

# Síndromes Mielodisplásicos: Aspectos epidemiológicos

Laura Kornblihtt y Jorge Arbelbide

*Correspondencia: Jorge A. Arbelbide  
Sección de Hematología, Servicio de Clínica Médica  
Gascón 450. CP: 1181 Capital Federal. Argentina  
Tel.: 011-4958-2463. Fax: 011-49582463  
e-mail: jorge.arbelbide@hospitalitaliano.org.ar*

*Laura Kornblihtt  
Departamento de Hematología, Hospital de Clínicas "José de San Martín".  
Av. Córdoba 2351, 3er piso. Capital Federal. Argentina  
Tel.: 011-5950-8760 Fax: 011-59508754  
e-mail: lauko@fibertel.com.ar*

*Fecha de recepción: 05-12-2010  
Fecha de aprobación: 15-12-2010*



**ACTUALIZACIÓN**

HEMATOLOGIA, Vol. 14 N° 3: 79-85  
Septiembre-Diciembre, 2010

## RESUMEN

Comprender la epidemiología de los SMD resulta fundamental para determinar el impacto poblacional de esta enfermedad, incluyendo el número y tipos de pacientes afectados, el efecto socioeconómico del uso de los recursos transfusionales y terapéuticos utilizados para su tratamiento y la sobrevida global. Nos permite tener un mejor conocimiento de los factores asociados a su desarrollo y condiciones que incrementan su incidencia (por ejemplo, el uso de alquilantes, irradiación total, exposición a herbicidas y pesticidas), esperando en un futuro poder intervenir con estrategias para disminuir el crecimiento de los SMD asociados con el envejecimiento poblacional.

## INTRODUCCIÓN

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales adquiridas de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea que se caracterizan por una hematopoyesis infectiva con alteraciones funcionales y morfológicas de los progenitores, desarrollo de citopenias periféricas y la posibilidad de evolucionar a leucemia mieloide aguda. En general, el hallazgo más común en esta enfermedad, es encontrar una médula ósea celular con un amplio espectro de cambios displásicos en sus progenitores y en las células circulantes. El reconocimiento de esta enfermedad ha requerido mucho más tiempo que otras neoplasias hematológicas, el primer reporte de un cuadro

compatible con un SMD se remonta a principios del siglo XX<sup>1</sup> y en 1973 fue publicada la primera serie de casos de SMD por Saarni<sup>2</sup>. En 1982, se publica la clasificación FAB (French-American-British) para pacientes con SMD<sup>3</sup>, que durante 2 décadas fue de utilidad diagnóstica y pronóstica para esta entidad. Los SMD pueden clasificarse como primarios o "de novo" (SMDp) cuando aparecen espontáneamente sin una causa que los desencadene, a diferencia de los SMD secundarios (SMDs) provocados por la previa exposición a quimioterapia (especialmente agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa), terapia radiante y/o factores ambientales como el benzeno y sus derivados. Los pacientes con SMDs tienen peor pronóstico que los SMDp<sup>4</sup>, ya que el riesgo de muerte se incrementa en un 13% cuando hay diagnóstico previo de cáncer y en un 52% cuando hay un tratamiento radiante previo. Nuestra experiencia en el grupo de estudios de SMD de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH), evidenció un peor pronóstico en los SMDs con una sobrevida global del 13% versus el 54% para SMDp a 22 meses de seguimiento<sup>5</sup>. A pesar de que en las últimas tres décadas se ha avanzado en el diagnóstico, recién en los últimos años, la US Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado drogas para uso específico en el tratamiento de los SMD, como el azacitidine<sup>6</sup>, el decitabine<sup>7</sup> y la lenalidomida<sup>8</sup>. Sin embargo, la expectativa de vida en los SMD no está dada sólo por

factores pronósticos de la enfermedad, sino que se deben considerar aspectos propios de cada paciente, como el aumento de la incidencia de la comorbilidad asociada con la edad, que tiene efecto negativo en la sobrevida y que influye en el momento de tomar la decisión terapéutica. Varios estudios, han demostrado en pacientes con cáncer que la comorbilidad disminuye la tolerancia al tratamiento y aumenta el riesgo de complicaciones asociándose con un peor pronóstico evolutivo<sup>9,10</sup>, pudiendo ser la principal causa para no tratar o hacerlo en forma limitada.

### INCIDENCIA CRUDA, AJUSTADA POR EDAD Y SEXO

Su incidencia aumenta con la edad, siendo más frecuente en personas con una edad media entre 65-70 años al momento del diagnóstico<sup>11</sup>. La real incidencia de los diferentes subtipos de SMD es difícil de evaluar con exactitud por varios motivos, si bien su diagnóstico ha mejorado gracias a los cambios que se han introducido en las clasificaciones, existen aún dificultades para la aplicación de los criterios de diagnóstico mínimo y también debemos considerar el rechazo de algunos médicos a realizar punciones de médula ósea a pacientes añosos. La real incidencia de los SMD se basa en los reportes de los dos registros más importantes de la actualidad, el Düsseldorf MDS registry que ha incluido todos los pacientes diagnosticados en esa ciudad entre 1985 y 1991<sup>12</sup> y el National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program que cubre aproximadamente el 26% de la población de los Estados Unidos y reportó los casos diagnosticados entre 2001 y 2004<sup>13</sup>. La incidencia cruda anual de los SMD en los Estados Unidos es de 3.4 casos cada 100.000 habitantes, teniendo cerca de 10.000 casos

nuevos por año<sup>14</sup> pero estos valores van aumentando en los nuevos reportes. Mientras que la experiencia del Düsseldorf MDS registry, muestra una incidencia cruda anual del 4.9 por cada 100.000 personas, siendo 5.52 para los varones y 4.36 para las mujeres en 11 años de seguimiento. Otros países han reportado una incidencia similar, siendo por ejemplo del 3,6 por cada 100.000 en Inglaterra/Gales<sup>15</sup> y Suecia<sup>16</sup>, 3,2 por cada 100.000 en Francia<sup>17</sup>, y algunos países como Japón tienen una menor incidencia<sup>18</sup> (3.4 cada 100.000 varones y 2.1 cada 100.000 mujeres). La prevalencia (número de personas viviendo con SMD) es difícil de establecer y está subestimada por la dificultad diagnóstica. Sin embargo, un estudio preliminar del grupo Alemán reveló una prevalencia de 20.7 por cada 100.000 personas<sup>19</sup>. Considerando la distribución etaria de los SMD, resulta más apropiado determinar la incidencia específica por edad que la incidencia cruda anual, ya que solo la incidencia ajustada por edad nos permitirá comparar entre diferentes poblaciones. Los grupos etarios más afectados son los > de 70 años donde la incidencia oscila entre 15-50 por cada 100.000 personas por año, con una incidencia que continua aumentando con la edad. La incidencia específica por sexo muestra que es más frecuente en hombres que en mujeres, haciéndose más evidente esta diferencia en las personas mayores de 70 años, como se muestra en la tabla 1<sup>14,20,21</sup>. Con el progresivo envejecimiento poblacional, se observa a partir de los 60 años un crecimiento exponencial para cada década de la vida y este incremento se da más predominantemente en el sexo masculino, donde entre los 60-70 años hay 10,6 casos cada/100.000 y se llega en > 80 años a 71,9 casos cada/100.000 hombres. En los países asiáticos, se ha reportado que los pacientes con SMD tienen al diagnóstico, una mediana de edad 10 años menor que la observada habitualmente en países

TABLA 1.- Incidencia de SMD global y ajustada por edad y sexo según el registro del SEER y el de Düsseldorf cada 100.000 habitantes

Grupo etario	Düsseldorf MDS registry <sup>20</sup>			The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) <sup>21</sup>		
	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres
< 30	0,36	0,5	0,24	0,11	0,11	0,12
30 - 40	0,43	0,34	0,53	0,26	0,35	0,25
40 - 50	1,29	1,2	1,37	0,8	0,7	0,8
50 - 60	2,83	3,49	2,2	2,4	2,7	2,1
60 - 70	8,68	11,41	6,18	8,9	10,6	7,4
70 - 80	24,5	38,81	17,81	26,2	35,5	19,2
80 - 90	31,3	53,58	23,64	47,6	71,9	34,3
<b>Total por edad</b>	<b>4,9</b>	<b>5,52</b>	<b>4,36</b>	<b>4,3</b>	<b>5,8</b>	<b>3,3</b>

occidentales. Sin embargo la causa de esta diferencia entre estos 2 grupos étnicos no es conocida y resulta muy interesante desde el punto de vista científico<sup>22, 23</sup>. El desarrollo de SMD en chicos y adolescentes es poco frecuente y representa menos del 5% de los tumores hematopoyéticos en pacientes menores de 14 años<sup>24</sup>. Sin embargo, es importante en este grupo etario diferenciar entre los SMDp y los SMDs, que aparecen en los síndromes de falla medular adquiridos o congénitos y en aquellos pacientes que han recibido tratamiento quimioterápico por una enfermedad neoplásica o no neoplásica. Si bien, el SMD asociado al Síndrome de Down representaba hasta un 20 -25% de los SMD pediátricos en el pasado<sup>25</sup>, se la considera hoy una enfermedad con una biología propia que debe diferenciarse de los otros casos de SMD pediátricos.

### FACTORES QUE HAN INFLUIDO EN EL REPORTE DE INCIDENCIA DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Como ya se ha mencionado, hasta 1973 había solo 143 pacientes con SMD reportados a nivel mundial, sin embargo en la actualidad muchos centros pueden alcanzar este número de casos en 2-3 años. Este incremento de casos se observó principalmente entre 1980 y 1990, de acuerdo al estudio realizado por Reizenstein en 1991<sup>26</sup>. El 90 % de los hematólogos opina que la incidencia y prevalencia de los SMD aumentó un 100% en los últimos 10-20 años, por varios factores que incluyen: cambios demográficos, mejoría y más accesibilidad a los laboratorios, mayor utilización de estudios diagnósticos invasivos (biopsia de médula ósea), acuerdo en los criterios diagnósticos de los SMD (clasificación FAB), mayor exposición y/o conocimiento de nuevos agentes leucemogénicos o combinación de estos factores. Sin duda, la implementación de la clasificación FAB fue uno de los factores más trascendentes ya que estableció criterios diagnósticos, morfológicos y categorización de los SMD. A esto se le suma, la importante mejoría en la expectativa de vida de la población general, el desarrollo de la geriatría especializándose en el mejor manejo y cuidado de la salud de la población añosa, con una mayor implementación de estudios diagnósticos invasivos como la punción de médula ósea y un incremento del esfuerzo terapéutico. Es controvertido, si el uso de tratamiento quimioterápicos y/o radiantes habrían influido en el incremento en la incidencia de los SMD. Se estima que 10-15% de los casos son SMD secundarios a tratamiento (SMDs)<sup>27</sup>, sin embargo este porcentaje no se ha incrementado durante los últimos años, por ejemplo el registro de Düsseldorf muestra una prevalencia de SMDs del 7%

entre 1976-1980 y 5,8% entre 1986-1990, por lo que no hay evidencia que el uso de agentes antineoplásicos explique este aumento.

### Los Síndromes mielodisplásicos secundarios (SMDs) o relacionados a tratamientos oncológicos

La gran mayoría de los SMDs, constituye una complicación grave de la quimioterapia citoreductora y/o radiación utilizada en pacientes con una neoplasia hematológica o tumores sólidos y con escasas posibilidades de curación. Se estima que el 30% evoluciona a LMA dentro de los 5 años. El uso de inmunosupresores en los pacientes con trasplantes de MO alogénico, cardíaco, hepático también constituye otra probable causa de los SMDs. Si bien, hay pocos casos publicados en relación con toxinas del medio ambiente o productos químicos (petróleo y sus derivados, amonio, pesticidas, solventes entre otros), la exposición crónica a benceno es uno de los factores etiológicos más documentado. Los principales agentes mutagénicos son los alquilantes, las radiaciones ionizantes y los inhibidores de la topoisomerasa-II. La identificación de polimorfismos farmacogenómicos (por ej NQ01, GSTq 1-null) representa un aspecto importante en la reacción a la exposición<sup>28</sup>. Las lesiones genéticas definidas producto del tratamiento primario generan diferentes cuadros clínicos. Se considera que un 10% de las leucemias mieloides agudas (LMA) son probablemente secundarias. Las LMA más frecuente son M1-M2 y M5-M6. La transformación a leucemia aguda de los SMDp es de 10%, en cambio, en los SMDs aumenta a 55-84% en algunas series<sup>29, 30</sup>.

Los **agentes alquilantes** están asociados a una larga latencia (mayor a 4 años) previa al SMDs, presentándose la mayor parte de los casos luego de 10 años del tratamiento primario. Pertenecen a este grupo, las mostazas nitrogenadas, las nitrosureas, clorambucilo, ciclofosfamida, cisplatino y carboplatino. Los agentes con mayor capacidad leucemogénica son el melfalán y busulfán y es casi nula para el cisplatino. Se describió originariamente en el Linfoma de Hodgkin (LH) tratado con el protocolo MOPP que incluye el alquilante mecloretamina, el desarrollo de una fase mielodisplásica previa que culmina con LMA de clasificación FAB poco frecuente M6 y M7 acompañada de mielofibrosis. El período de latencia puede variar entre 12 meses a 15-20 años. Son frecuentes las alteraciones en los cromosomas 5 y 7 (pérdida cromosómica). La más común es la monosomía del cromosoma 7 (39% de los casos), luego la delección del 5 (18%) y la monosomía del cromosoma 5 (14%). La región 5q31-33 del brazo largo del cromosoma 5 codifica 9 genes que influyen en la diferenciación y el

crecimiento de la célula hematopoyética (GM-CSF, IL 3, 4 y 9). Pareciera que el principal factor responsable es la dosis total acumulada de la droga<sup>31</sup>.

En cambio, los **agentes que inhiben la DNA-topoisomerasa-II** intranuclear impidiendo la correcta reparación del ADN (etopósidos, antracíclicos), tienen una latencia corta (media 1 a 3 años), una presentación abrupta y sin fase mielodisplásica previa con predominio de los subtipos de LMA M4-M5. Un 10% de los niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) tratados con etopósido, presentaban LMA unos años después. Esta leucemia secundaria se vio asociada a dosis elevadas de etopósido hasta 19 g/m<sup>2</sup>. En la actualidad en el tratamiento de tumores sólidos habitualmente no se supera los 5 g/m<sup>2</sup>. No suelen presentar alteraciones en los cromosomas 5 y 7 pero sí traslocaciones balanceadas en las bandas 11q23 (gen MLL) y 21q22<sup>32</sup>.

También se han registrado varios casos de SMDs luego del tratamiento a largo plazo con el **inmuno-supresor** azatioprina, aún en pacientes que recibieron la medicación por una patología no maligna como las autoinmunes<sup>33</sup> (esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, etc). En un estudio donde se analizan 56 pacientes con SMDs secundario a azatioprina (48% con enfermedades autoinmunes y 52% con trasplante de órgano) la media de tratamiento es de 65 meses y la dosis acumulativa media 146 g. Se encontraron los mismos cambios citogenéticos que en los SMSs a agentes leucemogénicos y radioterapia, es decir, monosomía del 7 (la mayoría en este caso), deleción del brazo largo de los cromosomas 7 y 5, y rearreglo del cromosoma 11q23. En el mismo trabajo se aconseja ser prudente cuando se debe indicar azatioprina por más de 5 años y dosis acumulativa mayor a 140g<sup>34</sup>.

La **radioterapia** aplicada en amplias áreas corporales (irradiación corporal total o hemicuerpo) trae acompañado un alto riesgo de malignización. Por esa razón estos procedimientos fueron reemplazados por la aplicación de rayos en forma muy localizada mediante equipos modernos. Los pacientes con LH o linfoma no Hodgkin (LNH) están con altísimo riesgo cuando reciben como rescate o consolidación, irradiación corporal total previo al trasplante autólogo de células madres. En los niños con LLA, se presenta el mismo riesgo cuando se trata con radioterapia<sup>35</sup>.

La posibilidad de evolucionar hacia SMDs/LMAs depende del tipo de tumor primario. Dentro de las patologías malignas hematológicas, los pacientes con LH con larga sobrevida post regímenes MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona) tienen un franco aumento del riesgo leucemogénico, según el número de ciclos y fundamentalmente con

la dosis acumulada de los agentes alquilantes (esp mecloretamina). Sin embargo, el uso actual del esquema ABVD (adriamicina, bleomicina, vincristina, dexamentasona), representa un riesgo relativo (RR) a los 15 años de 0.7 en comparación con MOPP de 9.5 y MOPP-ABVD de 6.4. En los pacientes con LNH, el RR aumenta 4.8 veces, especialmente con el uso de prednimustina o clorambucilo en dosis acumulativas superiores a 1.3 g. Pero, con la ciclofosfamida el RR es bajo 1.8 y de muy escaso poder leucemogénico cuando la dosis acumulativa es menor a 12.5 g. Si analizamos la evolución de los pacientes trasplantados con médula ósea (MO) y células progenitoras hematopoyéticas en forma autóloga o alogénica, con altas dosis de etopósido e irradiación corporal total como acondicionamiento, la probabilidad acumulada de evolucionar a MDS es de 4% a los 5 años y hasta de 18% a los 6 años. También hay factores de riesgo del huésped como la edad avanzada, la presencia de trombocitopenia en el momento del trasplante.

Entre las malignidades no hematológicas, el tratamiento del cáncer de mama y de los tumores de células germinales con alquilantes como melfalán y ciclofosfamida en altas dosis<sup>36</sup>, se asocia con RR de 1-5, mientras que el RR aumenta a 17.4 con el uso combinado de radioterapia y quimioterapia. En el cáncer de ovario, el uso frecuente de alquilantes como el cisplatino (RR 4) solo o combinado tiene menor riesgo que el melfalán (RR 21) usado previamente. La asociación del melfalán con el cisplatino aumenta aún más el riesgo dependiendo de la dosis acumulativa<sup>37</sup>.

En todos los casos el riesgo aumenta rápidamente luego de los 10 años de la terapia antitumoral. El de mayor riesgo relativo de evolucionar a LMA es el LH y luego LNH. Por lo tanto, se hace necesario optimizar los esquemas terapéuticos para minimizar la incidencia de SMDs/LMAs.

### Factores de riesgo asociados al estilo de vida

En un estudio realizado en EEUU, abarcando más de 500.000 persona pertenecientes a la Asociación Americana de Jubilados, se observó que tanto el sobrepeso (índice de masa corporal > 30) como el consumo de tabaco superior a un paquete diario son factores de riesgo de SMD. Mientras que no encontraron asociación de esta patología con el consumo de alcohol, la dieta (ingesta de carne, verduras o frutas) ni la actividad física<sup>38</sup>. El mecanismo por el cual la obesidad afecta la patogénesis de SMD pareciera estar relacionado con el aumento del nivel de insulina y posterior aumento del factor de crecimiento tipo-insulina 1, ya que este último

estaría involucrado en la hematopoyesis y es un factor mitogénico de las células mieloides. Además los precursores mieloides de la MO tienen receptores para leptina que juega un rol importante en la modulación de la respuesta inmune innata, inflamación y hematopoyesis<sup>39</sup>.

Hay un estudio caso-control de los factores epidemiológicos realizado en el norte de Francia con 204 casos de SMD<sup>40</sup>. Los principales factores de riesgo de SMD que surgen de este análisis multivariado son: dentro del aspecto ocupacional, los más comprometidos serían los agricultores, obreros textiles, profesionales de la salud, operadores de maquinarias, comerciantes de mercaderías varias y tecnología; como hábito personal, el tabaquismo; en el medio ambiente es importante la localización de la vivienda vecina a una planta industrial y como exposición laboral, especialmente el petróleo y sus derivados. Con respecto a los trabajadores agrícolas, la asociación más frecuente con leucemias y linfomas fue publicado hace casi 20 años. Los factores de riesgo potenciales incluirían: microorganismos o virus oncogénicos, químicos usados en el campo como los fertilizantes, herbicidas, insecticidas, polvo de cereales, el contacto con aves de corral y ganado. Los profesionales de la salud están a menudo expuestos a radiaciones, a drogas (por ej. los patólogos al formal-aldehído), a terapias antineoplásicas, además del riesgo biológico y de infecciones por el contacto con pacientes<sup>41</sup>. Los trabajadores textiles están expuestos a pesticidas y fibras de algodón y lino. Las actividades relacionadas con los vehículos (conductores, estaciones de servicio) sería producto de la exposición a elevados niveles de benceno y derivados del petróleo<sup>42</sup>. En el comercio, los empleados están en contacto constante con el público que puede ser portador de virosis<sup>40</sup>.

Coincidiendo con el trabajo americano mencionado anteriormente, los fumadores o las personas con antecedentes de tabaco tienen aumentado el riesgo de SMD, atribuyéndose al contenido que tiene el tabaco de sustancias cancerígenas y compuesto radioactivos. La publicación de Brownson de 1993, sugiere que el 17% de los casos de LMA se pueden atribuir al tabaco<sup>43</sup>.

La exposición a solventes parece que incrementa el riesgo de SMD cuando supera las 2400 horas<sup>44</sup> (más de 3 meses). Con respecto a los rayos X, su relación con los SMD es controvertido y quizás son más importantes las radiaciones no ionizantes<sup>45, 46</sup>. Hay reportes sobre el aumento de leucemias y en particular de LMA en profesionales expuestos a campos electromagnéticos de baja frecuencia, relacionado a la cantidad de dosis<sup>47</sup>. Sin embargo esta hipótesis no fue convalidada en este estudio francés<sup>40</sup>.

**Key words:** Epidemiology, Myelodysplastic Syndrome, incidence, therapy-related myelodysplasia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nageli O. Handb der Spez. Path und. Ther. 2nd edition. Vienna; 1913, vol. 8.
2. Saarni MI, Linman JW. Preleukemia. The hematologic syndrome preceding acute leukemia. *Am J Med* 1973 Jul; 55(1): 55: 38.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982 Jun; 51(2), 189-199.
4. De Roos AJ, Deeg HJ, Davis S. A population-based study of survival in patients with secondary myelodysplastic syndromes (MDS): impact of type and treatment of primary cancers. *Cancer Causes Control* 2007, Dec; 18 (10): 1199-208.
5. Prates MV, Arbelbide J, Fazio P, Pintos N, Milone J, Pavlovsky M, Ventriglia V, Sturich G. Estudio Piloto de Registro: Grupo de Estudio de Síndromes Mielodisplásicas (SMD) de la Sociedad Argentina de Hematología. *Hematología* 2009, Sep-Dic:13(3): 146 (abstract).
6. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002 May 15; 20 (10): 2429-40.
7. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, Klimek V, Slack J, de Castro C, Ravandi F, Helmer R 3rd, Shen L, Nimer SD, Leavitt R, Raza A, Saba H. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006 Apr 15; 106 (8): 1650-2.
8. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, Powell B, Greenberg P, Thomas D, Stone R, Reeder C, Wride K, Patin J, Schmidt M, Zeldis J, Knight R. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006 Oct 5; 355 (14): 1456-65.
9. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004 May 26; 291 (20):2441-7.
10. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, Kurtz J, Sappino AP, Vlastos G. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003 Oct 1; 21 (19): 3580-7
11. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1995 Jan; 16 (3-4): 247-62.
12. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992 Oct; 82 (2):358-67.
13. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, Edwards BK, List AF. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008 Jul 1; 112 (1): 45-52.

14. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. **Cancer** 2007 Apr 15; 109 (8): 1536-42.
15. McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. **Hematol Oncol** 1997 Nov;15 (4):173-89.
16. Rådlund A, Thiede T, Hansen S, Carlsson M, Engquist L, Rådlund A, T. T. (1995). Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. **Eur J Haematol** 1995 Mar; 54 (3): 153-6.
17. Maynadié M, Verret C, Moskovtchenko P, Mugneret F, Petrella T, Caillot D, Carli PM. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. **Br J Cancer** 1996 Jul; 74 (2): 288-90.
18. Shimizu H, Matsushita Y, Aoki K, Nomura T, Yoshida Y, Mizoguchi H. Prevalence of the myelodysplastic syndromes in Japan. **Int J Hematol** 1995 Jan; 61 (1): 17-22.
19. W. Schoonen, C. Strupp, C. Aul, J. Fryzek, U. Germing. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes (MDS) in Duesseldorf 1996-2005. **Leuk Res** 2009; 33: S62.
20. Germing U, Strupp C, Kündgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, Gattermann N. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. **Haematologica** 2004 Aug; 89 (8): 905-10.
21. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlader N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/)
22. Matsuda A, Germing U, Jinnai I, Misumi M, Kuendgen A, Knipp S, Aivado M, Iwanaga M, Miyazaki Y, Tsushima H, Sakai M, Bessho M, Tomonaga M. Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in between Japanese and German patients with refractory anemia in between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. **Blood** 2005 Oct 15; 106 (8): 2633-40.
23. Kuendgen A, Matsuda A, Germing U. Differences in epidemiology of MDS between western and eastern countries: ethnic differences or environmental influence? **Leuk Res** 2007 Jan; 31 (1): 103-4.
24. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, Baumann I, Bennett JM, Kerndrup G, Head DR. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. **Leukemia** 2003 Feb; 17 (2): 277-82.
25. Starý J, Baumann I, Creutzig U, Harbott J, Michalova K, Niemeyer C. Getting the numbers straight in pediatric MDS: distribution of subtypes after exclusion of down syndrome. **Pediatr Blood Cancer** 2008 Feb; 50 (2): 435-6.
26. Reizenstein P, Dabrowski L. Increasing prevalence of the myelodysplastic syndromes. An international Delphi study. **Anticancer Res** 1991 May-Jun; 11 (3): 1069-70.
27. Kantarjian HM, Estey EH, Keating MJ. Treatment of therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome. **Hematol Oncol Clin North Am** 1993 Feb; 7 (1): 81-107.
28. Bennett JM. Event Related (secondary) myelodysplastic syndrome (MDS): the impact of success. **Hematología** 2008; 12 (3): 1274.
29. Boogaerts Ma, Verhoer GF, Demuyneck H. Treatment and prognostic factors in myelodysplastic syndromes. **Baillieres Clin Haematol** 1996 Mar; 9 (1): 161-83.
30. Kouides PA, Bennett JM. Understanding the myelodysplastic syndromes. **Oncologist** 1997; 2 (6): 389-401.
31. Díaz Beveridge R, Urtasun JA (2003) Leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos secundarios al tratamiento oncológico **An Med interna (Madrid)**; 20 (5): 257-268.
32. Archimbaud E, Charrin C, Magaud JP, Campos L, Thomas X, Fiere D, Rimokh R. Clinical and biological characteristics of adult de novo and secondary acute myeloid leukemia with balanced 11q23 chromosomal anomaly or MLL gene rearrangement compared to cases with unbalanced 11q23 anomaly: confirmation of the existence of different entities with 11q23 breakpoint. **Leukemia** 1998 Jan; 12 (1): 25-33.
33. Knipp S, Hilderand B, Richter, Haas R, Germing U, Gattermann N. Secondary myelodysplastic syndromes following treatment with azathioprine are associated with aberrations of chromosome 7. **Haematologica** 2005 May; 90 (5): 691-3.
34. Kwong YL. Azathioprine: Association with Therapy-related Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. **J Rheumatol** 2010 Mar; 37 (3): 485-90.
35. Travis LB, Weeks J, Curtis RE, Chaffey JT, Stovall M, Banks PM, Boice JD Jr. Leukemia following low-dose total body irradiation and chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. **J Clin Oncol** 1996 Feb; 14 (2): 565-71.
36. Carli PM, Sgro C, Parchin-Geneste N, Isambert N, Mugneret F, Girodon F, et al. Increased therapy-related leukemia secondary to breast cancer. **Leukemia** 2000 Jun; 14 (6): 1014-7.
37. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, Lynch CF, Kohler BA, Wiklund T, Curtis RE, Hall P, Andersson M, Pukkala E, Sturgeon J, Stovall M. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. **N Engl J Med** 1999 Feb 4; 340 (5): 351-7.
38. Ma X, Lim U, Park Y, Mayne ST, Wang R, Hartge P, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Obesity, Lifestyle, and Myelodysplastic Syndromes in a Large US Cohort. **Am J Epidemiol** 2009 Jun 15; 169 (12): 1492-9.
39. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. **J Leukoc Biol** 2000 Oct; 68 (4): 437-46.
40. Nisse C, Haguenoer JM, Grandbastien B, Preudhomme C, Fontaine B, Brillet JM, Lejeune R, Fenaux P. Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. **Br J Haematol** 2001 Mar; 112 (4): 927-35.
41. McLaughlin, J.K. Formaldehyde and cancer: a critical review. **Int Arch Occup Environ Health** 1994; 66 (5): 295-301.
42. West RR, Stafford DA, Farrow A, Jacobs A. Occupational and environmental exposures and myelodysplasia: a case-control study. **Leuk Res** 1995 Feb; 19 (2): 127-39.
43. Brownson RC, Novotny TE, Perry MC. Cigarette smoking and adult leukemia. A meta-analysis. **Arch Intern Med** 1993 Feb 22; 153 (4): 469-75.
44. Rigolin GM, Cuneo A, Roberti MG, Bardi A, Bigoni R, Piva N, Minotto C, Agostini P, De Angeli C, Del Senno L, Spanedda R, Castoldi G. Exposure to myelotoxic agents and myelodysplasia: case-control study and correlation with clinicobiological findings. **Br J Haematol** 1998 Oct; 103 (1): 189-97.

45. Thériault G, Goldberg M, Miller AB, Armstrong B, Guénel P, Deadman J, Imbernon E, To T, Chevalier A, Cyr D, et al. Cancer risks associated with occupational exposure to magnetic fields among electric utility workers in Ontario and Quebec, Canada, and France: 1970-1989. **Am J Epidemiol** 1994 Mar 15; 139 (6): 550-72.
46. Kheifets LI, Afifi AA, Buffler PA, Zhang ZW, Matkin CC. Occupational electric and magnetic field exposure and leukemia. A meta-analysis. **J Occup Environ Med** 1997 Nov; 39 (11): 1074-91.
47. Ciccone G, Mirabelli D, Levis A, Gavarotti P, Rege-Cambrin G, Davico L, Vineis P. Myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes: chemical exposure, histologic subtype and cytogenetics in a case-control study. **Cancer Genet Cytogenet** 1993 Jul 15; 68 (2): 135-9.