

# Aplicación del Sistema Pronóstico Internacional revisado (IPSS-R) en 511 pacientes con Síndromes Mielodisplásicos de población Argentina

## Application of the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for Myelodysplastic Syndromes (MDS) in 511 Argentinean patients

Trabajo presentado en Sesión Plenaria del XXI Congreso Argentino de Hematología

Belli CB<sup>1#</sup>, Bestach Y<sup>1</sup>, Prates MV<sup>2#</sup>, Sakamoto F<sup>3</sup>  
Alfonso G<sup>4#</sup>, Rosenhain M<sup>5#</sup>; Narbaitz M<sup>6#</sup>  
Gonzalez J<sup>7#</sup>, Bengió R<sup>6</sup>, Irene B Larripa I<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>LABORATORIO DE GENÉTICA HEMATOLÓGICA, INSTITUTO DE MEDICINA EXPERIMENTAL / CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TÉCNICAS (IMEX / CONICET), ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA (ANM), BS AS;  
<sup>2</sup>HOSPITAL ITALIANO DE LA PLATA, LA PLATA; <sup>3</sup>GRUPO MONTECASEROS, PARANÁ;  
<sup>4</sup>HGA "A. POSADAS", HAEDO; <sup>5</sup>HGA "E. TORNÚ", BUENOS AIRES;  
<sup>6</sup>INSTITUTO DE INVESTIGACIONES HEMATOLÓGICAS (IIHEMA) / ANM, BS AS;  
<sup>7</sup>HGA "C. DURAND", BUENOS AIRES; #EN REPRESENTACIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO DE LOS SMD, SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA, ARGENTINA.

cbelli@hematologia.anm.edu.ar

Fecha de recepción: 03/01/2014  
Fecha de aprobación: 30/01/2014



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA, Vol.18 N° 1: 17-25  
Enero - Abril 2014

### Resumen

El Índice Pronóstico Internacional, el "gold standard" de los sistemas disponibles para predecir el comportamiento de los pacientes con SMD, ha sido recientemente revisado (IPSS-R). Nuestro objetivo fue aplicar el IPSS-R en pacientes de población Argentina debido a su factible utilización en la práctica diaria.

Se analizó una serie de 511 pacientes (290 pertenecientes al Registro Argentino de Enfermedades Hematológicas con SMD *de novo* (1981-2013), con una edad mediana de 70 años y una relación de sexos M/F de 1,3. Durante el seguimiento (mediana de sobrevida: 44 meses), 22% de los pacientes presentaron progresión leucémica y 43% fallecieron.

La descripción demográfica, la distribución de los parámetros clínicos, citogenéticos y grupos de riesgo según el IPSS, y los respectivos tiempos de sobrevida y de progresión leucémica, obtenidos en nuestra serie fueron similares a los descriptos en el trabajo original. Los pacientes fueron clasificados según el IPSS-R en: 104 (20%) Muy

Bajo, 209 (41%) Bajo, 75 (15%) Intermedio, 71 (14%) Alto y 52 (10%) Muy Alto, con una sobrevida (50%) de 125, 62, 34, 19 y 13 meses ( $p<0,001$ ) y tiempo de progresión leucémica (25%) de 125, 124, 23, 6 y 5 meses ( $p<0,001$ ), respectivamente. Los pacientes categorizados según el IPSS fueron re-distribuidos en las categorías definidas por el IPSS-R (Kendall's tau= 0,702) mostrando que el grupo de riesgo Intermedio-1 representa el 83% (62/75) del riesgo Intermedio y el 24% (17/71) del riesgo Alto. La edad y el sexo mostraron diferencias significativas para predecir sobrevida en los grupos de menor riesgo. La aplicación del IPSS-R ajustado por edad permitió individualizar un 18% de pacientes de riesgo Bajo con una sobrevida significativamente menor (23 meses,  $p<0,001$ ).

El IPSS-R resultó simple de aplicar debido a que incluye variables accesibles mostrando una buena reproducibilidad en la diferenciación de grupos de riesgo en nuestra población.

**Palabras claves:** Síndromes Mielodisplásicos, Pronóstico, IPSS-R

## Abstract

The International Prognostic Scoring System, the gold standard for risk assessment in MDS, has been recently revised (IPSS-R). The aim of this study was to apply the IPSS-R in Argentinean MDS patients.

We retrospectively analyzed a cohort of 511 (290 patients belong to the MDS Registry promoted by the SAH) *de novo* MDS patients (1981-2013). The median age was 70 (17-92) with a gender ratio of 1.3. During the follow-up (median overall survival: 44 months), 22% evolved to AML and 43% died.

The demographic description, obtained percentages, survival times and time to leukemic evolution for our patients regarding cytogenetic, hematological parameters, and IPSS subgroups were similar to the IWG-PM database. Patients were classified by IPSS-R as very-low (20%), low (41%), intermediate (15%), high (14%), and very-high risk (10%), with median survival of 125, 62, 34,

19 and 13 months ( $p < 0.001$ ), and time to leukemic evolution (25%) of 125, 124, 23, 6, and 5 months, respectively ( $p < 0.001$ ).

The IPSS-R showed effective separation of the IPSS risk categories (Kendall's tau= 0.702) and the intermediate group was mainly (83%) composed by intermediate-1 IPSS risk patients. Age and gender showed statistical differences for predicting survival in the very low/ low risk group ( $p = 0.001$ ). The proposed age-adjusted categorization helped us to identify 18% among low risk IPSS-R patients with an inferior median survival (23 months,  $p < 0.001$ ).

It can be concluded that the IPSS-R system was simple to use since includes accessible variables showing a good reproducibility and effectiveness in predicting clinical outcome in our series.

**Key Words:** Myelodysplastic Syndromes, Prognosis, IPSS-R

## Introducción

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) incluyen un grupo de alteraciones hematológicas caracterizadas por la presencia de citopenias periféricas en el marco de una hematopoyesis inefectiva con una historia natural variable y riesgo de progresión a Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Los primeros criterios para una clasificación sistemática fueron definidos en el año 1982 por el grupo Franco-Americano-Británico (FAB) sobre las bases de los cambios morfológicos, el porcentaje de blastos tanto en sangre periférica (SP) como en médula ósea (MO), el porcentaje de sideroblastos anillados (SA) y el recuento de monocitos en SP<sup>(1)</sup>. En el año 1999, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propone una nueva clasificación, re-definida en el año 2008: diferencia la presencia de displasia en uno (DU) o más linajes hematopoyéticos (DM), reconoce al Síndrome 5q- como un subtipo morfológico, define el límite de 20% de blastos como indicativo de LMA y excluye el subgrupo Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC)<sup>(2-3)</sup>.

La gran variabilidad en la historia natural de los pacientes con SMD complica las decisiones clínico-terapéuticas. Durante los últimos 30 años han sido publicados diferentes sistemas para la estratificación de riesgo, los cuales han demostrado ser útiles para estimar el comportamiento de la enfermedad con la finalidad de aplicar terapéuticas ajustadas al riesgo

individual<sup>(4-5)</sup>. El Índice Pronóstico Internacional (IPSS), definido en el año 1997, se ha convertido en el "*gold standard*" de los sistemas disponibles para el establecimiento de riesgo en la práctica clínica diaria ayudando a segregar pacientes de acuerdo a su expectativa de vida y de progresión a LMA. El IPSS estratifica a los pacientes, tomando en cuenta la presencia de blastos en MO, el número de citopenias y el cariotipo, en cuatro grupos de riesgo: Bajo, Intermedio-1 (Int-1), Intermedio-2 (Int-2) y Alto<sup>(6)</sup>.

El IPSS ha sido recientemente revisado por los miembros de Grupo de Trabajo Internacional para la determinación de Pronóstico en los SMD (IWG-PM). Los autores proponen un nuevo modelo, basado en el análisis de 7012 pacientes, en el cual se definen cinco grupos de riesgo (Muy Bajo, Bajo, Intermedio, Alto y Muy Alto). Los componentes novedosos incluidos en este sistema son: cinco en vez de tres categorías de riesgo citogenético [Muy Bueno (-Y; 11q-), Bueno (cariotipo normal, 5q-, 5q- acompañando otra alteración, 12p-, 20q-), Intermedio (7q-, +8, i17q, +19, otros hallazgos), Malo (re-arreglos 3q-, -7, -7/7q- acompañando otra alteración, cariotipos complejos =3 alteraciones) y Muy Malo (cariotipos complejos > 3 alteraciones)], la categoría de blastos <5% en MO se divide en 0-2 y >2-<5%, mientras que se agrupan los pacientes con >10% de blastos; y la profundidad de las citopenias con nuevos puntos de corte para el nivel de hemoglobina (<8, ≥8-<10, ≥10

g/dL) y, el recuento de neutrófilos ( $<800$ ,  $\geq 800$  / $\mu$ L) y el de plaquetas ( $<50000$ ,  $50000-99000$ ,  $\geq 100000$  / $\mu$ L)<sup>(7)</sup>. Debido a que el IPSS-R podría resultar beneficioso para predecir el comportamiento clínico de los pacientes con SMD, el objetivo de este estudio fue aplicar este nuevo sistema en una serie de 511 pacientes de población Argentina.

## Materiales y Métodos

### PACIENTES

En el presente estudio, de carácter multicéntrico y retrospectivo, se analizaron 511 pacientes (290 pertenecientes al Registro Argentino de Enfermedades Hematológicas) con SMD *de novo* diagnosticados entre Setiembre de 1981 y Abril de 2013. Fueron incluidos pacientes que cumplían los criterios mínimos según Valent *et al*, 2007<sup>(8)</sup> y los especificados por Greenberg *et al*, 2012<sup>(7)</sup>: presencia de blastos en MO  $\leq 30\%$  o en SP  $\leq 19\%$ , recuento de glóbulos blancos  $\leq 12 \times 10^9/L$ , de neutrófilos  $\leq 8 \times 10^9/L$ , y resultado citogenético obtenido del análisis de  $\geq 11$  metafases. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento de soporte, 56 (11%) hidroxiaurea o quimioterapia, 23 (5%) fueron sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos, 96 (19%) agentes hipometilantes y 14 (3%) lenalidomida.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El método del límite según Kaplan-Meier fue utilizado para la estimación uni-variada de los tiempos de supervivencia y de progresión leucémica calculados desde el momento del diagnóstico. Cada variable fue analizada utilizando el test de log-rank (Mantel-Cox). El test de Kendall's tau fue utilizado para medir la re-distribución de los grupos de riesgo según los diferentes sistemas. El nivel de significación estadística fue fijado en 0,05. Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el sistema SPSS versión 17.00 (SPSS, Chicago, USA).

## Resultados

### DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Los pacientes fueron clasificados según FAB<sup>(1)</sup> (Tabla 1) y 434 (85%) de acuerdo a la clasificación de la OMS<sup>(3)</sup> en: 50 (12%) Citopenia Refractaria (CR) con DU/ Anemia Refractaria (AR) con SA, 18 (4%) SMD con 5q-, 235 (54%) CRDM, 52 (12%) AR con Exceso de Blastos (AREB) tipo-1 y 79 (14%) AREB tipo-2. La edad mediana fue de 70 (17-92) años y el

73% de los pacientes presentaron  $>60$  años; la razón de géneros fue de 1,3 (M/F: 290/221) y la mediana de los parámetros hematológicos fue de: 1,0%, 9,7 g/dL, 1740 / $\mu$ L y 128.850 / $\mu$ L para el porcentaje de blastos en MO, nivel de hemoglobina, recuento de neutrófilos y de plaquetas, respectivamente. Durante el seguimiento (mediana: 20,3 meses), 112 (22%) evolucionaron a LMA y 220 fallecieron (mediana de supervivencia global: 44,2 meses).

La tabla 1 provee un resumen de la descripción demográfica y de las variables clínicas estudiadas: edad, género, clasificación FAB, porcentaje de blastos en MO, categorías de riesgo citogenético de acuerdo al IPSS-R<sup>(9)</sup>, profundidad de las citopenias, y los sistemas pronósticos: IPSS<sup>(6)</sup>, IPSS-R e IPSS-R ajustado por edad<sup>(7)</sup>. La tabla 1 también detalla la información obtenida del análisis univariado (log-rank y el nivel de significación estadística): tiempo de supervivencia (50%) y de progresión leucémica (25%) para cada variable.

### ANÁLISIS CITOGENÉTICO

Entre los 511 pacientes, 212 (42%) presentaron cariotipo alterado con una, dos, tres o  $\geq$  cuatro aberraciones en 146 (69%), 32 (15%), 9 (4%) y 25 (12%) casos, respectivamente. Las alteraciones citogenéticas más frecuentes fueron: del(5q) (19% de los 212 pacientes con cariotipo alterado; 5q- aislada: 24 casos, +otra alteración: 4, conformando cariotipos complejos: 13), -7 (8%; aislada: 9, acompañada: 8), del(7q) (8%; aislada: 8, acompañada: 9), +8 (23%; aislada: 29, acompañada: 19), del(20q) (8%; aislada: 12, acompañada: 6), pérdida del cromosoma Y (10%; aislada: 15, acompañada: 7). Además, dentro de las restantes alteraciones citogenéticas de baja frecuencia mencionadas en la nueva categorización de riesgo: 4 pacientes presentaron rearrreglos 3q; 3 casos del(11q) aislada; 2 casos del(12p), 3 casos i(17q) y 2 pacientes +19.

La categorización de riesgo propuesta por el IPSS-R<sup>(7)</sup> (Muy Bueno/ Bueno/ Intermedio/ Malo/ Muy Malo: 4/ 67/ 20/ 5/ 5%) permitió determinar diferencias significativas en la predicción de supervivencia y de evolución leucémica (Tabla 1,  $p < 0,001$ ).

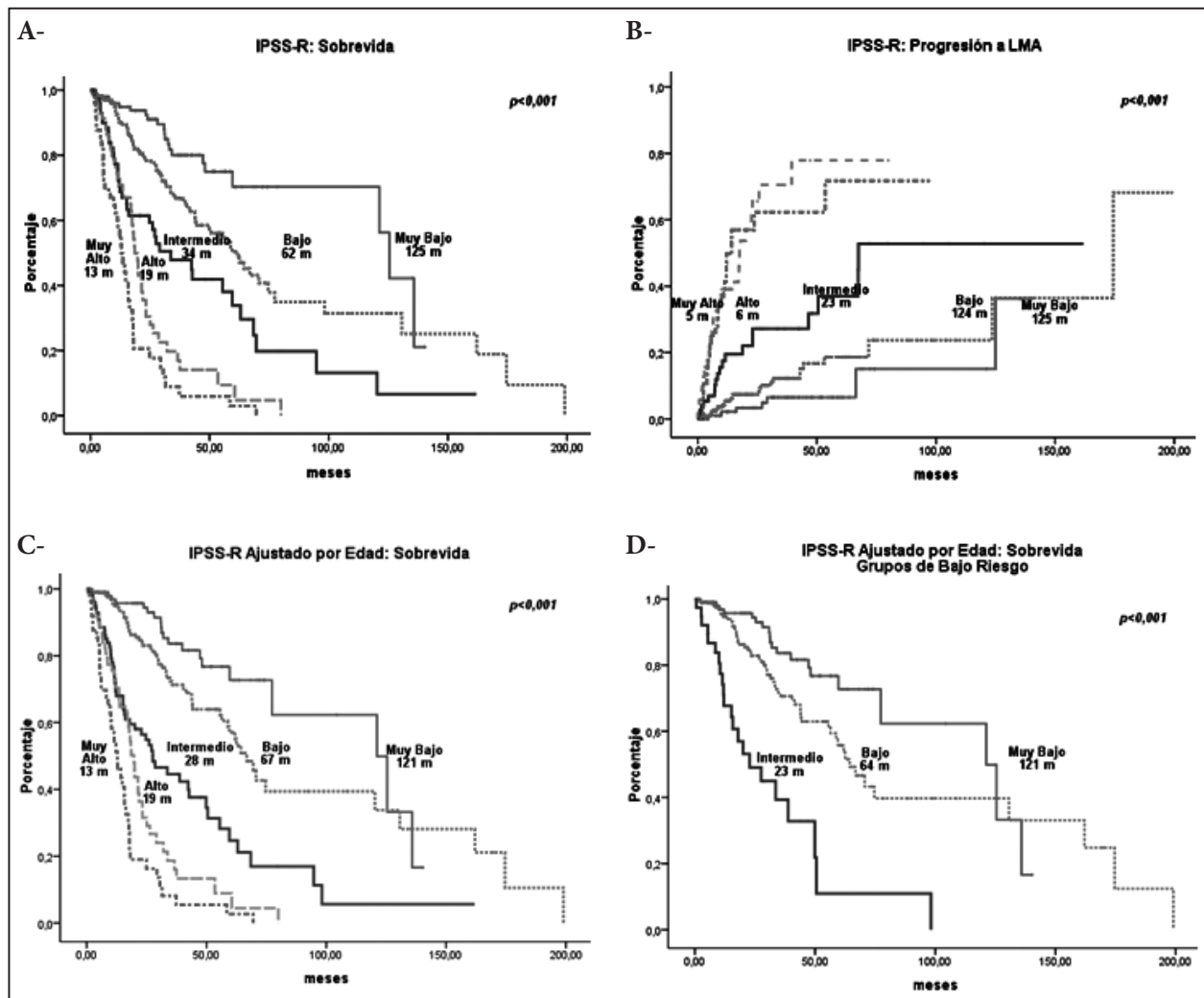
### REDISTRIBUCIÓN DEL IPSS-R CON RESPECTO AL IPSS

La distribución de nuestros pacientes con respecto a las categorías de riesgo propuestas por el IPSS Bajo/ Int-1/ Int-2/ Alto: 35/ 42/ 16/ 7%, fue similar a las

obtenidas en la serie original descrita por Greenberg *et al*, 1997 (33/ 38/ 22/ 7%)<sup>(6)</sup>, y también a la obtenida por Greenberg *et al*, 2012 (37/ 40/ 16/ 7%)<sup>(7)</sup>. Además, estos grupos mostraron medianas de supervivencia y tiempos de progresión leucémica comparables con ambas series (Tabla 1). Estas similitudes también fueron observadas con respecto a la nueva categorización de riesgo propuesta por el IPSS-R Muy Bajo/ Bajo/ Intermedio/ Alto/ Muy Alto (nuestra serie: 20/ 41/ 15/ 14/ 10%, IWG-PM 19/ 38/ 20/ 13/ 10%), y su respectiva evolución clínica (Tabla 1;

Figura 1-A y -B).

El entrecruzamiento entre las categorías de riesgo del IPSS-R y del IPSS (Kendall's tau= 0,746) muestra que a casi la totalidad (312/313, 100%) de los pacientes de riesgo Muy Bajo/Bajo les correspondía un riesgo Bajo/ Int-1 según el IPSS y la mayoría (62/75, 83%) de los pertenecientes al Intermedio provienen del riesgo Int-1. Con respecto al riesgo Alto/Muy Alto, si bien la mayoría (106/123, 80%) pertenecían a los riesgos Int-2/Alto, a un 20% (17/123) se les adjudicaba un riesgo Int-1 (Tabla 2).



**Figura 1:** Relevancia pronóstica de los grupos de riesgo de acuerdo al IPSS-R en la serie de 511 pacientes con SMD de novo de población Argentina. Curvas según Kaplan-Meier para: A- Supervivencia de acuerdo al IPSS-R, B- Progresión a Leucemia Mieloide Aguda (LMA); C- Supervivencia de acuerdo al IPSS-R ajustado por edad para la población general, y D- para los subgrupos de riesgo Muy Bajo y Bajo.

**Tabla 1:** Análisis de variables y sistemas pronósticos para sobrevida y progresión a Leucemia Mieloide Aguda

Variables	Pacientes n (%)	Sobrevida			Progresión a LMA		
		eventos	50% (m)	Log Rank	eventos	25% (m)	Log Rank
<b>Género</b>							
Femenino	221 (43,2)	73	64,3	19,533*	41	46,5	4,333 (p=0,037)
Masculino	290 (56,8)	147	33,4		71	23,8	
<b>Edad (años)</b>							
≤60	137 (26,8)	55	69,5	4,149 (p=0,042)	42	23,0	3,370 (p=0,066)
>60	374 (73,2)	165	43,8		70	44,3	
<b>Clasificación FAB</b>							
AR	263 (51,5)	83	69,5	40,017*	29	123,6	53,846*
ARSA	45 (8,8)	16	64,3		3	NA	
AREB	112 (21,9)	74	18,1		44	9,0	
AREBt	34 (6,7)	23	15,8		22	4,0	
LMMC	57 (11,2)	24	37,5		14	23,6	
<b>Blastos MO (%)</b>							
0-2	304 (59,5)	100	66,8	107,691*	32	123,6	141,416*
>2-<5	52 (10,2)	18	63,0		8	46,5	
5-10	84 (16,4)	53	21,5		30	9,9	
>10	71 (13,9)	49	15,8		42	4,6	
<b>Grupos de Riesgo Citogenético</b>							
Muy Bueno	18 (3,5)	6	68,5	60,532*	4	67,5	23,447*
Bueno	340 (66,5)	120	61,9		60	66,3	
Intermedio	101 (19,8)	55	34,8		27	26,0	
Malo	27 (5,3)	19	16,8		12	9,9	
Muy Malo	25 (4,9)	20	13,8		9	5,3	
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>							
≥10	228 (44,6)	81	68,5	34,801*	36	67,4	15,554*
8-9,9	172 (33,7)	77	31,5		47	17,5	
<8	111 (21,7)	62	21,5		29	14,6	
<b>Recuento de Plaquetas (/μL)</b>							
≥100.000	315 (61,6)	121	58,5	24,405*	58	50,5	14,144
50-99.000	97 (19,0)	47	42,7		24	46,5	
<50.000	99 (19,4)	52	24,9		30	10,9	
<b>Recuento de Neutrófilos (/μL)</b>							
≥800	424 (83)	169	55,6	17,570*	76	53,6	29,104*
<800	87 (17)	51	21,4		36	10,9	
<b>IPSS</b>							
Bajo	178 (34,8)	39	74,6	138,611*	8	125,0	134,046*
Intermedio-1	214 (41,9)	98	42,7		46	42,9	
Intermedio-2	81 (15,9)	54	18,1		37	7,5	
Alto	38 (7,4)	29	12,2		21	5,0	
<b>IPSS-R</b>							
Muy Bajo	104 (21,1)	21	125,4	151,091*	7	125,0	125,953*
Bajo	209 (34,4)	76	61,9		25	123,6	
Intermedio	103 (20,2)	39	33,7		19	23,1	
Alto	72 (14,1)	45	18,6		37	6,0	
Muy Alto	52 (10,2)	39	12,9		24	5,4	
<b>IPSS-R ajustado por Edad</b>							
Muy Bajo	108 (21,1)	20	121,2	180,557*			
Bajo	176 (34,4)	58	66,8				
Intermedio	103 (20,2)	54	27,5				
Alto	72 (14,1)	47	19,7				
Muy Alto	52 (10,2)	41	12,8				

MO: Médula ósea, NA: no se alcanzó, m: meses, IPSS: Índice Pronóstico Internacional; IPSS-R: IPSS revisado; AR: Anemia Refractaria, ARSA: AR con Sideroblastos Anillados (SA); AREB: AR con Exceso de Blastos, AREBt: AREB en transformación; LMMC: Leucemia Mielomonocítica Crónica; CRDU: Citopenia Refractaria con displasia (CRD) unilíneaje; CRDM: CRD multilíneaje; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; \*: Todos los p no especificados son p<0.001.



**Tabla 2: Re-distribución de los pacientes con respecto a las categorías de riesgo según el IPSS-R y el IPSS**

Índices Pronósticos	IPSS-R					Total
	Muy Bajo	Bajo	Intermedio	Alto	Muy Alto	
<b>IPSS</b>						
Bajo	88 (85%)	89 (43%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	178 (35%)
Intermedio-1	16 (15%)	119 (57%)	62 (83%)	17 (24%)	0 (0%)	214 (42%)
Intermedio-2	0 (0%)	1 (1%)	11 (15%)	47 (66%)	22 (42%)	81 (16%)
Alto	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	7 (10%)	30 (58%)	38 (7%)
<b>Total</b>	<b>104 (100%)</b>	<b>209 (100%)</b>	<b>75 (100%)</b>	<b>71 (100%)</b>	<b>52 (100%)</b>	<b>511</b>

**Tabla 3: Sobrevida y evolución a LMA de acuerdo al género y a la edad respecto de las categorías de riesgo según el IPSS-R**

	Total N	IPSS-R														
		Muy Bajo/ Bajo					Intermedio					Muy Alto/ Alto				
	N	SV (50%, m)	p value	Ev. LMA (25%, m)	p value	N	SV (50%, m)	p value	Ev. LMA (25%, m)	p value	N	SV (50%, m)	p value	Ev. LMA (25%, m)	p value	
Total	511	313	70,7		123,6		75	33,7		23,1		123	17,3		6,0	
<b>Género</b>																
Femenino	221	142	135,8	<0,001	123,6	=0,107	26	59,5	=0,152	46,5	n.s.	53	15,8	n.s.	5,5	n.s.
Masculino	290	171	58,8		71,7		49	27,0		18,8		70	17,9		6,3	
<b>Edad</b>																
≤ 60 años	137	69	130,7	<0,001	123,6	n.s.	20	69,5	=0,090	23,1	n.s.	48	16,3	n.s.	4,9	n.s.
> 60 años	374	244	59,7		NA		55	27,0		46,5		75	17,6		7,5	
< 70 años	253	142	130,7	=0,001	123,6	n.s.	37	59,5	=0,081	23,1	n.s.	74	17,0	n.s.	5,1	n.s.
≥ 70 años	258	171	61,9		NA		38	27,0		50,5		49	17,3		7,0	

N: Número de pacientes, SV: sobrevida; Ev. LMA: evolución a Leucemia Mieloide Aguda; m: meses. n.s.: diferencias no significativas; NA: no alcanzada.

### GÉNERO, EDAD E IPSS-R AJUSTADO POR EDAD

Los pacientes de sexo masculino presentaron una menor sobrevida ( $p < 0,001$ ) y tiempos más cortos de progresión a LMA ( $p = 0,037$ ) en nuestra serie (Tabla 1) y estas diferencias fueron más evidentes en los grupos de menor riesgo según el IPSS-R (Tabla 3). Los pacientes  $\leq 60$  años poseen una mayor sobrevida que los pacientes de mayor edad ( $p = 0,042$ ), sin embargo presentaron una tendencia a una progresión leucémica más rápida ( $p = 0,066$ ) (Tabla 1). La diferencia en términos de sobrevida fue más evidente en los grupos de menor riesgo según el IPSS-R, tanto para el límite etario de 60 como de 70 años ( $p < 0,001$  y  $p = 0,001$ , respectivamente). Al igual que lo descrito previamente para el IPSS original<sup>(6)</sup> y para el IPSS-R<sup>(7)</sup>, ambos límites etarios no fueron útiles para diferenciar sobrevida o evolución leucémica en los pacientes de mayor riesgo. Los pacientes jóvenes de riesgo Intermedio presentan una tendencia a mayor

sobrevida y menores tiempos de progresión leucémica, aunque las diferencias no fueron significativas (Tabla 3).

La categorización de riesgo ajustada por edad (Tabla 1; Figura 1-C), mediante la utilización de la fórmula:  $IPSS-R + \{(edad - 70) \times [0,05 - (IPSS-R \times 0,005)]\}$ <sup>(7)</sup>, permitió re-distribuir los pacientes (Kendall's tau = 0,849) en las categorías de riesgo según el IPSS-R. Además permitió individualizar un subgrupo de 38 (18%) pacientes con menor sobrevida (23 meses) dentro del grupo de riesgo Bajo ( $p < 0,001$ ) (Figura 1-D). Estos pacientes mostraron, entre los parámetros más relevantes, una relación de sexos de 3,2; una mediana de edad, nivel de hemoglobina y porcentaje de blastos en MO de: 83 años, 9,1 g/dL y 2%, respectivamente; 13 (34%) presentaron cariotipo anormal, 22 (56%) fallecieron y 6 (7%) evolucionaron a LMA.

## Discusión

Durante los últimos 30 años, comenzando por el Sistema Bournemouth<sup>(4)</sup>, una vasta cantidad de sistemas han sido desarrollados con la finalidad de determinar el riesgo individual de los pacientes con SMD y ofrecerles la mejor opción terapéutica<sup>(5, 10-11)</sup>. Entre ellos, el IPSS<sup>(6)</sup> es el “gold standard” ya que su capacidad de determinar grupos de riesgo ha sido validada en numerosas series<sup>(12-15)</sup>. Sin embargo, el IPSS-R reconoce algunas de las limitaciones del IPSS como la severidad de las citopenias, incluye una novedosa estratificación de riesgo citogenético y un nuevo punto de corte para el porcentaje de blastos en MO<sup>(7)</sup>.

El IPSS fue el primer sistema en reconocer el valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas de mayor frecuencia definiendo tres grupos de riesgo<sup>(6)</sup>. Sin embargo, el grupo Intermedio es muy heterogéneo al incluir diferentes alteraciones de baja frecuencia. Este hecho ha generado una amplia discusión en la literatura tratando de definir el valor pronóstico de estos hallazgos<sup>(5, 13, 16-18)</sup>. La categorización de riesgo citogenético propuesta por el IPSS-R excluye del grupo intermedio los rearrreglos 3q, el 5q- acompañando otra alteración, el 11q- y el 12p-, entre otros cambios<sup>(7, 9)</sup>. La distribución de los cariotipos de acuerdo al IPSS-R (Muy Bueno/ Bueno/ Intermedio/ Malo/ Muy Malo: 4/ 67/ 20/ 5/ 5%) en la presente serie fue similar a las descritas por Schanz et al, 2012 (3/ 66/ 19/ 5/ 7%)<sup>(9)</sup> y Greenberg et al, 2012 (4/ 72/ 13/ 4/ 7%)<sup>(7)</sup>. También se observó una gran similitud con respecto a las medianas de sobrevida alcanzadas en nuestra serie<sup>(7)</sup>.

El porcentaje de blastos en MO es uno de los parámetros con mayor fuerza pronóstica. Los distintos sistemas toman en cuenta diferentes puntos de corte para este parámetro<sup>(4, 6)</sup> y el IPSS-R subdivide la categoría <5% en ≤2% y >2-<5% y agrupa a los de > 10%<sup>(7)</sup>. La presencia de citopenias se encuentra en directa relación con un pronóstico adverso<sup>(4-7, 10-11)</sup> asociada con mayor riesgo de complicaciones o de requerimiento transfusional. Las variables tomadas en cuenta en la confección del IPSS-R, incluyendo los nuevos puntos de corte para los diversos parámetros hematológicos analizados: porcentaje de blastos en MO, nivel de hemoglobina, recuento de plaquetas y de neutrófilos, mostraron diferencias significativas, tanto para la predicción de sobrevida como para progresión leucémica, en nuestra serie.

Nuestros resultados confirman que los pacientes jóvenes y los de género femenino presentan una mejor sobrevida, siendo más evidente en los pacientes de bajo riesgo; mientras que no se observan diferencias significativas en los de alto riesgo<sup>(6-7, 19)</sup>. Y, aunque la presencia de comorbilidades en los pacientes añosos pueden contribuir a su peor pronóstico, el ajuste por edad nos permitió identificar un grupo de pacientes (18%) dentro de los de riesgo Bajo los cuales presentaron una menor sobrevida (23 meses, Figura 1-D). El tratamiento actual de los pacientes con SMD se encuentra adaptado al riesgo según el IPSS. El objetivo del tratamiento en los de “bajo riesgo” es mejorar las citopenias y prolongar la sobrevida con una mejor calidad de vida; mientras que, en los de “Alto riesgo” es alterar el curso natural de la enfermedad prolongando la sobrevida y demorando la transformación leucémica. El IPSS-R permitió identificar un 24% (17/71) dentro del grupo de riesgo Alto a los cuales se les adjudicaba un riesgo Int-1 según el IPSS clásico. Además, define un nuevo grupo de riesgo Intermedio compuesto mayoritariamente de pacientes de riesgo Int-1 (83%, 62/75) con una mediana de sobrevida de 34 meses. La edad de estos pacientes podría ser un factor importante para determinar su comportamiento: los pacientes jóvenes presentan una tendencia a mayor sobrevida y una evolución leucémica más rápida (25% a los 23 meses), aunque las diferencias no fueron significativas (Tabla 3).

Las causas de muerte de mayor frecuencia se asocian con la severidad de las citopenias: infecciones y sangrados, y la mayoría de los pacientes fallecen una vez ocurrida la progresión a LMA. Este comportamiento clínico se observó en el 58% de los fallecimientos, mientras que el 42% (92/220) remanente desarrollaron LMA con anterioridad. Los pacientes jóvenes presentaron una tendencia a mayor tasa de muerte asociada a progresión leucémica (60%, 33/55) que los de mayor edad (36%, 59/165) (p=0,0549), la cual se incrementa a 73% vs. 56% en los de Alto/Muy Alto riesgo.

La descripción demográfica, la distribución de los parámetros clínicos, citogenéticos, los grupos de riesgo según el IPSS-R y los respectivos tiempos de sobrevida (50%) y de progresión leucémica (25%) obtenidos en nuestra serie fueron similares a los descritos en el trabajo original<sup>(7)</sup>. Estos datos confirman nuestros hallazgos en una serie de menor tamaño (N=371 pacientes) recientemente publicada<sup>(20)</sup>.

El IPSS-R resultó simple de aplicar debido a que incluye variables accesibles mostrando una buena reproducibilidad en la diferenciación de grupos de riesgo en nuestra población.

#### Declaración de conflictos de interés:

La Dra María Virginia Prates forma parte del Comité Asesor del Laboratorio Varifarma. Los restantes autores declaran no poseer conflicto de intereses.

**AGRADECIMIENTOS:** Agradecemos a los profesionales de los Servicios de Hematología de las siguientes Instituciones por su colaboración en el aporte de datos clínicos: Instituto de Investigaciones Hematológicas; Instituto de Hemoterapia y Hematología, Paraná; HIGA Durand; HIGA Ramos Mejía; y a los miembros del Grupo de Estudios de los SMD en el marco del Registro de pacientes con SMD organizado por la SAH.

Este trabajo fue realizado con fondos provenientes del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT).

#### Referencias

- Bennett J, Catovsky D, Daniel M, Galton D, Gralnick H, Sultan C. Proposals for the classification of the myelodysplastic Syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189-99.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J *et al.* World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-49.
- Vardiman J, Thiele J, Arber D, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A *et al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937-51.
- Mufti G, Stevens J, Oscier D, Hamblin T, Machin D. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol* 1985; 59: 425-33.
- Solé F, Luño 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: 1168-78.
- Greenberg P, Cox C, LeBeau M, Fenaux P, Morel P, Sanz G *et al.* International Scoring System for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-88.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F *et al.* Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120: 2454-65.
- 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.
- Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño 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: 820-9.
- 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.
- Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Cortes J, Shan J, Bennett JM *et al.* Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer* 2008; 113: 1351-61.
- Maes B, Meeus P, Michaux L, Bijmens L, Boogaerts M, Hagemeijer A *et al.* Application of the International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol* 1999; 10: 825-9.
- Solé F, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, Calasanz MJ, Luño 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: 346-56.
- Belli C, Acevedo S, Bengio R, Arrossagaray G, Watman N, Rossi N *et al.* Detection of Risk Groups in Myelodysplastic Syndrome. A multicenter study. *Haematologica* 2002; 87: 9-16.
- Müller-Berndorff H, Haas P, Kunzmann R, Schulte-Mönting J, Lübbert M. Comparison of five prognostic scoring systems, the French-American-British (FAB) and World Health Organization (WHO) classifications in patients with myelodysplastic syndromes: results of a single-center analysis. *Ann Hematol* 2006; 85: 502-13.



16. Bernasconi P, Klersy C, Boni M, Cavigliano PM, Calatroni S, Giardini I *et al.* Incidence and prognostic significance of karyotype abnormalities in de novo primary myelodysplastic syndromes: a study on 331 patients from a single institution. *Leukemia* 2005; 19: 1424-31.
17. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger 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: 4385-95.
18. Belli C, Bengió R, Aranguren PN, Sakamoto F, Flores MG, Watman N *et al.* Partial and total monosomal karyotypes in Myelodysplastic Syndromes: comparative prognostic relevance among 421 patients. *Am J Hematology* 2011; 86: 540-5.
19. Nösslinger T, Tüchler H, Germing U, Sperr WR, Krieger O, Haase D *et al.* Prognostic impact of age and gender in 897 untreated patients with primary myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol* 2010; 21: 120-5.
20. Belli C, Bestach Y, Giunta M, Iastrebner M, Santos I, Pintos N, *et al.* Application of the revised International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes in Argentinean patients. *Ann Hematol* 2013; DOI 10.1007/s00277-013-1848-4 (en prensa).