90(9):1168-78.
38. Bernasconi P, Klersy C, Boni M, Cavigliano PM, Calatroni S, Giardini I, 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.

-
39. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Hildebrandt B, 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 (13): 4385-95.
40. Schanz J, Tuchler H, Solé F, Mallo M, Luno E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol*. 2012;30(8): 820-9.
41. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012.120:2454-2465
42. Heim S. Cytogenetic findings in primary and secondary MDS. *Leuk Res*. 1992.16(1):43-6.
43. Olney HJ, LeBeau MM. The cytogenetics of myelodysplastic síndromes. *Best Practice Res Clin Heamatol*. 2001;14(3):479-95.
44. Cervera J. Importancia actual de la citogenética en el diagnóstico de los SMD. *Haematologica/ed española*. 2010;95(Suppl.6)
45. Pozdnyakova O, Miron PM, Tang G, Walter O, Raza A, Woda B, et al. Cytogenetic Abnormalities in a Series of 1029 Patients With Primary Myelodysplastic Syndromes A Report From the US With a Focus on Some Undefined Single Chromosomal Abnormalities. *Cancer*. 2008;113(12):3331-40.
46. Solé F, Torradabella M, Granada I, Florensa L, Vallespi T, Ribera JM, et al. Isochromosome 17q as a sole anomaly: a distinct myelodysplastic síndrome entity?. *Leuk Res*. 1993(8):717-20
47. Lai JL, Preudhomme C, Zandecki M, Flactif M, Vanrumbeke M, Lepelley P, et al. Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with 17p deletion. An entity characterized by specific dysgranulopoïesis and high incidence of P53 mutations. *Leukemia*. 1995; 9(3):370-81.

-
48. Jary L, Mossafa H, Fourcade C, Genet P, Pulik M, Flandrin G. The 17p-syndrome: a distinct myelodysplastic syndrome entity?. *Leukemia Lymphoma*. 1997; 25(1-2):163-8
49. 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(3):1008-15.
50. Fourcade C, Jary L, Mossafa H, Louvel D. A particular myelodysplasia: 17p-syndrome. *Ann Biol Clin*. 1998;56(6):724-6.
51. Merlat A, Lai JL, Sterkers Y, Demory JL, Bauters F, Preudhomme C, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 17p deletion. A report on 25 cases. *Leukemia*. 1999;13(2):250-7.
52. Castro PD, Liang JC, Nagarajan L. Deletions of chromosome 5q13.3 and 17p loci cooperate in myeloid neoplasms. *Blood*. 2000;95(6):2138-43.
53. Jasek M, Gondek LP, Bejanyan N, Tiu R, Huh J, Theil KS, et al. TP53 mutations in myeloid malignancies are either homozygous or hemizygous due to copy number-neutral loss of heterozygosity or deletion of 17p. *Leukemia*. 2010;24(1):216-9.
54. Kanagal-Shamanna R, Bueso-Ramos CE, Barkoh B, Lu G, Wang S, Garcia-Manero G, et al. Myeloid neoplasms with isolated isochromosome 17q represent a clinicopathologic entity associated with myelodysplastic/myeloproliferative features, a high risk of leukemic transformation, and wild-type TP53. *Cancer*. 2012;118:2879-88.
55. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood*. 2009;114(12):2393-400.
56. Rose C, Brechignac S, Vassilief D, Pascal L, Stamatoullas A, Guerci A, Larbaa D, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Chaury MP, Roy L, Cheze S, Morel P, Fenaux P. Groupe Francophone des Myélodysplasies. Does iron chelation therapy improve

survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). *Leuk Res.* 2010 Jul;34(7):864-70.

57. Jadersten M, Montgomery SM, Dybedal I, Porwit-Mac-Donald A, Hellström-Lindberg E. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood.* 2005;106(3):803-11.

58. List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2005;352(6):549-57.

59. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1456-65.

60. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, Dewald GW, Bennett JM, Deeg HJ, 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(1):86-93.

61. Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (15): 2505-11.

62. García R, de Miguel D, Bargay J, Bernal T, González JR, Tormo M, et al. Effectiveness of various dosage regimens of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes: Safety and efficacy final data from the Spanish azacitidine compassionate use registry. *ASH Annual Meeting Abstracts.* *Blood.* 2010;116(21):1853.

63. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002; 20(10):2429-40.

64. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, 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(3):223-32.

-
65. Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Turlure P, et al. Prognostic factors for response and over- all survival in 282 patients with higher-risk myelodysplas- tic syndromes treated with azacitidine. *Blood*. 2011;117 (2):403-11.
66. Park Y-H, Lee J-H, Lee KH, Lee J-H, Kim D-Y, Kim S-D, et al. Survival advantage with hypomethylating agents in patients with higher risk myelodysplastic syndrome. *ASH Annual Meeting Abstracts*. *Blood*. 2010;116(21):1859.
67. Sierra J, Pérez WS, Rozman C, Carreras E, Klein JP, Rizzo JD, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood*. 2002;100(6):1997-2004.
68. Sekeres MA, List AF, Cuthbertson D, Paquette R, Ganetzky R, Latham D, et al. Phase I combination trial of lenalidomide and azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2253-8.
69. Sekeres MA, Komrokji RS, Lancet JE, Tiu RV, Advani AS, Afalse M, et al. Final results from the phase 2 continuation study of the lenalidomide and azacitidine combination in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS). *ASH Annual Meeting Abstracts*. *Blood*. 2011;118(21):607
70. Sánchez-Castro J, Marco-Betés V, Gómez-Arbonés X, Arenillas L, Valcarcel D Vallespí T, et al. Characterization and prognostic implication of 17 chromosome abnormalities in myelodysplastic síndrome. *Leuk Res*. 2013:769-76.
71. Shaffer Lisa G, Tommerup N. *ISCN 2005: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Karger in collaboration with cytogenetics and Genome Research; 2005.
72. Chun K, Hagemeijer A, Iqbal A, Slovak ML. Implementation of standardized international karyotype scoring practices is needed to provide uniform and systematic evaluation for patients with myelodysplastic syndrome using IPSS criteria: An International Working Group on MDS Cytogenetics Study. *Leuk Res* 2009;34:160-65.
73. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: Analysis of 1612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood*. 1998;92(7):2322-33.

-
74. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: A Southwest Oncology Group/ Eastern Cooperative Oncology Group study. *Blood*. 2000;96(13):4075-83.
75. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with *de novo* acute myeloid leukemia: Results from Cancer and Leukemia group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002;100(13):4325-36.
76. Valcárcel D, Ademà V, Solé F, Ortega M, Nomdedeu B, Guillermo Sanz, et al. Complex, Not Monosomal, Karyotype Is the Cytogenetic Marker of Poorest Prognosis in Patients With Primary Myelodysplastic Syndrome. *JCO*. 2013;916-22;
77. Toyama K, Ohyashiki K, Yoshida Y, Abe T, Asano S, Hirai H et al. Clinical implications of chromosomal abnormalities in 401 patients with myelodysplastic syndromes: a multicentric study in Japan. *Leukemia* 1993;7:499-508.
78. Morel P, Hebbar M, Lai JL, Duhamel A, Preudhomme C, Wattel E, et al. Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in *de novo* myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. *Leukemia*. 1993;7:1315-1323.
79. Rubin CM, Arthur DC, Woods WG, Lange BJ, Nowell PC, Rowley JD, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leucemia in children: Correlation between chromosomal abnormalities and prior therapy. *Blood*.1991;78(11):2982-2988
80. Stuppia L, Palka G, Fioritoni G, Calabrese G, Guanciali Franchi P, D'Arcangelo L, et al. Karyotypic changes identified by HaellI restriction endonuclease banding in a patient with M2 acute non-lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 1990:310-311.
81. Novak A, Jankovic G, Rolovic Z. Two karyotypically unrelated clones with the t(5;17) and deletion of 5q in myelodysplastic syndrome. *Cancer Genet Cytogenet*. 1992:100-102.

-
82. Baer MR, Sreekantaiah C, Jani Sait SN, Sawyer AM, Block A, Sandberg AA et al. Cytogenetic study of maturing granulocytes in bone marrow of patients with acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. 1990:297-301.
83. Le Beau MM, Albain KS, Larson RA, Vardiman JW, Davis EM, Blough RR, et al. Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute non lymphocytic leukemia: Further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no 5 and 7. *JCO*. 1986:325-45.
84. Jonveaux P, Derré J, Berger R. Whole arm translocation t(17;18): A non-random abnormality of myeloid cell proliferation. *Leukemia*. 1993:1987-89.
85. Rigolin GM, Bigoni R, Milani R, Cavazzini F, Roberti MG. Clinical importance of interphase cytogenetics detecting occult chromosome lesions in myelodysplastic syndromes with normal karyotype. *Leukemia*. 2001:1841-7.
86. Mallo M, Arenillas L, Espinet B, Salido M, Hernández JM, Lumbreras E, et al . Fluorescence *in situ* hybridization improves the detection of 5q31 deletion in myelodysplastic syndromes without cytogenetic evidence of 5q-. *Haematologica* 2008;93(7);1001-08.
87. Ademà V, Hernández JM, Abáigar M, Lumbreras E, Such E, Calull A, et al. Application of FISH 7q in MDS patients without monosomy 7 or 7q deletion by conventional G-banding cytogenetics: does -7/7q- detection by FISH have prognostic value? *Leuk Res*. 2013;37(4):416-21.
88. Soenen V, Preudhomme C, Roumiere C, Daudignon A, Luc lai J, Fenaux P. 17p Deletion in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. Analysis of Breakpoints and Deleted Segments by Fluorescence *In situ*. *Blood*. 1998,91(3);1008-15.
89. Cuneo A, Bigoni R, Cavazzini F, Bardi A, Roberti MG, Agostini P, et al. Incidence and significance of cryptic chromosome aberrations detected by fluorescent *in situ* hybridization in acute myeloid leucemia with normal karyotype. *Leukemia*. 2002:1745-51.
90. Sebaa A, Ades L, Baran-Marzack F, Mozziconacci MJ, Penther D, Dobbelstein S, et al. Incidence of 17p deletions and TP53 mutation in myelodysplastic syndrome

and acute myeloid leukemia with 5q deletion. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012;51(12):1086-92.

91. Silveira CG, Oliveira FM, Valera ET, Ikoma MR, Borgonovo T, Cavalli IJ, et al. New recurrent deletions in the PPARgamma and TP53 genes are associated with childhood myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*. 2009;33(1):19-27.

10. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Grupos de supervivencia según índice pronóstico español	19
Figura 2. Índice del MDACC para SMD de bajo riesgo. Supervivencia	21
Figura 3. Índice del MDACC. Supervivencia según el grupo IPSS	22
Figura 4. Grupos de riesgo citogenético según el IPSS-R	25
Figura 5. Supervivencia basada en las categorías de riesgo del IPSS-R	27
Figura 6. Evolución a LAM basada en las categorías de riesgo del IPSS-R	27
Figura 7. SG según grupo pronóstico y edad	28
Figura 8. IPSS-R. Grupos de riesgo ajustados a la edad	28
Figura 9. Cariotipo Humano normal	31
Figura 10. Esquema cromosomas humanos	33
Figura 11. Diagrama cromosoma 17 según ISCN 2009	33
Figura 12. Supervivencia y mutación de <i>TP53</i>	36
Figura 13. RESMD hasta abril de 2011	52
Figura 14. Sondra FISH 17p13.1	65
Figura 15. Clasificación según IPSS. Pacientes con alteración de cr17	74
Figura 16. Porcentaje de pacientes en función de la pérdida de 17p	75
Figura 17. Tipo de alteración del cromosoma 17	75
Figura 18. Complejidad del cariotipo	76
Figura 19. Número de alteraciones asociadas a la del cr17	76
Figura 20. Supervivencia de los pacientes con alteraciones de cr17	83
Figura 21. Pronóstico en función del tipo de alteración	90
Figura 22. SG y transformación LAM según el tipo de alteración	91

Figura 23. SG y transformación LAM según la complejidad del cariotipo	94
Figura 24. SG y tLAM. Cr17 vs cariotipo alterado sin cr17 implicado.	99
Figura 25. Complejidad del cariotipo. Cr17 vs No cr17 implicado.....	100

11. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cronología y terminología de los SMD	10
Tabla 2. Clasificación FAB (1992)	11
Tabla 3. Clasificación OMS 2001	12
Tabla 4. Clasificación OMS 2008	13
Tabla 5. Comparación FAB vs OMS.....	14
Tabla 6. IPSS: variables pronósticas.....	15
Tabla 7. IPSS: resultados clínicos y grupos pronósticos	16
Tabla 8. WPSS: variables pronósticas.....	17
Tabla 9: WPSS: grupos pronósticos.....	17
Tabla 10. IPSS vs WPSS	18
Tabla 11. Índice pronóstico español.....	18
Tabla 12. IPE: grupos pronósticos.....	18
Tabla 13. Índice pronóstico de Düsseldorf.....	19
Tabla 14. Índice pronóstico de Düsseldorf. Supervivencia.....	19
Tabla 15. Índice del MDACC para SMD de bajo riesgo	20
Tabla 16. Puntuación del Índice del MDACC para SMD de bajo riesgo.....	20
Tabla 17. Índice del MDACC. Variables	21
Tabla 18. Índice del MDACC.Supervivencia por subgrupos	22
Tabla 19. IPSS-R. Clasificación citogenética.....	25
Tabla 20. IPSS-R: variables pronósticas	26
Tabla 21. IPSS-R: grupos de riesgo	26
Tabla 22. IPSS-R. Mortalidad.....	27

Tabla 23. IPSS (n=816) vs IPSS-R (n=7012).....	29
Tabla 24. Características demográficas. Cromosoma 17	71
Tabla 25. Características analíticas. Cromosoma 17	72
Tabla 26. Clasificación FAB. Pacientes con alteraciones cr17	73
Tabla 27. Clasificación OMS 2001. Pacientes con alteraciones del cr17	73
Tabla 28. Características demográficas y complejidad del cariotipo.	78
Tabla 29. Características analíticas y complejidad del cariotipo.....	79
Tabla 30. Clasificación FAB/OMS y complejidad del cariotipo.....	80
Tabla 31. Clasificación IPSS y complejidad del cariotipo.	80
Tabla 32. Tipo de alteración de cr17 y complejidad del cariotipo.	81
Tabla 33. Pérdida de 17p y complejidad del cariotipo.	81
Tabla 34. Pacientes con alteraciones del cr17 y complejidad del cariotipo	82
Tabla 35. Características demográficas y supervivencia global.	84
Tabla 36. Características demográficas y transformación a LAM.....	85
Tabla 37. Características analíticas y supervivencia global.....	86
Tabla 38. Características analíticas y transformación a LAM.	86
Tabla 39. Clasificación FAB/OMS 2001 y supervivencia global.....	87
Tabla 40. Clasificación FAB/OMS 2001 y transformación a LAM.	88
Tabla 41. Riesgo IPSS y supervivencia global.	89
Tabla 42. Riesgo IPSS y transformación a LAM.	89
Tabla 43. Tipo de alteración de cr17 y supervivencia global.	92
Tabla 44. Pérdida de 17p y supervivencia global.	92
Tabla 45. Tipo de alteración de cr17 y transformación LAM.....	93
Tabla 46. Pérdida de 17p y transformación a LAM.	93

Tabla 47. Complejidad del cariotipo y supervivencia global.....	95
Tabla 48. Complejidad del cariotipo y transformación a LAM.	96
Tabla 49. Factores pronósticos para SG y transformación a LAM (meses).	97
Tabla 50. Alteraciones aisladas y SG. Cr17 vs no cr17 implicado.	101
Tabla 51. Cariotipo complejo y SG. Cr17 vs no cr17 implicado.	101
Tabla 52. Cariotipo complejo con i(17q) vs complejo sin cr17 implicado. SG.	101
Tabla 53. Cariotipo complejo con monosomía 17 vs complejo sin cr17 implicado. SG.....	102
Tabla 54. Clasificación FAB de los pacientes del estudio FISH 17p (<i>TP53</i>)	103
Tabla 55. Clasificación OMS de los pacientes del estudio FISH 17p.....	104
Tabla 56: Resultados de Citogenética y FISH de 17p13.1 del grupo de pacientes sin evidencia de i(17q), -17, del17p ni add(17p)) por citogenética convencional	104
Tabla 57: Pacientes con pérdida de 17p solo por FISH.....	105
Tabla 58: Resultados de Citogenética y FISH de 17p13.1 del grupo con i(17q), -17, del17p o add(17p) (C17) por CC.....	106
Tabla 59. Características del grupo control del estudio FISH 17p	106

12. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ALIPS. Precursores inmaduros de localización anómala

Alo-TPH. Alo-trasplante de precursores hematopoyéticos

Alo-TPH. Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos

AR. Anemia refractaria.

AREB Anemia refractaria con exceso de blastos.

AREB-t. Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación.

ARS. anemia refractaria con sideroblastos en anillo.

CAN. Cifra absoluta de neutrófilos

CC. Citogenética convencional

CMF. Citometría de flujo

CRDM. Citopenia refractaria con displasia multilínea.

CRDM-SA. Citopenia refractaria con displasia multilínea con sideroblastos en anillo.

del(5q). Deleción del brazo largo del cromosoma 5.

EMR. enfermedad mínima residual

FISH. Hibridación *in situ* fluorescente

GCECGH. Grupo Español de Citogenética Hematológica

GESMD. Grupo español de síndromes mielodisplásicos

Hb. Hemoglobina

IPE. Índice pronóstico español.

IPSS. International Prognostic Scoring System

IPSS-R. IPSS Revisado

LA. Leucemia aguda.

LAM. Leucemia aguda mieloide.

LDH. Lactato deshidrogenasa

LMMC. Leucemia mielomonocítica crónica.

MDACC. M.D. Anderson Cancer Center.

MO. Médula ósea

PIts. Cifra de plaquetas

RESMD. Registro español de síndromes mielodisplásicos

SG. Supervivencia global.

SMD. Síndrome mielodisplásico

SMD/SMPC. Síndromes mielodisplásicos/síndromes mieloproliferativos crónicos

SNP/CGH. Single nucleotide polymorphism/comparative genomic hybridization.

SP. Sangre periférica

WPSS. WHO classification-based prognostic scoring system.

12. ANEXO

Hospitales participantes en el GESMD.

Consulta web: GESMD noviembre 2013

Galicia

- C. H. Arquitecto Marcide [Santiago de Compostela]
- C. H. de Pontevedra [Pontevedra]
- C. H. U. de A Coruña [A Coruña]
- C. H. U. de Ourense [Orense]
- C. H. U. de Santiago [Santiago de Compostela]
- C. H. U. Xeral Cies [Vigo]
- H. C. de Monforte de Lemos [Lugo]
- H. de Povisa [Vigo]
- H. U. Lucus Augusti [Lugo]

Asturias

- H. Central de Asturias [Oviedo]
- H. de Cabueñes [Gijón]
- H. Valle de Nalón [Langreo]
- H. Vital Álvarez Buylla [Mierez]

Cantabria

- H. U. Marqués de Valdecilla [Santander]

País Vasco

- H. Comarcal de Irún [Irún]
- H. de Txagorritxu [Vitoria-Gastaeiz]
- H. U. Cruces [San Vicente de Barakaldo]
- H. de Basurto [Bilbao]
- H. de Donostia [San Sebastián]

Navarra

- Clínica Universidad de Navarra [Pamplona]
- C. H. de Navarra [Pamplona]
- H. Reina Sofía de Tudela [Tudela]
- La Rioja

- H. de San Pedro [Logroño]

Aragón

- H. C. U. Lozano Blesa [Zaragoza]
- H. Miguel Servet [Zaragoza]

Catalunya

- Althaia [Manresa]
- Consorci Sanitari de Terrassa [Terrassa]
- H. U. Arnau de Vilanova [Lleida]
- H. de la Santa Creu i Sant Pau [Barcelona]
- H. de Mataró [Mataró]
- H. del Mar [Barcelona]
- H. G. de Granollers [Granollers]
- Centro Médico Teknon [Barcelona]
- Corporació Sanitària Clínic [Barcelona]
- H. Creu Roja d'Hospitalet [Hospitalet de Llobregat]
- H. de L'Esperança [Barcelona]
- H. de Sabadell Corporació Sanitària Parc Taulí [Sabadell]
- H. U. Clínic de Barcelona [Barcelona]
- H. U. de Bellvitge [Hospitalet de Llobregat]
- H. U. Joan XXIII [Tarragona]
- H. U. Vall d'Hebrón [Barcelona]
- H. Verge de la Cinta de Tortosa [Tarragona]
- ICO H. Doctor Josep Trueta [Girona]
- ICO H. Duran i Reynals [Hospitalet de Llobregat]
- ICO H. Germans Trias i Pujol [Badalona]
- Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras [Barcelona]
- H. U. Bellvitge [Barcelona]

Islas Baleares

- H. Comarcal de Inca [Mallorca]
- H. Son Llätzer [Mallorca]
- H. U. Son Espares [Mallorca]

Castilla y León

- Centro de Investigación del Cáncer [Salamanca]
- H. C. de Valladolid [Valladolid]

- H. G. de Segovia [Segovia]
- H. Nuestra Señora de Sónsoles [Ávila]
- H. Santa Bárbara [Soria]
- H. U. de León [León]
- H. U. de Salamanca [Salamanca]

Madrid

- Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas [Madrid]
- Fundación Jiménez Díaz [Madrid]
- H. C. San Carlos [Madrid]
- H. Central de la Defensa 'Gómez Ulla' [Madrid]
- H. U. de Fuenlabrada [Fuenlabrada]
- H. del Sureste [Arganda del Rey]
- H. G. U. Gregorio Marañón [Madrid]
- H. U. 12 de Octubre [Madrid]
- H. U. de Getafe [Getafe]
- H. U. de la Princesa [Madrid]
- H. U. de Móstoles [Madrid]
- H. U. Fundación Alcorcón [Madrid]
- H. U. Infanta Leonor [Madrid]
- H. Infanta Sofía [Madrid]
- H. U. La Paz [Madrid]
- H. U. Madrid Sanchinarro [Madrid]
- H. U. Príncipe de Asturias [Alcalá de Henares]
- H. Ramón y Cajal [Madrid]
- H. U. Severo Ochoa [Leganés]
- MD Anderson Cancer Center [Madrid]

Extremadura

- H. San Pedro de Alcántara [Cáceres]
- H. Virgen del Puerto [Cáceres]

Castilla La Mancha

- H. Gutiérrez Ortega [Ciudad Real]
- H. Virgen de La Luz [Cuenca]
- H. Virgen de La Salud [Toledo]

Comunidad Valenciana

-
- H. Arnau de Vilanova [Valencia]
 - H. C. U. de Valencia [Valencia]
 - H. de la Plana [Villareal]
 - H. de Manises [Manises]
 - H. de Sagunto [Sagunto]
 - H. U. Dr. Peset [Valencia]
 - H. Francesc de Borja de Gandía [Gandía]
 - H. G. de Castellón [Castellón]
 - H. G. de Elda [Alicante]
 - H. G. U. d'Alacant [Alicante]
 - H. G. U. de Elche [Elche]
 - H. G. U. de Valencia [Valencia]
 - H. U. de la Ribera [Alcira]
 - H. U. La Fe de Valencia [Valencia]
 - Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO) [Valencia]

Andalucía

- Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén [Jaén]
- H. Costa del Sol [Marbella]
- H. de Jerez [Cádiz]
- H. R. U. Carlos Haya [Málaga]
- H. Juan Ramón Jiménez [Huelva]
- H. San Juan de La Cruz [Úbeda]
- H. U. de Puerto Real [Cádiz]
- H. U. de Valme [Sevilla]
- H. U. Puerta del Mar [Cádiz]
- H. Reina Sofía de Córdoba [Córdoba]
- H. U. San Cecilio [Granada]
- H. U. Virgen de la Victoria [Málaga]
- H. U. Virgen de las Nieves [Granada]
- H. Virgen del Rocío [Sevilla]
- H. Virgen de la Macarena [Sevilla]

Murcia

- H. G. U. Morales Meseguer [Murcia]
- H. G. U. Santa Lucía [Cartagena]

- H. Rafael Méndez [Lorca]
- H. U. Virgen de la Arrixaca [Murcia]

Islas Canarias

- H. G. de la Palma [La Palma]
- H. Insular de Gran Canaria [Las Plamas de Gran Canarias]
- H. Insular Nuestra Señora de los Reyes [El Hierro]
- H. U. de Canarias [Tenerife]
- H. U. de Gran Canaria Dr. Negrín [Las Plamas de Gran Canarias]

