

# Datos epidemiológicos y pronósticos del Registro Argentino de Síndromes Mielodisplásicos (SMD)

Epidemiological and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes (MDS) from the Argentinean Registry



ARTÍCULO ORIGINAL

Flores G.<sup>1</sup>, Basquiera A. L.<sup>2</sup>, Kornblihtt L.<sup>3</sup>, Sackmann F.<sup>4</sup>, Prates V.<sup>5</sup>, Schutz N.<sup>6</sup>, Viñuales E.<sup>6</sup>, Fantl D.<sup>6</sup>, Cárdenas M. P.<sup>6</sup>, Benasayag S.<sup>7</sup>, Crisp R.<sup>8</sup>, Pintos N.<sup>9</sup>, Santos I.<sup>12</sup>, Iastrebner M.<sup>10</sup>, Belli C.<sup>11</sup>

<sup>1</sup>HGA "Dr. C. Durand", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, CABA;

<sup>2</sup>Hospital Privado "Centro Médico de Córdoba", Córdoba;

<sup>3</sup>Hospital de Clínicas "José de San Martín", CABA;

<sup>4</sup>"Fundaleu", CABA;

<sup>5</sup>"Hospital Italiano de La Plata", La Plata. Buenos Aires, Prov. Bs. As.;

<sup>6</sup>"Hospital Italiano Buenos Aires", CABA;

<sup>7</sup>"Fundagen", CABA;

<sup>8</sup>"Hospital Nacional Posadas", Prov. Bs. As.;

<sup>9</sup>"Sanatorio Dr. Julio Méndez", CABA;

<sup>10</sup>Sanatorio "Sagrado Corazón", CABA;

<sup>11</sup>Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET) / Academia Nacional de Medicina, CABA;

<sup>12</sup>Subcomisión de SMD de la Sociedad Argentina de Hematología

Trabajo pre-seleccionado a premio en el marco del XXII Congreso de la Sociedad Argentina de Hematología

mariagabyflores@gmail.com

Fecha de recepción: 15/08/2015

Fecha de aprobación: 08/03/2016

HEMATOLOGÍA  
Volumen 20 n° 1: 27-34  
Enero - Abril 2016

**Palabras clave:** Síndromes mielodisplásicos, Pronóstico, Registro Argentino de Enfermedades Hematológicas.

**Keywords:** Myelodysplastic Syndromes, Prognosis, Argentinean Registry of Hematologic diseases

## Resumen:

Los SMD son un grupo heterogéneo de trastornos clonales. El curso clínico es variable, desde un cuadro estable a un pronto fallecimiento por transformación leucémica o por complicaciones de las citopenias. Esta variabilidad complica la decisión terapéutica, siendo fundamental la caracterización

pronóstica de los pacientes previo al tratamiento. El IPSS (*International Prognostic Scoring System*), ampliamente utilizado, fue revisado en 2012 (IPSS-R), redefiniéndose los grupos citogenéticos, niveles de citopenias y el porcentaje de blastos en MO. El sistema del MD Anderson (MDA-S) incluye

la leucemia mielomonocítica crónica mielo-proliferativa y SMD secundarios. Otros factores pronósticos están en debate. El Registro Argentino de SMD fue creado en 2008 y colaboran 17 instituciones. Los estudios descriptivos son útiles para estrategias en salud pública, y necesarios para establecer características epidemiológicas, para validar factores pronósticos y clasificaciones internacionales, permitiendo adecuar esquemas terapéuticos. Por ende, nuestro objetivo fue evaluar las características de los pacientes de nuestro registro. Se analizaron 532 pacientes (89%: SMD primario), mediana de edad: 72 años (17-95), relación M/F: 1,3. Durante el segui-

miento (mediana: 18 meses), 104 (19,5%) pacientes evolucionaron a leucemia aguda y 211 (39,7%) fallecieron. La edad, sexo, blastos en MO, nivel de hemoglobina, recuento plaquetario y de neutrófilos, cariotipo, LDH y mielofibrosis fueron variables pronósticas estadísticamente significativas. Las clasificaciones FAB y OMS, y los sistemas pronóstico IPSS, IPSS-R, WPSS según niveles de hemoglobina, MDA-S y el índice de comorbilidad de Charlson permitieron discriminar grupos con diferentes evolución (Kaplan-Meier y Long-Rank,  $p < 0,05$ ). Nuestros resultados confirman la utilidad de variables y sistemas pronósticos en nuestra población.

### Abstract

MDS are a heterogeneous group of clonal disorders with variable clinical course ranging from stable disease to death within months due to leukemic transformation or cytopenias related complications. This variability complicates decision-making regarding therapies, and prognostic characterization is vital prior initiating treatment. The International Prognostic Scoring System (IPSS), which has been widely adopted, was revised (IPSS-R) in 2012, redefining cytogenetic groups, cut-off for cytopenias and bone marrow (BM) blasts. They exclude secondary MDS and myeloproliferative- chronic myelomonocytic leukemia, included in the MD Anderson (MDA) system. Other disease and patient related factors are on debate. Argentinean MDS Registry was created in 2008 and 17 institutions have been reporting data from 532 patients (89% with *de novo* MDS). Since descriptive studies are necessary to establish epidemiological features and to validate prognosis factors

and scoring systems to properly adapt therapeutic schemes useful for public health strategies, the aim of this work was to evaluate our population-based registry. The median age was 72 (17-95) years with a gender ratio (M/F) of 1.3. During the follow-up (median: 18 months), 104 (19.5%) patients evolved to AML and 211 (39.7%) died. Age, gender, percentage of BM blast, hemoglobin level, platelet and neutrophil counts, cytogenetic groups of risk, LDH, and presence of myelofibrosis were significant predictive variables for prognosis. FAB and WHO classifications, and scoring systems (IPSS, IPSS-R, WPSS according to hemoglobin levels, MDA score, and Charlson's Comorbidities Index) allowed us to differentiate groups with different outcomes (Kaplan-Meier and Long-Rank test,  $p < 0.05$ ). Our data confirmed previous published data regarding prognostic variables in our population.

### Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales que afectan la célula madre hematopoyética y se caracterizan por la presencia de citopenias periféricas, cambios displásicos en la médula ósea y sangre periférica, hematopoyesis ineficaz y riesgo variable de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA). En el año 1982 el grupo Franco-Americano-Británico (FAB) definió 5 categorías basadas en la presencia

de cambios morfológicos, el porcentaje de blastos tanto en sangre periférica (SP) como en médula ósea (MO), el porcentaje de sideroblastos en anillo (SA) y el recuento de monocitos en SP<sup>(1)</sup>. En el año 1999, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una nueva clasificación, revisada posteriormente en el año 2008. En ella se define el límite de 20% de blastos como indicativo de LMA, se excluye el subgrupo de leucemia mielomonocítica cróni-

ca (LMMC), se reconoce al síndrome 5q- como un subtipo morfológico y se tienen en cuenta además la presencia de displasia en uno (DU) o más linajes hematopoyéticos (DM)<sup>(2-3)</sup>. La gran variabilidad en la historia natural de los pacientes con SMD complica las decisiones terapéuticas. Durante estos últimos 30 años se han diseñado varios sistemas de valoración pronóstica. El IPSS (*International Prognostic Scoring System*)<sup>(4)</sup> ha sido adoptado como el patrón oro para la evaluación de riesgo. Más tarde, en 2012, fue revisado (IPSS-R)<sup>(5)</sup> redefiniendo las categorías de riesgo citogenético, la profundidad de las citopenias y el porcentaje de blastos en la MO. Ambos sistemas excluyen la LMMC con leucocitosis y las mielodisplasias secundarias, las cuales fueron incluidas por el sistema pronóstico propuesto por el MD Anderson (MDA)<sup>(6)</sup>. Malcovatti y col. en el año 2007 propusieron un sistema de estratificación pronóstico dinámico basado en la clasificación de la OMS (WPSS), jerarquizando el valor pronóstico de la dependencia transfusional<sup>(7)</sup>. Posteriormente fue revisado y se sustituyó la dependencia transfusional -por ser una variable con cierta subjetividad-, por niveles de hemoglobina adecuados al sexo<sup>(8)</sup>. Otros factores pronósticos que se relacionan con la enfermedad o con el paciente han sido propuestos por otros autores, tales como la presencia de mielofibrosis, los niveles de LDH, el nivel de ferritina, la edad, el estado funcional y la coexistencia de comorbilidades<sup>(9-11)</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar las características epidemiológicas, el impacto pronóstico de diferentes variables y de los sistemas de predicción publicados, los tratamientos administrados y las causas de muerte de los pacientes con SMD de nuestro registro. El Registro Argentino de SMD (RA-SMD) fue creado en 2008 en el marco del RA de Enfermedades Hematológicas (RAEH) organizado por la Sociedad Argentina de Hematología (SAH).

### Material y métodos

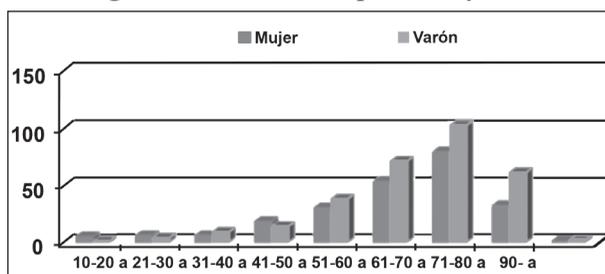
Se realizó un análisis retrospectivo de los datos del RAEH-SMD. Durante 7 años, 17 instituciones del país han ingresado 532 pacientes, la mayoría diagnosticados desde 2007. Se clasificó los pacientes según FAB y OMS. Se aplicaron los sistemas pronóstico IPSS<sup>(4)</sup>, IPSS-R<sup>(5)</sup>, WPSS<sup>(8)</sup>, el propuesto por el MDA<sup>(6)</sup> y el de comorbilidades de Charlson<sup>(9)</sup>. Se

utilizó Kaplan-Meier para la estimación univariada de los tiempos de sobrevida y de progresión leucémica calculados desde el momento del diagnóstico. Cada variable fue analizada utilizando la prueba de log-rank (MantelCox). 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

Fueron analizados 532 pacientes. El 89% de los pacientes eran SMD *de novo*. La mediana de edad fue de 72 años (R 17-95) y la relación M/F: 1,3 (**Figura 1**). El 75% de los pacientes (397/532) eran mayores de 60 años. Durante el seguimiento (mediana: 18 meses, 1-129 meses) 104 (19,5%) evolucionaron a LMA y 211 (39,7%) fallecieron. La mediana de sobrevida global fue de 58 meses. En cuanto al tratamiento, 233 pacientes (44%) recibieron eritropoyetina, 160 (30%) hipometilantes, 34 (6%) trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y 22 (4%) quelantes de hierro.

**Figura 1.** Distribución por edad y sexo



Fueron clasificables según FAB 469 pacientes con SMD *de novo*: AR 250 (53%), ARSA 33 (7%), AREB 84 (18%), AREB-T 27 (6%), LMMC 75 (16%), cuyas medianas de SV fueron: no alcanzadas (NA), NA, 31 m, 16 m y 14 m, respectivamente. Además, 392 pacientes fueron clasificables según la OMS en: CRDU 26 (7%), ARSA 9 (2%), 5q- 13 (3%), CRDM 236 (60%), AREB-1 37 (9%), AREB-2 65 (17%) y LMA 6 (2%). Las medianas de SV fueron NA, NA, NA, 82 m, 16 m, 17 m, y 12 m, respectivamente. Las **tablas 1 y 2** proveen un resumen de la descripción demográfica y de las variables clínicas estudiadas, los sistemas de predicción de pronóstico y la información obtenida del análisis univariado: tiempo de sobrevida (50%) y de progresión leucémica (25%) para cada variable. En las **figuras 2 y 3** se observan la distribución en las

categorías pronósticas del IPSS y del IPSS-R. En las **figuras 4-9** pueden observarse las curvas según Kaplan-Meier para sobrevida de acuerdo a los sistemas de predicción IPSS, IPSS-R, WPSS, MDA, índice comorbilidades y edad en IPSS BR. Las causas de muerte de los SMD *de novo* se relacionaron a LMA (38%), a causas relacionadas a SMD (sangrado, infección o mortalidad por trasplante) (38%), a comorbilidades cardiovasculares u otras neoplasias

(17%) y a causas desconocidas (7%).

El entrecruzamiento de datos con el IPSS demostró que la muerte asociada a LMA aumenta del 22 al 50%, mientras que las no relacionadas a LMA disminuyen del 47 al 36% en SMD de bajo y alto riesgo, respectivamente. El impacto de las comorbilidades entre las causas de muerte fue más evidente en el bajo riesgo que en el del alto riesgo (22-25 vs 0-7%).

**Tabla 1.** Impacto de las variables para sobrevida y evolución a LMA

| Variables                             | Pacientes | Sobrevida   |         | Evolución a LMA |         |
|---------------------------------------|-----------|-------------|---------|-----------------|---------|
|                                       |           | Mediana (m) | valor p | 25% (m)         | valor p |
| <b>Género</b>                         | 528       |             |         |                 |         |
| Mujer                                 | 229       | 77          | 0.004   | NA              | 0.045   |
| Varón                                 | 299       | 40          |         | 26              |         |
| <b>Edad (años)</b>                    | 528       |             |         |                 |         |
| >60                                   | 397       | 70          | 0.1     | NA              | 0.057   |
| ≤60                                   | 131       | 44          |         | 19              |         |
| <b>Blastos MO (%)</b>                 |           |             |         |                 |         |
| 0-2                                   | 326       | 82          |         | NA              |         |
| >2-<5                                 | 48        | 44          | <0.001  | 21              | <0.001  |
| 5-10                                  | 79        | 17          |         | 10              |         |
| >10                                   | 65        | 14          |         | 4               |         |
| <b>Grupo citogenético-R</b>           | 466       |             |         |                 |         |
| Muy bueno                             | 17        | NA          |         | NA              |         |
| Bueno                                 | 339       | 82          | <0.001  | NA              | <0.001  |
| Intermedio                            | 56        | 23          |         | 20              |         |
| Pobre                                 | 24        | 17          |         | 13              |         |
| Muy pobre                             | 30        | 9           |         | 5               |         |
| <b>Hemoglobina (g/dL)</b>             | 528       |             |         |                 |         |
| ≥10                                   | 242       | 82          | <0.001  | NA              | <0.001  |
| 8-9,9                                 | 167       | 37          |         | 19              |         |
| ≤8                                    | 119       | 18          |         | 11              |         |
| <b>Hemoglobina (g/dL)<sup>†</sup></b> | 528       |             |         |                 |         |
| M≥8 F≥9                               | 362       | 82          | <0,001  | 35              | <0.001  |
| M<8 F<9                               | 166       | 18          |         | 14              |         |
| <b>Plaquetas (μL)</b>                 | 526       |             |         |                 |         |
| ≥100,000                              | 309       | NA          | <0,001  | NA              | <0.001  |
| 50-99,000                             | 100       | 36          |         | 19              |         |
| <50,000                               | 117       | 16          |         | 10              |         |
| <b>Neutrofilos (μL)</b>               | 528       |             |         |                 |         |
| ≥800                                  | 436       | 77          | <0.001  | NA              | <0.001  |
| <800                                  | 92        | 18          |         | 10              |         |
| <b>LDH</b>                            | 466       |             |         |                 |         |
| Normal                                | 337       | 82          | <0.001  | NA              | <0.001  |
| Alta                                  | 129       | 20          |         | 13              |         |
| <b>Fibrosis</b>                       | 339       |             |         |                 |         |
| MF 0/1                                | 316       | 62          | 0.009   | 67              | 0.18    |
| MF 2/3                                | 23        | 17          |         | 16              |         |

NA: no alcanzada; MF: mielofibrosis, LMA: leucemia mieloide aguda

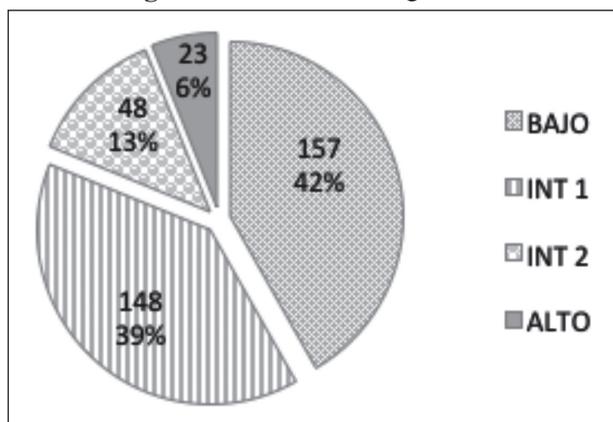
<sup>†</sup>Hb: nivel de hemoglobina de acuerdo al género.

**Tabla 2.** Impacto de los sistemas pronósticos para sobrevida y evolución a LMA

| Variables    | Pacientes | Sobrevida   |         | Evolución a LMA |         |
|--------------|-----------|-------------|---------|-----------------|---------|
|              |           | Mediana (m) | p value | 25% (m)         | p value |
| IPSS         | 377       |             |         |                 | <0.001  |
| Bajo         | 157       | NA          | <0.001  | NA              |         |
| Intermedio-1 | 148       | 44          |         | 31              |         |
| Intermedio-2 | 48        | 17          |         | 10              |         |
| Alto         | 23        | 13          |         | 4               |         |
| IPSS-R       | 384       |             | <0.001  |                 | <0.001  |
| Muy bajo     | 110       | NA          |         | NA              |         |
| Bajo         | 151       | NA          |         | NA              |         |
| Intermedio   | 41        | 69          |         | 12              |         |
| Alto         | 40        | 17          |         | 10              |         |
| Muy alto     | 31        | 12          |         | 9               |         |
| WPSS-Hb      | 326       |             | <0.001  |                 | <0.001  |
| Muy bajo     | 25        | NA          |         | NA              |         |
| Bajo         | 142       | NA          |         | NA              |         |
| Intermedio   | 74        | 35          |         | 32              |         |
| Alto         | 63        | 18          |         | 12              |         |
| Muy alto     | 22        | 15          |         | 6               |         |
| Score MDA    | 442       |             | <0.001  |                 | <0.001  |
| Bajo         | 103       | NA          |         | NA              |         |
| Int-1        | 175       | 105         |         | 116             |         |
| Int-2        | 84        | 30          |         | 11              |         |
| Alto         | 80        | 12          |         | 9               |         |
| IC Charlson  | 528       |             | <0.001  |                 |         |
| 0            | 262       | 77          |         |                 |         |
| 1            | 114       | 47          |         |                 |         |
| 2            | 82        | 34          |         |                 |         |
| 3            | 45        | 23          |         |                 |         |
| ≥4           | 25        | 24          |         |                 |         |

NA: no alcanzada; LMA: leucemia mieloide aguda; IC: indice de comorbilidades

**Figura 2.** Clasificación según IPSS



**Figura 3.** Clasificación según IPSS-R

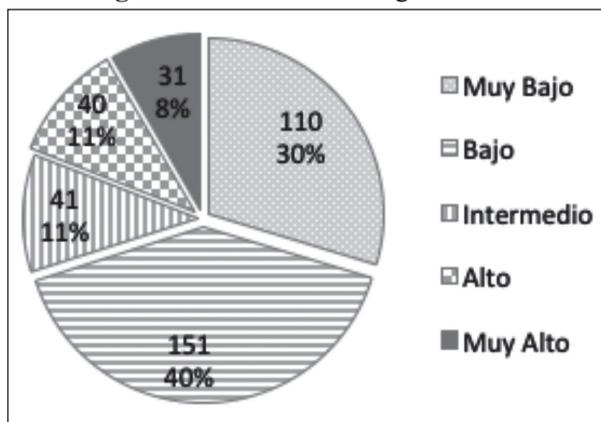


Figura 4. Sobrevida según IPSS

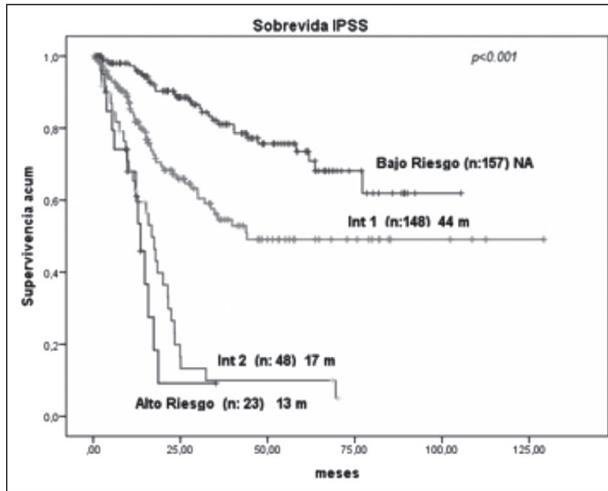


Figura 5. Sobrevida según IPSS-R

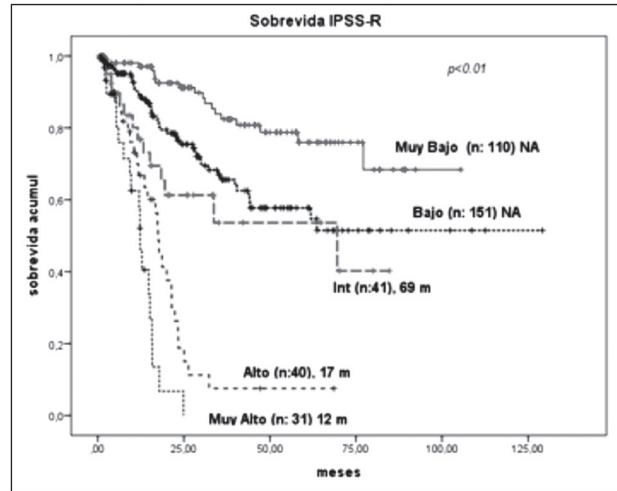


Figura 6. Sobrevida según MDA

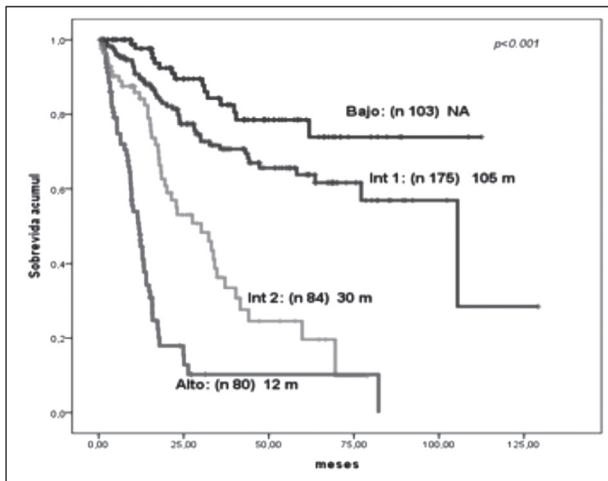


Figura 7. Sobrevida según WPSS-R

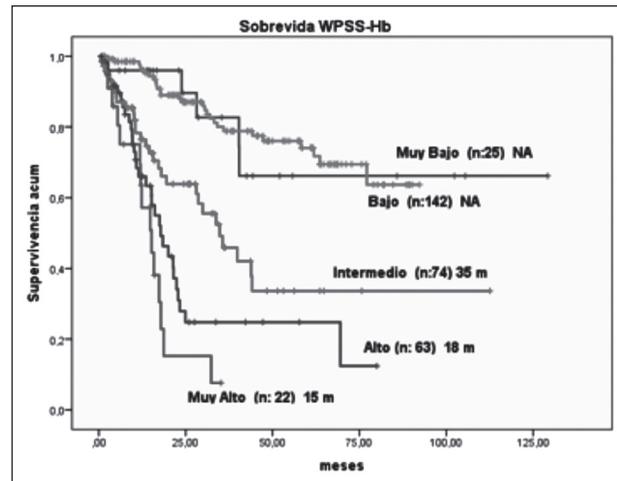


Figura 8. Sobrevida según I.C. Charlson

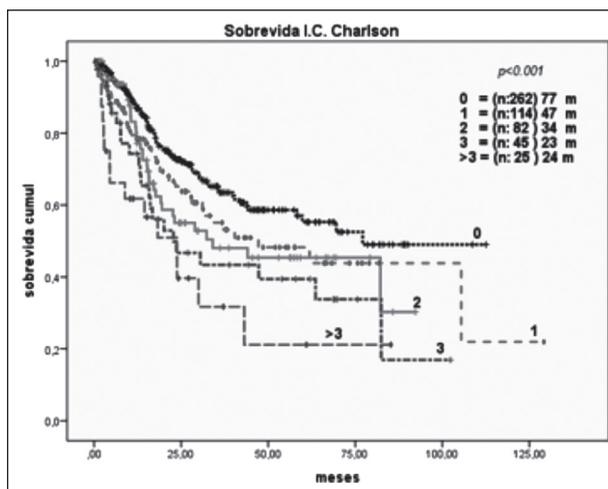
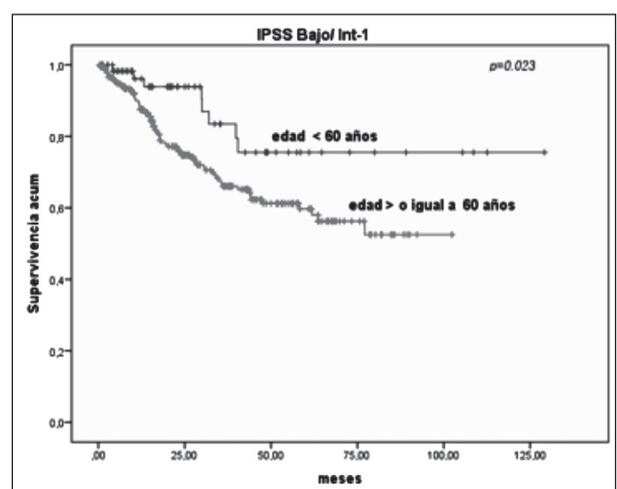


Figura 9. Sobrevida por edad en bajo riesgo



## Discusión

Los SMD comprenden un grupo de hemopatías heterogéneas que afectan principalmente a la población de mayor edad. Esta heterogeneidad se manifiesta en el paciente individual desde una enfermedad de curso indolente con una sobrevida prolongada, hasta formas que se aproximan a la agresividad de la LMA. Por lo tanto, una estrategia de tratamiento adaptado al riesgo es mandatoria. Los factores pronósticos pueden subdividirse en los relacionados con el paciente, como la edad, co-morbilidades o el estado funcional y los relacionados con la enfermedad en sí. Nuestros datos muestran que la edad (en riesgo bajo), el género, el nuevo refinamiento en el porcentaje de blastos, el nivel de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos propuestos por el IPSS-R<sup>(5)</sup>, así como la nueva categoría de riesgo citogenético, fueron variables predictivas significativas de pronóstico (Kaplan-Meier y la prueba de larga Rank,  $p < 0,05$ ). Otras variables descritas en la literatura como la presencia de la mielofibrosis<sup>(10)</sup> y el nivel de LDH<sup>(11)</sup> también fueron significativas. Las clasificaciones según la FAB y la OMS, y los diferentes sistemas de estratificación de riesgo: IPSS, IPSS-R, WPSS revisado de acuerdo a los niveles de hemoglobina, la puntuación del MDA y el índice de comorbilidad de Charlson nos permitieron diferenciar grupos con diferente comportamiento ( $p < 0,001$ ). Durante los últimos 15 años, los pacientes han sido estratificados según la puntuación de riesgo IPSS, básicamente, en bajo y alto riesgo. Más recientemente, el IPSS-R<sup>(5)</sup> y el WPSS<sup>(7-8)</sup> han permitido subdividir a los pacientes en cinco grupos de riesgo con diferentes resultados en términos de evolución a LMA y sobrevida. Por su parte, el MDACC<sup>(6)</sup> también ha contribuido positivamente a la búsqueda de mejores clasificaciones pronósticas de SMD, aportando datos sobre la condición clínica del paciente como son la edad y el estado funcional. Recientemente, los avances en las tecnologías moleculares han dado lugar a importantes mejoras en la comprensión de la patogénesis molecular del SMD. La presencia de mutaciones somáticas se detectan en el 80-90% de los pacientes con SMD<sup>(12,13)</sup>. Las mutaciones adquiridas en *TP53*, *RUNX1*, *EZH2*, *ETV6ASXL1* y *SRSF2* tienen un fuerte impacto en la supervivencia independiente del riesgo según IPSS<sup>(14-16)</sup>. Además, la búsqueda de mutaciones en *DNMT3A* y *TET2* podría colaborar en la predicción de respuesta a los hipometilantes<sup>(17)</sup>.

Sin embargo hasta que la utilidad de las mutaciones no haya sido corroborada y sea aplicable en nuestro medio, nuestros resultados validan la utilización de los sistemas clásicos y el aporte de otros factores no incluidos en ellos como la edad en los pacientes de bajo riesgo, el índice de comorbilidades, la LDH y la presencia de mielofibrosis. Este tipo de estudios descriptivos son necesarios para la obtención de datos epidemiológicos útiles para el establecimiento de estrategias en salud pública, para la confirmación de datos obtenidos de poblaciones mayoritariamente europeas y norteamericanas a fin de adaptar apropiadamente los esquemas terapéuticos basados en riesgo a 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.

## Bibliografía

1. 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, 189-199.
2. Jaffe, ES; Harris, NL; Stein, H; et al. (EDs). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press: 2001
3. Vardiman, J; Thiele, J; Arber, D; 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, 937-951.
4. Greenberg, P; Cox, C; LeBeau, M; et al. International International Scoring System for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood, 1997, 89, 2079-2088.
5. Greenberg, PL; Tuechler, H; Schanz, J; et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood, 2012, 120, 2454-2465.

6. Kantarjian, H; O'Brien, S; Ravandi, F; et al. Proposal for a New Risk Model in Myelodysplastic Syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*, 2008, 113: 1351–1361.
7. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A; et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes *J Clin Oncol*, 2007 Aug 10;25(23):3503-10.
8. Malcovati, L; Della Porta, MG; Strupp, C; et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*, 2011, 96, 1433-1440.
9. Charlson, ME; Pompei, P; Ales, KL; MacKenzie, CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987, 40, 373-383.
10. Della Porta, MG; Malcovati, L; Boveri, E; et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*, 2009, 27, 754-762.
11. Germing, U; Hildebrandt, B; Pfeilstöcker, M; et al. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia*, 2005, 19, 2223-2231.
12. Papaemmanuil, E; Gerstung, M; Malcovati, L; et al. Chronic Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2013, 122, 3616-3627.
13. Haferlach, T; Nagata, Y; Grossmann, V; et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, 2014, 28, 241-247.
14. Bejar, R; Steensma, DP. Recent developments in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2014, 124, 2793-2803.
15. Thol, F; Friesen, I; Damm, F; et al. Prognostic significance of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*, 2011, 29, 2499–2506.
16. Thol, F; Kade, S; Schlarman, C; et al. Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2012, 119, 3578–3584.
17. Traina, F; Visconte, V; Elson, P; et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. *Leukemia*, 2014, 28, 78-87.