

## Rezumat

***„Identificarea markerilor de prognostic genetici cu rol predictiv în transformarea leucemică a pacienților cu sindrom mielodisplazic”***

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

**Prof. Dr. Ana-Maria Vlădăreanu**  
*Spitalul Clinic Universitar de Urgență București*

**Doctorand: Iuliana-Maria Nicorescu**

*Mulțumire și recunoștință,*

*D-nei Profesor Dr. Ana-Maria Vlădăreanu, pentru înțelegerea, sprijinul și susținerea acordate de-a lungul anilor.*

*Mulțumesc și colegilor din Clinicile de Hematologie din București pentru că au fost alături de mine și m-au susținut.*

***Această lucrare este susținută de Programul Operațional Sectorial de Dezvoltare a Resurselor Umane (POS DRU), finanțat din Fondul Social European și de Guvernul României cu numărul de contract POS DRU 159/1.5/S/141531***

Afecțiunile maligne hematopoietice sunt determinate de modificările genetice și epigenetice reprezentate de alterări care perturbă procesele cheie de auto-înnoire, proliferare și diferențiere celulară.

Testarea citogenetică este parte integrantă a medicinei clinice. Astfel, prin identificarea unei modificări cromozomiale specifice se poate explica anomalia funcțională.

Criteriile OMS privind clasificarea neoplaziei mieloidă și a leucemiei acute au fost revizuite în 2016 pentru a include noi date clinice, prognostice, morfologice, imunofenotipice și genetice care au apărut de la publicarea documentului de clasificare OMS din 2008. Criteriile de diagnosticare ale OMS includ o combinație de teste clinice de laborator, citogenetice și de testare moleculară, care sunt enumerate fie în categoria majoră, fie în cea minoră.

Scopul cercetării de față este reprezentat de elaborarea unui model de risc de transformare în LA care să urmărească gradul de predictibilitate a parametrilor propuși.

Sindromul: cuprinde un set de simptome care apar asociate. Este o sumă de semne, un complex de simptome ale unei afecțiuni.[1]. Atunci când un grup de tulburări este descris ca sindrom, presupune un anumit grad de incertitudine de diagnostic - clinic și paraclinic, o înțelegere incompletă a etiologiei acestora. Sindroamele mielodisplazice nu fac excepție de la această regulă. Ele reprezintă tulburări definite, dar cu un numitor comun reprezentat de displazia morfologică asociată cu hematopoieza inefficientă și cu dezvoltarea citopeniilor periferice. Aceste constatări sunt manifestări ale anomaliilor clonale ale celulei stem hematopoietice influențate de factori extrinseci, reprezentate de interacțiunile celulare cu sistemul imunitar sau modificările în micromediul celular. O consecință a acestor anomalii, întâlnită în toate subtipurile de SMD, dar reprezentată în diferite grade, este riscul crescut de transformare în Leucemie acută mieloblastică (LAM). Manifestările clinice în SMD pot fi extrem de variabile, iar pacienții cu caracteristici aparent similare prezintă evoluții de boală foarte diferite. Capacitatea de a prezice cu exactitate prognosticul pentru fiecare pacient în parte este un obiectiv dificil de atins și stă la baza tratamentului sindroamelor mielodisplazice. [1]

**Sindroamele mielodisplazice (SMD)** sunt afecțiuni clonale ale celulelor stem (sușe) hematopoietice, caracterizate prin hematopoieză ineficace (citopenii variabile în sângele periferic, în contrast cu măduva hematopoietică normo-/hipocelulară), care asociază risc crescut de transformare în leucemii acute. Asocierea „creșterii” și „morții” celulare anormale fac astfel din SMD una dintre bolile hematologice cel mai dificil de tratat [2].

Diagnosticul de SMD se face pe baza modificărilor din sângele periferic și măduva osoasă, interpretate în contextul clinic.

În cadrul SMD putem întâlni:

- **modificări cantitative** prezente inexplicabil în una sau mai multe dintre liniile celulare sangvine și ale măduvei osoase. Valorile folosite pentru a defini citopenia sunt: hemoglobina <10 g/dl; numărul maxim de neutrofile <1,8 x 10<sup>9</sup> /l; numărul de trombocite <100 x 10<sup>9</sup> /l. Cu toate acestea, nerespectarea pragului de citopenie nu exclude diagnosticul de SMD, dacă există dovezi morfologice ale displaziei la examenul frotiului de sânge periferic sau al frotiului medular.

• **modificări morfologice** reprezentate de fenomene de displazie semnificative ( $\geq 10\%$  din precursori eritroizi, granulocitari sau megacariocitari), prin examinarea vizuală a frotiului de sânge periferic, aspiratului de măduvă osoasă și biopsiei de măduvă osoasă, în absența altor cauze de displazie. În lipsa unor dovezi morfologice de displazie, un diagnostic prezumtiv de SMD se poate face la pacienții cu citopenie refractară altfel inexplicabilă, în prezența unor anomalii genetice.

• **procentul de blaști:** mai puțin de 20% din celulele totale din aspiratul medular și sângele periferic, conform clasificării OMS.[3]. Cazurile cu procente de blaști mai mari sunt considerate LAM.

**Clasificare SMD:** cuprinde mai multe sisteme:

- Sistemul de clasificare FAB
- Sistemul de clasificare WHO/OMS
- Alte forme

**Sistemul de clasificare FAB elaborat de Grupul de Cooperare francez-american-britanic** împarte SMD în cinci subtipuri, pe baza procentului de blaști din măduva osoasă și din sângele periferic. Acum este folosit mai rar decât clasificarea OMS, dar este inclus ca referință, fiind prima clasificare elaborată.

Subtipuri morfologice ale SMD conform FAB:

- anemie refractară (AR),
- anemie refractară cu sideroblaști inelari (ARSI),
- anemie refractară cu exces de blaști (AREB),
- anemie refractară cu exces de blaști în transformare (AREB-t)
- LMMC.

Prezența a mai mult de 15% sideroblaști inelari în măduvă, însoțită de o creștere a mieloblaștilor ( $> 5\%$ ) sau monocitoză, este considerată ca AREB. Acești pacienți au prognostic clinic mai nefavorabil și o supraviețuire mai scurtă decât pacienții cu ARSI [4]. Deși perioada de valabilitate a clasificării FAB a fost pusă sub semnul întrebării, rămâne clasificarea cea mai larg aplicată datorită reproductibilității și a utilității sale ca referință pentru studii clinice.

**Clasificarea WHO** (World Health Organization) elaborată în 2001 și revizuită în 2008, se bazează pe manifestări clinice, modificări morfologice și cariotip, definind astfel subgrupe prognostice.

Valorile recomandate pentru definirea citopeniilor sunt [3]:

- Anemia refractară - hemoglobina  $< 10$  g/dl;
- Trombocitopenie refractară - numărul de trombocite  $< 100000$ /microlitru;
- Neutropenie refractară - număr absolut de neutrofile (ANC)  $< 1800$ /microlitru.

Valori peste aceste niveluri nu exclud SMD dacă există caracteristici morfologice definitive și citogenetice ale SMD. În timp ce majoritatea pacienților cu citopenie refractară cu displazie unilineară-CRDU vor avea o singură citopenie (de obicei corespunzător liniei de displazie), pacienții cu două citopenii, dar cu displazie unilineară, sunt de asemenea incluși în

această clasificare. Pacienții cu pancitopenie refractară și displazie unilinară nu sunt considerați a avea CRDU și sunt clasificați în categoria SMD neclasificabil.

Clasificarea WHO:

- **SMD - CRDU** (citopenie refractară cu displazie unilinară) cuprinde Anemie refractară (AR), Trombocitopenie refractară (TR) și Neutropenie refractară (NR). CRDU prezintă în sângele periferic (SP) anemie (sub 10g/dl) sau trombocitopenie sub 100000/mm<sup>3</sup>, sau neutropenie sub 1800/mm<sup>3</sup>, în măduva osoasă (MO) diseritropoeza/disgarnulopoeza/distrombocitopoeza, < 5 blaști; < 15 sideroblaști inelari.
- **SMD-ARSI** (anemie refractară cu sideroblaști inelari) prezintă în SP anemie, în MO displazie pe linie eritroidă, < 5 blaști; > 15% sideroblaști inelari. Colorația Pearls (cu albastru de Prusia) evidențiază sideroblaștii patologici (în coroană): aceștia prezintă peste 5 granule de fier dispuse în jurul nucleului (prin depunere anormală a fierului în mitocondrii), în coroană sau în potcoavă. Pot fi identificați în oricare dintre subtipurile de SMD; cu toate acestea, sunt caracteristici pentru ARSI. ARSI este de obicei asociată cu un prognostic bun. Cu toate acestea, valoarea prag de peste 15% sideroblaști inelari, folosită pentru a defini ARSI, este oarecum arbitrară și a fost pusă sub semnul întrebării [5]. Într-un studiu efectuat pe un lot de 200 de pacienți diagnosticați cu SMD fără exces de blaști care au avut > 1% sideroblaști inelari, procentul nu a fost un predictor independent pentru supraviețuire fără transformare leucemică sau pentru supraviețuire globală [5].
- **SMD-CRDM** (citopenie refractară cu displazie multilinară) - SP – citopenie – bicitopenie sau pancitopenie, nu prezintă blaști în periferie; MO - displazie > 10% din celulele liniei mieloide; < 5% blaști în măduvă; <15% sideroblaști inelari, nu prezintă corpi Auer.
- **SMD CRDM și SI** (citopenie refractară cu displazie multilinară și sideroblaști inelari) - SP – citopenie – bicitopenie sau pancitopenie, FSP- nu prezintă blaști în periferie; MO displazie > 10% din celulele liniei mieloide; < 5% blaști în măduvă; > 15% sideroblaști inelari, nu prezintă corpi Auer.
- **SMD-AREB 1** (anemie refractară cu exces de blaști1) SP- citopenie, FSP <5% blaști, nu prezintă corpi Auer; MO – displazie unilinară sau multilinară; <5 % Bl; nu prezintă corpi Auer.
- **SMD-AREB 2** (anemie refractară cu exces de blaști2) SP – citopenie; FSP- 5-19% blaști, pot prezenta corpi Auer; MO displazie uni sau multilinară, 10-19% blaști pot prezenta corpi Auer.

Într-un studiu efectuat pe un lot de 558 pacienți, înrolați pe baza criteriilor OMS pentru AREB, nu au existat diferențe semnificative (altele decât numărul de blaști) între cei cu AREB-I sau AREB-II în ceea ce privește simptomatologia clinică, modificările morfologice, hematologice sau parametrii citogenetici. [5]. Cu toate acestea, AREB-II a fost asociat cu o supraviețuire mediană mai scurtă (9 față de 16 luni), precum și cu un risc crescut de a dezvolta leucemie mieloidă acută (40% față de 22%).

**SMD cu deleție de 5q:** SP– HLG frecvent în limite; FSP <5% blaști; MO <5% blaști  
dectia 5q- la examen citogenetic. Deleția 5q reprezintă cea mai frecventă anomalie citogenetică  
întâlnită în SMD. Este prezentă în 10-25% din SMD și 5-10% din cazurile cu LAM. Anomalia  
poate fi izolată sau asociată cu alte anomalii. Deleția 5q este semnalată și în 20% din cazurile de  
SMD induse de chimio/radioterapie, când, de obicei, e asociată cu alte anomalii (cel mai frecvent  
monosomia 7).

### **Alte forme de SMD**

**SMD secundare chimioterapiei:** cel mai frecvent survin după terapia cu agenți alkilanți  
- agenții alkilanți se pare că induc deleții ale cromozomului 5 sau 7; majoritatea au cariotip  
anormal; 1/3 din cazuri sunt neclasificabile citologic datorită hipocelularității, fibrozei și  
procentului crescut de blaști. Prognosticul e rezervat, cu evoluție rapidă spre LAM și rezistență  
crescută la tratament.

**SMD cu mielofibroză:** reprezintă 5% din toate SMD, mai frecvent cele induse de  
terapie. Se manifestă prin pancitopenie, organomegalie minimă, măduvă hipercelulară cu fibroză  
importantă, displazie pe toate liniile, mai ales dismegakariopoeză, blaști sub 20%. Aceste cazuri  
au mediana de supraviețuire mai scurtă. Se impune diagnosticul diferențial cu mielofibroza  
acută, LA cu megakariocite (absența blaștilor megakariocitari), mielofibroza cu metaplazie  
mieloidă (absența splenomegaliei și a dacriocitelor, absența eritroblaștilor în periferie).

**SMD hipocelular:** 10-15% din SMD au măduva hipoplazică, cu celularitate scăzută,  
între 25-30%, pretând la discuții de diagnostic diferențial. Sunt mai frecvente în SMD secundare  
tratamentelor. Asociază frecvent anomalii citogenetice ca monosomia 7, spre deosebire de  
anemia aplastică. Periferia și aspiratul medular cu celularitate scăzută fac dificilă identificarea  
anomaliilor morfologice de mielodisplazie, ceea ce face aproape imposibilă diferențierea de  
anemia aplastică. Cele 2 patologii au o serie de caracteristici comune, sugerând o patogenie  
asemănătoare. În anemia aplastică și în unele cazuri de SMD se observă o mielosupresie mediată  
de celule T, de unde și răspunsul la terapie imunosupresoare. Clone de celule de tip  
Hemoglobinurie Paroxistică Nocturnă sunt prezente în ambele patologii. În cadrul diagnosticului  
diferențial trebuie eliminate și alte patologii cu măduvă hipocelulară: Leucemia cu celule paroase  
(HCL) și „large granular lymphocytic leukemia”(LGL)

### **Factori de prognostic și sisteme de scor**

Heterogenitatea clinică a SMD a condus la dezvoltarea diverselor scheme de clasificare, menite  
să identifice grupuri de pacienți cu caracteristici similare, modele de progresie, etiologie  
moleculară și probabilitatea de răspuns la terapiile obișnuite.[6]. Standardul actual este  
Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) a neoplasmelor mieloide și leucemiei  
acute revizuită în 2008. Aceasta împarte SMD în mai multe categorii în funcție de numărul de  
linii de celule displazice, proporția de blaști în măduvă, precum și de prezența unui anumit  
pattern cromozomial (de exemplu, del5q). Pacienții din fiecare subtip OMS prezintă  
caracteristici mai omogene și sunt susceptibili de a împărtăși aceleași caracteristici de prognostic  
[6]

Clasificarea FAB a fost utilizată pe scară largă, factorii de prognostic fiind procentul de blaști și citopeniile. Există însă o heterogenitate în cadrul tipurilor de FAB, indicând faptul că alți factori, în afara procentului de blaști și citopeniilor, au impact asupra supraviețuirii.

În acest moment există trei sisteme principale de prognostic care au fost dezvoltate și validate la pacienții cu SMD:

- Sistemul International de scor prognostic (IPSS)-2001 și IPSS revizuit (IPSS-R)2008;
- Sistemul de scor prognostic bazat pe clasificarea OMS (WPSS);
- Modelul propus de MD Anderson Cancer Center (MDACC MDS).

**Primul scor IPSS elaborat în 1997, publicat în 2001** - cuprinde calculul riscului pe baza Sistemului International Prognostic (IPSS) pentru SMD; un scor de la zero la 2 este determinat pentru fiecare dintre cele trei variabile:

- ✓ procentul de blaști medulari <5% (0 puncte), 5-10% (0,5 puncte), 11-20% (1,5 puncte), 21-30% (2 puncte);
- ✓ cariotip – cariotip cu prognostic bun (0 puncte), incluzând cariotip normal, -Y, del (5q), sau del (20q); cariotip cu prognostic intermediar (0,5 puncte) este atribuit tuturor celorlalte modificări cromozomiale; cariotip cu prognostic rezervat (1 punct), incluzând cariotip complex ( $\geq 3$  anomalii) sau anomalii ale crz 7;
- ✓ citopenii - hemoglobina <10 g / dl (100 g / l), numărul maxim de neutrofile <1800 / microl, număr de trombocite <100000 / microlitru. Pentru 0-1 citopenii (0 puncte), 2-3 citopenii (0,5 puncte).

**Scorul IPSS** este egal cu suma fiecăreia dintre aceste trei valori și definește patru grupe de risc pentru supraviețuirea globală și evoluția spre LAM: **scăzut (0 puncte), intermediar-1 (0,5 până la 1,0 puncte), intermediar-2 (1,5-2,0 puncte) și înalt (2,5 până la 3,5 puncte)**. Supraviețuirea medie globală a fost de: 5,7 ani pentru grupul cu risc scăzut; 3,5 ani pentru grupul intermediar 1; 1,2 ani pentru grupul intermediar 2; 0,4 ani pentru pacienții cu risc ridicat.[7]

La calculul scorului de prognostic IPSS include și **vârsta pacientului [8]** astfel:

- Valoarea mediană a supraviețuirii pentru pacienții cu risc ridicat a fost independentă de vârstă, fiind de 0,3, 0,5 și 0,4 ani la pacienții  $\leq 60$ ,  $> 60$  și respectiv  $> 70$  de ani.

În prezent, sistemul de scor prognostic internațional (IPSS) este cel mai utilizat pentru pacienții nou diagnosticați, dar subestimează rolul dependenței transfuzionale și al markerilor citogenetici. Sistemul de scor prognostic internațional bazat pe clasificarea Organizației

Mondiale a Sănătății (WPSS) poate fi utilizat și pe parcursul evoluției bolii, dar nu ține cont de modificările cromozomiale. Sistemul propus de cei de la MD Anderson Cancer Center (MDACC) poate fi aplicat și pentru pacienții cu SMD secundar. Sistemul MDS Comorbidities Index (MDS-CI) evaluează rolul comorbidităților. Devine evident faptul că în cazul pacienților cu SMD grup de risc scăzut și intermediar comorbiditățile reprezintă un factor de risc independent.

În 2012, Peter L.Greenberg și colaboratorii publică în Blood Sistemul de scor prognostic internațional revizuit (R-IPSS), ce include pacienții cu SMD în 5 grupe de prognostic, în funcție de modificările citogenetice. IPSS nu cuantifică severitatea citopeniilor, ci doar prezența lor. IPSS-R include severitatea citopeniilor; **acest sistem a fost capabil să identifice acei pacienți cu risc scăzut, dar cu prognostic mai rezervat, care ar putea beneficia de intervenție terapeutică timpurie. [9].** Spre deosebire de IPSS, acest sistem încorporează date privind **vârsta și gradul citopeniei.**

Coroborând datele din literatură, scopul cercetării de față este reprezentat de elaborarea unui model de risc de transformare în LA care să urmărească gradul de predictibilitate a parametrilor urmăriți în studiu.

Au fost analizați pacienții diagnosticați cu SMD, internați în Spitalul Universitar de Urgență București, Spitalul Clinic Colentina și Clinica NeoLife București, investigați atât prin metodele clinice și paraclinice clasice, prin efectuarea puncției biopsiei osoase cu examene histopatologic și imunohistochemic, a flowcitometriei, cât și prin efectuarea testelor citogenetice și moleculare. Prin monitorizarea pacienților ne propunem urmărirea evoluției bolii, până la transformare în LA și deces, identificându-se factorii de prognostic de la debutul bolii și corelarea datelor obținute cu evoluția pacientului.

S-a analizat dacă există diferențe semnificative pe subgrupele de vârstă definite și subtip FAB, valoarea Hb medii la diagnostic (dg), număr (nr) de leucocite mediu la dg, nr neutrofile la dg, procent blaști periferici la dg, monocite la dg, nr trombocite la dg, nr citopenii la dg, nr displazii medulare la dg, procent blaști medulari la dg, LDH la dg, sideremie la dg, feritina la dg, categorie IPSS, scor de risc citogenetic, examen molecular, răspuns la tratament, complicații, transformare în LA, deces, supraviețuire.

. În urma studiului efectuat și rezultatelor analizate, am obținut date cu semnificație statistică ( $p < 0,05$ ) și am reușit să identific valori prag reprezentative pentru anumiți parametri și ratele de risc de transformare ( SMD în LA) asociate:

Tabel nr. 1

Marker	OR transformare in LA
Hb (8.15g/dl),	1.37 (NS)
Tr (105.000/mmc),	2.07 (S)
<b>LDH (288.5U/l),</b>	2.69 (S)
IPSS la dg,	4.14 (S)
<b>histologia high/low,</b>	6.39 (S)
<b>pragul de blasti medulari de 8.5%,</b>	13.26 (S)
<b>VARSTA sub 70.5ani</b>	3.41 (S)
<b>RUNX absent</b>	2.22 (NS)

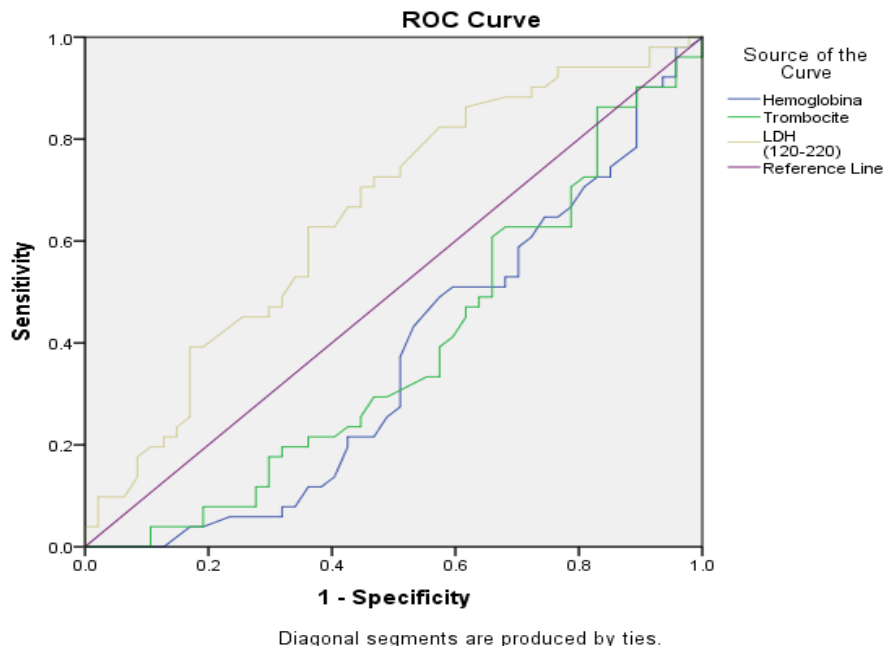
Pacienții diagnosticați cu SMD care au o valoare a Hb mai mica de 8,15 g/dl la diagnostic au o frecvență cu **7,88% (RD%) mai mare** de a se transforma în LA și o **rată de risc de 1,37.**

Pacienții diagnosticați cu SMD care au avut o valoare a numărului de trombocite mai mică de 105000/mmc la diagnostic **înregistrează** o frecvență **cu 18 % (RD%)** mai mare de a se transforma în LA și o **rata de risc de 2,07**

Pacienții diagnosticați cu SMD care au o valoare a LDH mai mare de 288,5 U/l la diagnostic au o frecvență **cu 24,12 (RD%)** mai mare de a se transforma în LA și o **rata de risc de 2,68.**

În urma studiului efectuat pentru Hb, Tr și LDH am obținut valori semnificativ diferite la pacienții diagnosticați cu SMD și care s-au transformat vs cei care nu s-au transformat, astfel încât s-a încercat pentru acești parametri identificarea unei valori prag de „alarmă” pentru transformarea în LA.

Grafic nr 1.





**Tabel nr. 2 Area Under the Curve**

Test Variable(s)	Result	Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Hemoglobina		.366	.057	.022	.255	.478
Trombocite		.385	.057	.050	.273	.498
LDH (120-220)		.654	.056	.009	.544	.763

Se observă din datele de mai sus că acești parametri influențează semnificativ riscul de transformare, iar valorile prag identificate au fost astfel:

- Pragul de Hb 8,15g/dl semnalează riscul de transformare în LA cu o Sensibilitate (Sb) 53,2% și Specificitate (Sp) 56,9% ;
- Analog – numărul de trombocite mai mic de 105000/mmc – Sb 59,6% și Sp 59,8%;
- Valoarea LDH mai mare de 288,5U/l are o Sb 62,7% și Sp 63,8%.

**Valoare prag a scorului IPSS calculat la diagnostic și la 6 luni - SMD high risk** din punct de vedere IPSS asociază un **risc de 4,14 ori** mai mare pentru transformarea în LA - OR (odds ratio), **frecvența** transformării în LA este cu **32,92% mai mare** pentru pacienții cu SMD high risk comparativ cu cei cu SMD low risk– Risk Difference.

**P=0,0039**

**Corelație între scor IPSS –calculat la diagnostic și transformare în LA –**

**Tabel nr.3**

STRATIFICARE - SCOR IPSS DG	transformare în leucemie		Total
	DA	NU	
<b>High</b>	20	6	26
Row%	76.92%	23.08%	100.00%
Col%	37.74%	12.77%	26.00%
<b>Low</b>	33	41	74
Row%	44.59%	55.41%	100.00%
Col%	62.26%	87.23%	74.00%
<b>TOTAL</b>	53	47	100
Row%	53.00%	47.00%	100.00%
Col%	100.00%	100.00%	100.00%

**Tabel nr.4 Single Table Analysis**

	Point	95% Confidence Interval	
	Estimate	Lower	Upper
PARAMETERS: Odds-based			
Odds Ratio (cross product)	<b>4.1414</b>	1.4919	11.4965 (T)
Odds Ratio (MLE)	4.0835	1.5064	12.2748 (M)
		1.3796	13.9063 (F)
PARAMETERS: Risk-based			
Risk Ratio (RR)	1.7249	1.2402	2.3991 (T)
Risk Difference (RD%)	<b>32.3285</b>	12.5661	52.0909 (T)
STATISTICAL TESTS			
	Chi-square	1-tailed p	2-tailed p
Chi-square - uncorrected	8.0724		0.0044944872
Chi-square - Mantel-Haenszel	7.9917		0.0046993228
Chi-square - corrected (Yates)	6.8267		0.0089803105
Mid-p exact		<b>0.0023838271</b>	
Fisher exact		0.0039367715	0.0058518726

Interpretare: Dintr-un total de 26 pacienți încadrați high risk din punct de vedere al scorului IPSS- 20 pacienți (76,9% - row percentage) s-au transformat în LA, iar 6 pacienți (23,08%) nu s-au transformat în LA. Din cei 74 pacienți încadrați ca low risk – din punct de vedere al scorului IPSS 33 pacienți ( 44,6% row percentage) s-au transformat în LA, iar 41 pacienți (55,4%) nu s-au transformat.

Dintr-un total de 53 de pacienți diagnosticați cu SMD și care au avut progresie de boală și transformare în LA: 20 pacienți au fost încadrați ca high risk (adică 37,74% - column percentage), iar 33 pacienți low risk (adică 62,26) Pacienți cu SMD netransformați în LA, 6 pacienți au fost încadrati high risk (adică 12,77% - column percentage), iar 41 pacienți încadrati ca low risk (adică 87,23) –dintr un total de 47 pacienți care nu s-au transformat.

Concluzii:

***SMD high risk din punct de vedere IPSS asociază un risc de 4,14 ori mai mare pentru transformarea în LA - OR (odds ratio).***

***Frecvența transformării în LA este cu 32,92% mai mare pentru pacienții cu SMD high risk comparativ cu cei cu SMD low risk– Risk Difference.***

**Mid-p exact – 0,00238 (<0,05)**

**Corelație între scor IPSS – calculat la 6 luni de la diagnostic și transformare în LA**

Am utilizat același criteriu de stratificare a IPSS la 6 luni: high  $\geq 2$ ; low  $< 2$

**TABLES [Stratificare - Scor IPSS 6 luni] [transformare în leucemie]**

**Tabel nr. 5**

STRATIFICARE - SCOR IPSS 6 LUNI	transformare în leucemie		Total
	DA	NU	
<b>High</b>	27	7	34
Row%	79.41%	20.59%	100.00%
Col%	69.23%	15.22%	40.00%
<b>Low</b>	12	39	51
Row%	23.53%	76.47%	100.00%
Col%	30.77%	84.78%	60.00%
<b>TOTAL</b>	39	46	85
Row%	45.88%	54.12%	100.00%
Col%	100.00%	100.00%	100.00%

**Tabel nr.6 Single Table Analysis**

	Point	95% Confidence Interval	
	Estimate	Lower	Upper
PARAMETERS: Odds-based			
Odds Ratio (cross product)	<b>12.5357</b>	4.3717	35.9458 (T)
Odds Ratio (MLE)	12.0695	4.3276	36.9389 (M)
		3.9470	41.8582 (F)
PARAMETERS: Risk-based			
Risk Ratio (RR)	3.3750	1.9994	5.6970 (T)
Risk Difference (RD%)	<b>55.8824</b>	37.9864	73.7783 (T)
STATISTICAL TESTS			
	Chi-square	1-tailed p	2-tailed p
Chi-square - uncorrected	25.6564		0.0000004079
Chi-square - Mantel-Haenszel	25.3545		0.0000004770
Chi-square - corrected (Yates)	23.4552		0.0000012786
Mid-p exact		<b>0.0000001971</b>	
Fisher exact		0.0000003673	0.0000005077

Interpretare: Dintr un total de 34 pacienți încadrați ca high risk din punct de vedere al scorului IPSS calculat la 6 luni -27 pacienți (79,7% - row percentage) s-au transformat în LA, iar 7 pacienți (20,6%) nu s-au transformat. Dintre cei 51 de pacienți încadrați low risc -12 pacienți (23,53% row percentage) s-au transformat în LA, iar 39 pacienți (76,5%) nu s-au transformat .

Dintr-un total de 39 pacienți transformați în LA – 27 pacienți (adică 69,23% - column percentage) au fost încadrați ca high risk din punct de vedere al scorului IPSS la 6 luni, iar 12 pacienți au fost încadrați ca low risk (adica 30,77). Dintre cei 46 pacienți care nu s-au transformat – 7 pacienți au fost încadrați ca high risk (adică 15,22% - column percentage), iar 39 pacienți low risk (adica 84,5)

***SMD high risc (calculat la 6 luni) asociază un risc de 12,5 ori mai mare pentru transformarea în LA.***

***Frecvența transformării în LA este cu 55,88% mai mare pentru pacienții cu SMD high (IPSS la 6 luni), față de cei cu SMD low – Risk Difference.***

Mid-p exact – 0.0000001971 ( <0,05) – înaltă semnificație statistică

**Valoarea prag a examenului histologic – pacienți încadrați high/ respectiv low risk a fost detaliată în tabelul 6, fiind elaborate următoarele concluzii:**

Histologia SMD high risk asociază un **risc de 6,4** ori mai mare pentru transformarea în LA, frecvența transformării în LA este cu **42,92%** mai mare pentru pacienții încadrați high risk din punct de histologic comparativ cu cei low risk

p=0,0000

**Tabel nr.7 Tipuri de SMD și transformare în LA (da/nu)**

•	transformare în leucemie		Total
	DA	NU	
<b>High-risk</b>	45	22	67
Row%	67.16%	32.84%	100.00%
Col%	84.91%	46.81%	67.00%
<b>Low-risk</b>	8	25	33
Row%	24.24%	75.76%	100.00%
Col%	15.09%	53.19%	33.00%
<b>TOTAL</b>	53	47	100
Row%	53.00%	47.00%	100.00%
Col%	100.00%	100.00%	100.00%

**Tabel nr. 8**  
**Single Table Analysis**

	Point	95% Confidence Interval	
	Estimate	Lower	Upper
PARAMETERS: Odds-based			
Odds Ratio (cross product)	<b>6.3920</b>	2.4834	16.4527 (T)

Odds Ratio (MLE)	6.2619	2.4773	16.9946 (M)
		2.2890	18.8436 (F)
PARAMETERS: Risk-based			
Risk Ratio (RR)	2.7705	1.4815	5.1810 (T)
Risk Difference (RD%)	<b>42.9218</b>	24.4760	61.3676 (T)
STATISTICAL TESTS			
Chi-square - uncorrected	16.3520		0.0000526016
Chi-square - Mantel-Haenszel	16.1884		0.0000573428
Chi-square - corrected (Yates)	14.6743		0.0001277778
Mid-p exact		<b>0.0000297059</b>	
Fisher exact		0.0000520133	0.0000926961

Din analiza datelor reprezentate în acest tabel am demonstrat *că riscul de transformare în LA este de aprox 6,39 ori mai mare pentru pacienții cu SMD high-risk din punct de vedere histologic, iar p este înalt semnificativ statistic- Mid-p: 0,0000297059*

**Valoarea prag a procentului de Blastii medulari ( CD34 poz) a fost detaliată în tabelul 7., fiind elaborate următoarele concluzii:**

Pacienții încadrați ca high risk (% Bl peste 8,5) asociază un **risc de 13,26** ori mai mare pentru transformarea în LA. **Frecvența** transformării în LA este **cu 56,75%** mai mare pentru pacienții cu SMD high cu % Bl >8,5%, față de cei cu SMD low.

**P=0.0000000087...**

**% de Blaști în periferie și transformare în LA**

**Tabel nr. 9**

- Descriptive Statistics for Each Value of Crosstab Variable						
	Obs	Total	Mean	Variance	Std Dev	
DA	53.0000	76.0000	1.4340	8.0965	2.8454	
NU	47.0000	11.0000	0.2340	0.2701	0.5197	
	Minimum	25%	Median	75%	Maximum	Mode
DA	0.0000	0.0000	1.0000	2.0000	20.0000	0.0000
NU	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	2.0000	0.0000

**Mann-Whitney/Wilcoxon Two-Sample Test (Kruskal-Wallis test for two groups)**

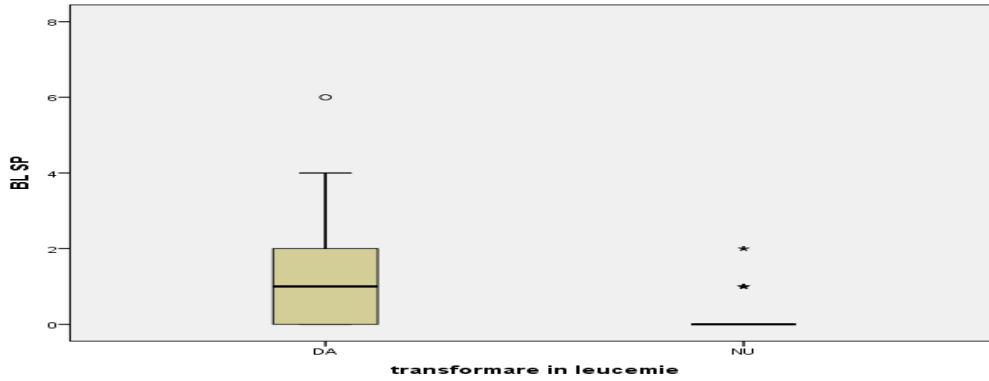
Kruskal-Wallis H (equivalent to Chi square) = 22.0309

Degrees of freedom = 1

**P value = 0.0000**

Cu cât crește procentul de blaști din periferie (evidențiat pe FSP), cu atât crește riscul de transformare în Leucemie acută mieloblastica cu un p semnificativ 0,0000.

Grafic nr. 2



**% de Blaști medulari (flowcitometrie) aspirat medular și transformare în LA**  
**Tabel nr.10**

- Descriptive Statistics for Each Value of Crosstab Variable						
	Obs	Total	Mean	Variance	Std Dev	
DA	53.0000	821.0300	15.4911	130.0061	11.4020	
NU	47.0000	339.0000	7.2128	12.5624	3.5444	
	Minimum	25%	Median	75%	Maximum	Mode
DA	0.0300	8.0000	12.0000	20.0000	68.0000	8.0000
NU	1.0000	5.0000	6.0000	10.0000	16.0000	6.0000

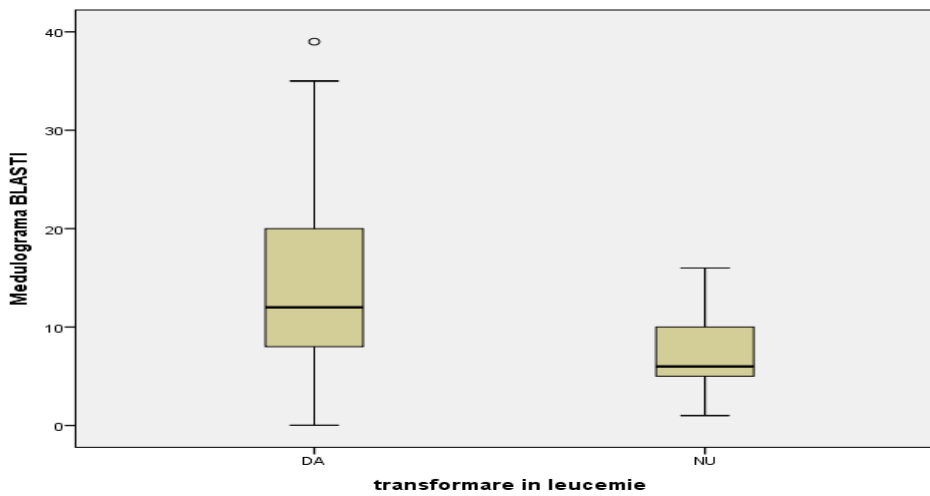
**Mann-Whitney/Wilcoxon Two-Sample Test (Kruskal-Wallis test for two groups)**

Kruskal-Wallis H (equivalent to Chi square) = 22.0273

Degrees of freedom = 1

**P value = 0.0000**

Grafic nr. 3



Cu cât crește procentul de blaști medulari (CD34+ evidențiat prin flowcitometrie), cu atât crește riscul de transformare în Leucemie acută cu un p semnificativ 0,0000. Se observă astfel și superioritatea flowcitometriei comparativ cu citologia clasică în aprecierea numărului de celule.

**Celule ce exprimă CD34+ ( flow) sau IHC- BOM și transformare în LA**

Tabel nr.11

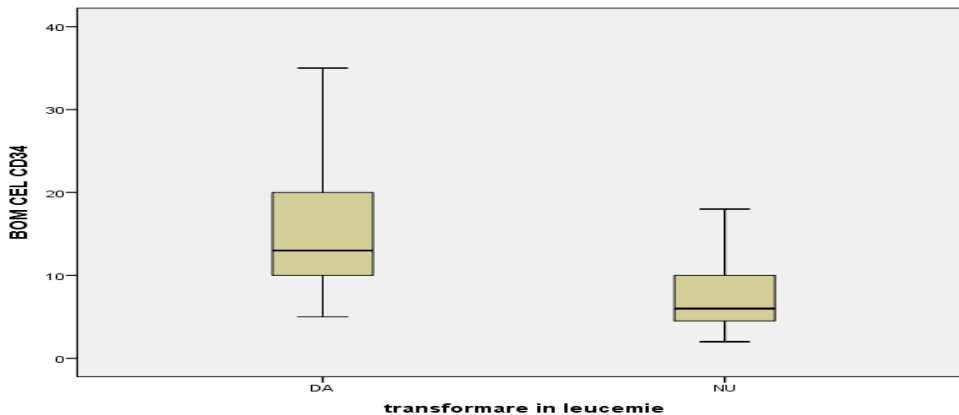
- Descriptive Statistics for Each Value of Crosstab Variable						
	Obs	Total	Mean	Variance	Std Dev	
DA	49.0000	804.0000	16.4082	90.2883	9.5020	
NU	47.0000	331.0000	7.0426	12.7808	3.5750	
	Minimum	25%	Median	75%	Maximum	Mode
DA	5.0000	10.0000	13.0000	20.0000	56.0000	12.0000
NU	2.0000	4.0000	6.0000	10.0000	18.0000	5.0000

**Mann-Whitney/Wilcoxon Two-Sample Test (Kruskal-Wallis test for two groups)**

Kruskal-Wallis H (equivalent to Chi square) = 41.9784  
 Degrees of freedom = 1  
**P value = 0.0000**

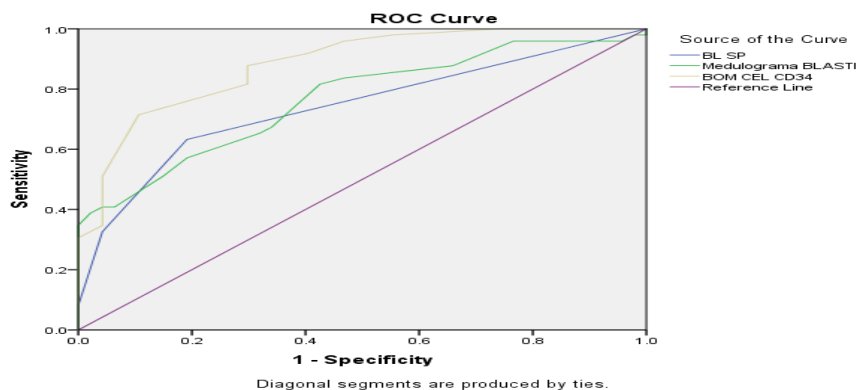
Cu cât crește procentul de blaști medulari (evidențiat prin imunohistochimie – CD34+ în BOM) cu atât crește riscul de transformare în Leucemie acută cu un p semnificativ 0,0000

Grafic nr. 4



Am căutat să vedem dacă numărul de blaști este un marker important pentru transformarea în LA și care ar fi nivelul prag, rezultatul fiind următorul:

Grafic nr. 5



Tabel nr.12 Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
BL SP	.740	.051	.000	.640	.840
Medulograma BLASTI	.765	.048	.000	.670	.859
BOM CEL CD34	.882	.033	.000	.817	.947

Toate cele 3 variante ale -% de blaști- sunt markeri pentru transformare, cu cât crește nivelul, cu atât crește riscul, am obținut **p înalt semnificativ (0,000)**, ambele limite ale intervalului de siguranță 95% sunt pozitive (de aceeași parte a lui 0,5), deci cu cât crește valoarea markerului, cu atât crește riscul de transformare.

Pentru % de blaști din SP nu se identifică o valoare prag.

Pentru celulele blastice obținute din aspirat medular (morfologic), **valoarea prag** obținută este de **8,50%**, cu **Sb 67,3% și Sp 66%**.

Pentru celulele CD34+ poz – (imunohistochimie, flow), **pragul este de 8,50%** cu **Sb 87,8% și Sp 70,2%** – investigații ce arată sensibilitatea testelor imunohistochimice și flowcitometriei comparativ cu testele morfologice.

Tabel nr 13

PRAG BLASTI MEDULARI – TRANSFORMARE LA	transformare în leucemie		Total
	DA	NU	
<b>High</b>	45	14	59
Row%	76.27%	23.73%	100.00%
Col%	84.91%	29.79%	59.00%
<b>Low</b>	8	33	41
Row%	19.51%	80.49%	100.00%
Col%	15.09%	70.21%	41.00%
<b>TOTAL</b>	53	47	100



Row%	53.00%	47.00%	100.00%
Col%	100.00%	100.00%	100.00%

**Tabel 3.61 Single Table Analysis**

	Point	95% Confidence Interval	
	Estimate	Lower	Upper
PARAMETERS: Odds-based			
Odds Ratio (cross product)	<b>13.2589</b>	4.9864	35.2554 (T)
Odds Ratio (MLE)	12.8268	4.9487	36.0583 (M)
		4.5605	40.2346 (F)
PARAMETERS: Risk-based			
Risk Ratio (RR)	3.9089	2.0657	7.3967 (T)
Risk Difference (RD%)	<b>56.7590</b>	40.4804	73.0376 (T)
STATISTICAL TESTS			
	Chi-square	1-tailed p	2-tailed p
Chi-square – uncorrected	31.2847		0.0000000000
Chi-square – Mantel-Haenszel	30.9718		0.0000000000
Chi-square – corrected (Yates)	29.0476		0.0000000706
Mid-p exact		<b>0.0000000087</b>	
Fisher exact		0.0000000162	0.0000000188

Dintr un total de 59 pacienți încadrați ca high risk (cei cu procent crescut de celule blastice >8,5%) – high 45 pacienți (adică 76,2% - row percentage), s-au transformat în LA, iar 14 pacienti (23,7%) nu s-au transformat. Analog pentru cei low risc , 8 pacienți s-au transformat, 33 nu s-au transformat reprezentând un total de 41pacienți încadrați low risk.

Dintre cei 53 de pacienți diagnosticați cu SMD care s-au transformat în LA- 45 pacienți (adică 84,91% - column percentage) erau încardați high risk, iar 8 (adică 15,09%) erau low risk. Analog pentru cei care nu s-au transformat, 22 încadrați high risk și 25 low risk-reprezentând un total de 47 pacienți.

Concluzii:

- **Pacienții încadrați ca high risk (% BI peste 8,5) asociază un risc de 13,26 ori mai mare pentru transformarea în LA.**
- $p=0.0000000087\dots$ , deci  $p<0.05$
- **Frecvența transformării în LA este cu 56,75% mai mare pentru pacienții cu SMD high cu % BI >8,5%, față de cei cu SMD low.**

**Valoarea prag a vârstei pacientului la diagnostic a fost detaliată în tabelul 14, fiind elaborate următoarele concluzii:**

Pacienții cu vârsta sub 70,5 ani diagnosticați cu SMD au risc **de 3,4 ori** mai mare de a se transforma în LA, **frecvența transformării în LA este cu 29,71%** mai mare pentru pacienții cu SMD high – din punct de vedere al vârstei (sub 70,5 ani).

**P=0,0001**

**Tabel nr.14**

Descriptive Statistics for Each Value of Crosstab Variable						
	Obs	Total	Mean	Variance	Std Dev	
DA	53.0000	3615.0000	68.2075	139.7446	11.8214	
NU	47.0000	3432.0000	73.0213	127.5430	11.2935	
	Minimum	25%	Median	75%	Maximum	Mode
DA	28.0000	63.0000	69.0000	78.0000	86.0000	69.0000
NU	43.0000	63.0000	76.0000	81.0000	96.0000	79.0000

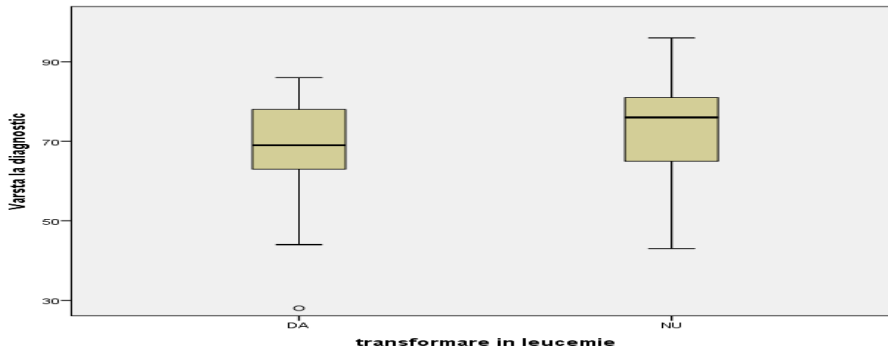
**Mann-Whitney/Wilcoxon Two-Sample Test (Kruskal-Wallis test for two groups)**

Kruskal-Wallis H (equivalent to Chi square) = 4.3336

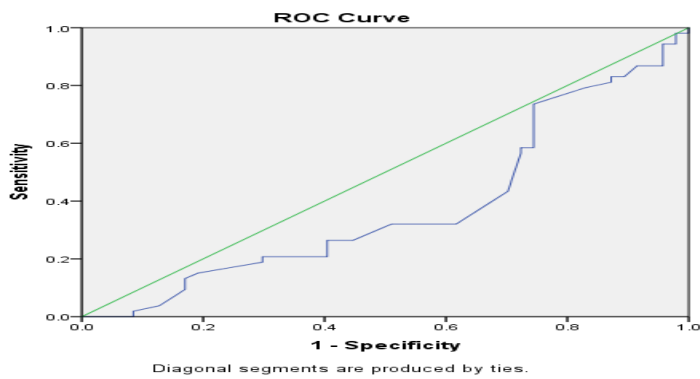
Degrees of freedom = 1

**P value = 0.0374**

**Grafic nr. 6**



**Grafic nr.7**



**Tabel nr.15****Area Under the Curve**

Test Result Variable(s): Vârsta la diagnostic

Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.379	.057	.038	.267	.491

Pragul demonstrat este de **70,5 ani**, cu Sensibilitate (Sb) de 61,7% și Specificitate (Sp) de 67,9%; altfel spus pacienții diagnosticați cu SMD care au vârsta sub 70,5 ani prezintă risc crescut de transformare în LA.

**Tabel nr.16**

	transformare in leucemie		
PRAG VÂRSTĂ - TRANSFORMARE LA	DA	NU	Total
<b>High</b>	36	18	54
Row%	66.67%	33.33%	100.00%
Col%	67.92%	38.30%	54.00%
<b>Low</b>	17	29	46
Row%	36.96%	63.04%	100.00%
Col%	32.08%	61.70%	46.00%
<b>TOTAL</b>	53	47	100
Row%	53.00%	47.00%	100.00%
Col%	100.00%	100.00%	100.00%

**Tabel nr.17****Single Table Analysis**

	Point	95% Confidence Interval	
	Estimate	Lower	Upper
PARAMETERS: Odds-based			
Odds Ratio (cross product)	<b>3.4118</b>	1.4970	7.7756 (T)
Odds Ratio (MLE)	3.3674	1.4836	7.8458 (M)
		1.3883	8.4533 (F)
PARAMETERS: Risk-based			
Risk Ratio (RR)	1.8039	1.1830	2.7508 (T)
Risk Difference (RD%)	<b>29.7101</b>	10.9308	48.4895 (T)
STATISTICAL TESTS			
Chi-square - uncorrected	8.8021		0.0030088032
Chi-square - Mantel-Haenszel	8.7141		0.0031575806
Chi-square - corrected (Yates)	7.6498		0.0056777798
Mid-p exact		<b>0.0017153360</b>	
Fisher exact		0.0027198647	0.0046885254

- Pacienții cu vârsta sub 70,5 ani diagnosticați cu SMD au risc de 3,4 ori mai mare de a se transforma în LA, cu un  $p = 0,0017$  (semnificativ statistic).
- Frecvența transformării în LA este cu 29,71% mai mare pentru pacienții cu SMD high risk– din punct de vedere al vârstei (sub 70,5 ani).

Dintre modificările moleculare pentru **mutația RUNX1** am obținut o valoare prag. Astfel pacienții diagnosticați cu SMD cu **RUNX1 negativ** au avut **un risc de 2,22 ori** mai mare de a se transforma în LA, comparativ cu cei la care mutația a fost pozitivă.

**Tabel nr.18 RUNX**

RUNX	Frequency	Percent	Cum. Percent
neg	23	85.19%	85.19%
poz	4	14.81%	100.00%
<b>Total</b>	27	100.00%	100.00%

Mutația RUNX a fost documentată la 27 pacienți, din care 23 negativi și 4 pozitivi.

Dintre pacienții cu RUNX1 negativ – 2 au avut RP, 3 BS și 18 BP. Dintre cei pozitivi – 0 a avut RP – 0 a prezentat BS și 3 BP. Mutații RUNX1 sunt observate la 7-15% din cazurile SMD de novo; sunt mai frecvente în cazurile de SMD legate de terapie și au prognostic mai rezervat. [10,11] Coroborând cu datele din literatură se pare că mutația RUNX neg e factor agravant și determină rezistența la tratament.

#### **Elaborarea Scorului de prognostic**

Dintre cei opt markeri la care am identificat valori prag în cadrul studiului efectuat am ales 5 pe care i-am considerat reprezentativi, astfel încât scorul să poată avea aplicație clinică:

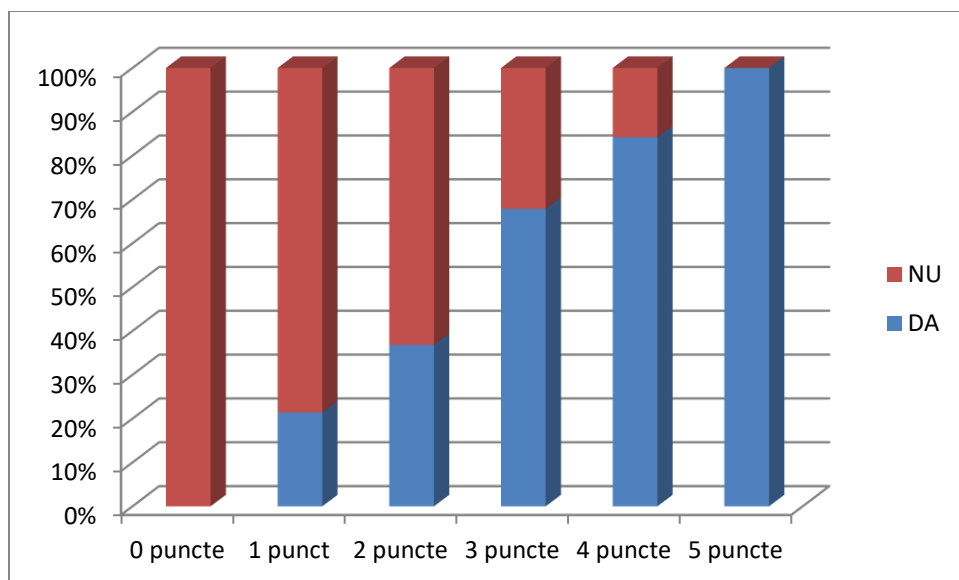
- LDH: **1punct** dacă val LDH > 288,5U/l; **0 puncte** dacă valoarea LDH < 288,5U/l
- Histologia : **1punct** dacă pacientul e încadrat high risk ; **0 puncte** dacă e low risk
- Procent de Bl în MO: **1punct** dacă %Bl > 8,5; **0 puncte** % Bl < 8,5
- Vârsta pacientului : **1 punct** dacă vârsta < 70,5 ani, **0 puncte** vârsta >70,5 ani
- **Mutație RUNX1: 1 punct** dacă mutația este negativă și **0 puncte** –mutație pozitivă

**Tabel nr.19 Scorul pe lot este:**

SCOR	Frequency	Percent	Cum. Percent
<b>0</b>	12	12.00%	12.00%
<b>1</b>	14	14.00%	26.00%
<b>2</b>	19	19.00%	45.00%
<b>3</b>	28	28.00%	73.00%
<b>4</b>	19	19.00%	92.00%
<b>5</b>	8	8.00%	100.00%
<b>Total</b>	100	100.00%	100.00%

**Tabel nr.20 Ratele de transformare pentru fiecare punctaj sunt:**

	transformare in leucemie		
SCOR	DA	NU	Total
<b>0</b>	0	12	12
Row%	0.00%	100.00%	100.00%
Col%	0.00%	25.53%	12.00%
<b>1</b>	3	11	14
Row%	21.43%	78.57%	100.00%
Col%	5.66%	23.40%	14.00%
<b>2</b>	7	12	19
Row%	36.84%	63.16%	100.00%
Col%	13.21%	25.53%	19.00%
<b>3</b>	19	9	28
Row%	67.86%	32.14%	100.00%
Col%	35.85%	19.15%	28.00%
<b>4</b>	16	3	19
Row%	84.21%	15.79%	100.00%
Col%	30.19%	6.38%	19.00%
<b>5</b>	8	0	8
Row%	100.00%	0.00%	100.00%
Col%	15.09%	0.00%	8.00%
<b>TOTAL</b>	53	47	100
Row%	53.00%	47.00%	100.00%
Col%	100.00%	100.00%	100.00%



Grafic nr. 8

Din graficul nr. 8 se observă cum crește rata de transformare proporțional cu creșterea punctajului, astfel scorul propus este bun, prevede foarte bine riscul de transformare, este ușor de adoptat în practica curentă. Cu cât adună pacienții mai mulți markeri din markerii propuși, cu atât crește riscul.

De asemenea, din studiul graficului se observă o diferență majoră între acumularea de 2 și 3 puncte putând fi astfel stabilit unui prag bun pentru markerii de risc.

Tabel nr 21

	transformare in leucemie		
NUMĂR MARKERI	DA	NU	Total
<b>A. &gt;3</b>	43	12	55
Row%	78.18%	21.82%	100.00%
Col%	81.13%	25.53%	55.00%
<b>B. &lt;3</b>	10	35	45
Row%	22.22%	77.78%	100.00%
Col%	18.87%	74.47%	45.00%
<b>TOTAL</b>	53	47	100
Row%	53.00%	47.00%	100.00%
Col%	100.00%	100.00%	100.00%

Tabel nr. 22

## Single Table Analysis

	Point	95% Confidence Interval	
	Estimate	Lower	Upper
PARAMETERS: Odds-based			
Odds Ratio (cross product)	12.5417	4.8481	32.4443 (T)
Odds Ratio (MLE)	12.1393	4.7966	32.8838 (M)
		4.4326	36.4104 (F)
PARAMETERS: Risk-based			
Risk Ratio (RR)	3.5182	2.0013	6.1849 (T)
Risk Difference (RD%)	55.9596	39.6288	72.2904 (T)
STATISTICAL TESTS			
	Chi-square	1-tailed p	2-tailed p
Chi-square - uncorrected	31.1136		0.0000000000
Chi-square - Mantel-Haenszel	30.8025		0.0000000000
Chi-square - corrected (Yates)	28.9077		0.0000000759
Mid-p exact		0.0000000096	
Fisher exact		0.0000000179	0.0000000248

Din analiza noilor date am demonstrat că pacienții care au un **scor calculat peste 3** au o rată de **risc de 12 ori** mai mare de a se transforma în LA comparativ cu cei cu scor < 3, iar **frecvența** transformării este cu **55,96 %** mai mare la acești pacienți.

$$P= 0,0000000096$$

## DISCUȚII și CONCLUZII

Anomaliile cromozomiale clonale pot fi detectate în celulele măduvei osoase la 40 până la 70% dintre pacienții cu sindroame mielodisplazice primare (SMD). Deși ratele variază în funcție de tehnica utilizată și populația studiată, cele mai frecvente anomalii cromozomiale observate la SMD sunt del (5q), -7 sau del (7q), trisomia 8, del (20q) și pierderea cromozomului Y.

Diagnosticul SMD se stabilește de obicei pe baza unei evaluări a măduvei osoase și a frotiului periferic în contextul clinic corespunzător. Anumite anomalii citogenetice duc la diagnosticarea SMD la pacienții cu citopenie refractară altfel inexplicabilă și fără dovezi morfologice de displazie. În mod similar, există anomalii citogenetice care duc la diagnosticarea leucemiei mieloide acute, mai degrabă decât la SMD.

Există date care demonstrează semnificația prognostică a unor anomalii citogenetice specifice pentru prezicerea supraviețuirii, precum și progresia spre LAM. Informațiile privind prezența sau absența anomaliilor cromozomiale sunt încorporate în sistemele de prognostic cele mai utilizate în mod obișnuit pentru SMD (de exemplu, Sistemul Internațional de Prognostic

Scoring, Sistemul Prognostic al Organizației Mondiale a Sănătății (WHO), MDS Model MD Anderson Cancer Center).

Anumite mutații genetice conferă, de asemenea, o semnificație prognostică la pacienții adulți cu SMD, dar nu este încă clar cum să integram aceste modificări în planificarea tratamentului. Multe dintre aceste mutații genetice sunt considerate a furniza o perspectivă asupra patobiologiei SMD.

În urma studiului efectuat am încercat să stabilesc valori prag reprezentative, astfel încât să obțin un scor de identificare a pacienților diagnosticați cu SMD și care au risc crescut de transformare în LA și implicit deces prin progresie de boală. Am obținut astfel praguri semnificative statistic prin comparare a următorilor parametri: scorul IPSS, histologia high/low risk, LDH, Tr, Hb, vârstă la diagnostic.

Din punct de vedere al examen molecular efectuat

- Dintre pacienții cu FLT3 negativ – 1 a avut RP, 6 –BS și 23 BP. Dintre cei pozitivi – 1 a avut RP, 3 au prezentat BS și 19 - BP. Din punct de vedere al mediei, am observat că FLT3 neg e factor favorabil și crește timpul până la transformare (13,8 luni), comparativ cu FLT3 poz (8,4 luni), susținut și de calculul medianei – FLT3 neg (15,9 luni), iar FLT3 poz (8,4 luni) cu un **p 0,07** (semnificație slabă statistică - pe lotul de studiu).( tabel 3.126; 3.128)

- Dintre pacienții cu NPM1 negativ, 2 au avut RP, 7 BS și 30 BP. Dintre cei pozitivi – 0 a avut RP – 1 a prezentat BS și 10 - BP. Nu se poate demonstra clar dacă NPM1 poz/neg influențează lipsa de răspuns la tratament și progresia bolii.

- Dintre pacienții cu RUNX1 negativ – 2 au avut RP, 3 BS și 18 BP. Dintre cei pozitivi – 0 a avut RP – 0 a prezentat BS și 3 BP. Mutații RUNX1 sunt observate la 7-15% dintre cazurile SMD de novo; sunt mai frecvente în cazurile de SMD legate de terapie și au prognostic mai rezervat.

Datele obținute se compară cu datele din literatură. În lotul studiat se observă o preponderență a pacienților cu scor de **risc IPSS scăzut sau intermediar**: **69,7%**. Întrucât prognosticul pacienților din categoria de risc scăzut sau intermediar este diferit și influențat de mai mulți factori în afara procentului de blaști, lucrarea își propune analizarea fiecărei variabile definite la diagnostic și stabilirea ratei de risc în raport cu 2 evenimente definite: **transformarea în LA și decesul**.

## Bibliografie

1. Rafael Bejar: Prognostic models in myelodysplastic syndromes. Hematology 504-510, 2013
2. DeAngelo DJ, Stone RM. Myelodysplastic syndromes: biology and treatment. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, eds. *Hematology: basic principles and practice*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 2005:1195-1208.



3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, IARC Press, Lyon 2008.
4. Economopoulos T, Karakassis D, Stathakis N, et al. Significance of bone marrow sideroblastosis in myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* 1990;45: 118–120.
5. Patnaik MM, et al. Prognostic irrelevance of ring sideroblast percentage in World Health Organization-defined myelodysplastic syndromes without excess blasts. *Blood* 2012; 119:5674.
6. Rafael Bejar: Prognostic models in myelodysplastic syndromes. *Hematology* 504-510, 2013
7. Elihu H Estey, MD et al. Prognosis of the myelodysplastic syndromes in adults. *UpToDate* 21.6; Oct 2013
8. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079–2088
9. Garcia-Manero G, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2008; 22:538
10. Fisher CL, Pineault N, Brookes C, et al. Loss-of-function additional sex combs like 1 mutations disrupt hematopoiesis but do not cause severe myelodysplasia or leukemia. *Blood*. 2010;115:38–46. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Chen CY, Lin LI, Tang JL, et al. RUNX1 gene mutation in primary myelodysplastic syndrome: The mutation can be detected early at diagnosis or acquired during disease progression and is associated with poor outcome. *Br J Haematol*. 2007;139:405–414. [\[PubMed\]](#)
12. Goyama S, Mulloy JC. Molecular pathogenesis of core binding factor leukemia: current knowledge and future prospects. *Int J Hematol*. 2011 Aug;94(2):126-33. doi: 10.1007/s12185-011-0858-z. Epub 2011 May 3. Review.
13. Kuykendall A, Duployez N, Boissel N, Lancet JE, Welch JS. Acute Myeloid Leukemia: The Good, the Bad, and the Ugly. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23;(38):555-573. doi: 10.1200/EDBK\_199519.
14. Matheny CJ, Speck ME, Cushing PR, et al. Disease mutations in RUNX1 and RUNX2 create nonfunctional, dominant-negative, or hypomorphic alleles. *EMBO J*. 2007;26:1163–1175. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Cheok M, et al. TET2 mutation is an independent favorable prognostic factor in myelodysplastic syndromes (MDSs). *Blood* 2009; 114:3285

16. Abdel-Wahab O, Mullally A, Hedvat C, et al - Genetic characterization of TET1, TET2, and TET3 alterations in myeloid malignancies. *Blood*. 2009 Jul 2;114(1):144-7. doi: 10.1182/blood-2009-03-210039. Epub 2009 May 6
17. Vlachos A<sup>1</sup>.Acquired ribosomopathies in leukemia and solid tumors. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):716-719. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.716.
18. Tong WG, et al. Predicting survival of patients with hypocellular myelodysplastic syndrome: development of a disease-specific prognostic score system. *Cancer* 2012; 118:4462.
19. Tiu RV, et al. Prognostic impact of SNP array karyotyping in myelodysplastic syndromes and related myeloid malignancies. *Blood* 2011; 117:4552
20. Cordoba I, et al. The degree of neutropenia has a prognostic impact in low risk myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2012;36:287-292.