

## Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα: Ιστορική Αναδρομή – Επιδημιολογία

Μαρία Παπαϊωάννου<sup>1</sup>, Σοφία Μπάμπαλη<sup>1</sup>, Γεώργιος Καραμαρίας<sup>1</sup>

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Ο όρος *Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα (ΜΔΣ)*, όπως ισχύει σήμερα, περιλαμβάνει οντότητες που έχουν περιγραφεί πριν από εκατό και πλέον χρόνια και έχουν χαρακτηριστεί με ποικίλους όρους. Η πρώτη συστηματική ταξινόμηση των ΜΔΣ προτάθηκε από την ομάδα FAB που διέκρινε τα ΜΔΣ με βάση μορφολογικά κριτήρια και το ποσοστό των βλαστών του μυελού, ενώ αναγνώρισε και συμπεριέλαβε δυο νέες οντότητες τη *σιδηροβλαστική αναιμία* και τη *χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία*. Το 1997, οι Greenberg και συν. πρότειναν το διεθνές προγνωστικό σύστημα ταξινόμησης IPSS, που τυγχάνει ευρείας αποδοχής και κλινικής εφαρμογής μέχρι σήμερα. Το 2000 σχεδιάστηκε η πρώτη ταξινόμηση της WHO και δημοσιεύτηκε αναθεωρημένη το 2008, ενσωματώνοντας και οντότητες με διαφορετική βιολογική βάση, δύο από τις οποίες είναι η *σιδηροβλαστική αναιμία* και το σύνδρομο Del-5q. Τα ΜΔΣ αποτελούν μία από τις συχνότερες αιματολογικές διαταραχές σε άτομα μεγάλης ηλικίας. Περίπου 80% των ασθενών με ΜΔΣ κατά τη διάγνωση, είναι μεγαλύτεροι των 60 ετών. Η ακριβής επίπτωση των ΜΔΣ δεν έχει καθοριστεί με ακρίβεια μέχρι σήμερα, κυρίως λόγω της απουσίας αξιόπιστων επιδημιολογικών δεδομένων. Αυτό αποτυπώνεται στις τρέχουσες επιδημιολογικές μελέτες όπου η εκτιμώμενη επίπτωση των ΜΔΣ κυμαίνεται από 1 μέχρι 75 περιπτώσεις ανά 100,000 κατοίκους, ανά έτος. Αναμφίβολα, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΜΔΣ αυξάνεται με την ηλικία, ενώ είναι σαφής η αιτιολογική συσχέτιση ορισμένων χημειοθεραπευτικών παραγόντων, της ακτινοβολίας και του βενζενίου με την εκδήλωση ΜΔΣ. Το κάπνισμα και η έκθεση σε χημικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται σε αγροτικές εργασίες έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΜΔΣ, ενώ το αλκοόλ σε μικρές δόσεις φαίνεται να ασκεί προστατευτική δράση. Ωστόσο, για την πλειονότητα των περιπτώσεων με ΜΔΣ, η αιτιολογία είναι άγνωστη. Τα πεδία της αναζήτησης αιτιολογικών παραγόντων και της διερεύνησης της γενετικής βάσης των ΜΔΣ, παραμένουν ανοιχτά.

Haema 2011; 2(2): 136-143 Copyright EAE

### ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ο όρος *Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα (ΜΔΣ)*, όπως ισχύει σήμερα, περιλαμβάνει οντότητες που έχουν περιγραφεί πριν από εκατό και πλέον χρόνια και έχουν χαρακτηριστεί με ποικίλους όρους, γεγονός που καθιστά ιδιαίτερα δύσκολο να καθοριστούν χρονικά η πρώτη περιγραφή ΜΔΣ. Οι Layton και Mufti<sup>1</sup> σε μία ανασκόπηση σχετική με τις εξελίξεις στην ιστορία των ΜΔΣ, υποστηρίζουν ότι η πρώτη περιγραφή ΜΔΣ στη βιβλιογραφία έγινε από τον von Leube,<sup>2</sup> το 1900, με μια περίπτωση

ασθενούς με μεγαλοβλαστική αναιμία που προηγήθηκε της εμφάνισης οξείας λευχαιμίας.

Ωστόσο, περισσότερο γνωστή στην ιατρική κοινότητα είναι η τραγική ιστορία της Marie Curie και της κόρης της Irène, που συνέχισε τις εργασίες της μητέρας της, και κατέληξαν από λευχαιμία. Οι Marie και Pierre Curie, στα 1898 ανακάλυψαν το ράδιο και περιέγραψαν τις φυσικοχημικές του ιδιότητες, που αποτέλεσαν το θεμέλιο λίθο της ακτινοθεραπείας. Όπως χαρακτηριστικά περιγράφεται στη βιογραφία της, από τη νεότερη κόρη της Eve, η Marie ήταν αναιμική για αρκετό χρονικό διάστημα πριν καταλήξει από μια νόσο που καταγράφεται από τον γιατρό της *'aplastic pernicious anaemia of rapid, feverish development. The bone marrow did not react'*.<sup>3</sup>

Μεταγενέστεροι όροι που χρησιμοποιήθηκαν για να

---

<sup>1</sup>Α' Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη  
Διεύθυνση Αλληλογραφίας: Μαρία Παπαϊωάννου, Επίκουρη Καθηγήτρια  
Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ., Α' Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.  
ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, e-mail: marygrap@gmail.com

χαρακτηρίσουν τα ΜΔΣ περιλαμβάνουν: i) *pseudo-aplastic anaemia*,<sup>4</sup> όρος που προφανώς προσπάθησε να αποδώσει το παράδοξο της παρουσίας κυτταροπενιών στο αίμα ασθενούς με κυτταροβριθή και όχι απλαστικό μυελό, ii) *refractory anaemia*,<sup>5</sup> τη μη ανταπόκριση της αναιμίας σε γνωστούς αιματινικούς παράγοντες όπως σίδηρο, φολικό οξύ και βιταμίνη Β12. Το 1942 οι Chevallier και συν.<sup>6</sup> χρησιμοποίησαν τον όρο *odo leukemia* («odo» από την ελληνική λέξη «ουδός») για να περιγράψουν μία περίπτωση «οριακής» λευχαιμίας, την οποία απέδωσαν μάλιστα σε υπερβολική έκθεση σε βενζένιο. Στα τέλη της δεκαετίας του '40, οι όροι *preleukaemia* η *preleukaemic anaemia* χρησιμοποιήθηκαν για να περιγράψουν περιπτώσεις ασθενών με κυτταροπενίες στο αίμα και εκτροπή σε οξεία μυελογενή λευχαιμία.<sup>7</sup> Ήδη από το 1950, ο όρος *refractory cytopenia*,<sup>8</sup> προσπάθησε να αποδώσει τις περιπτώσεις ασθενών με 'ανθεκτική' λευκοπενία η θρομβοπενία, που εκτιμήθηκε ότι είχαν κοινή παθογενετική βάση και κλινική πορεία με την 'ανθεκτική' αναιμία. Περαιτέρω μελέτη της φυσικής ιστορίας των «ανθεκτικών κυτταροπενιών», υπαγόρευσε την ανάγκη εισαγωγής ενός νέου όρου πέραν του ισχύοντος 'preleukaemia', δεδομένου ότι ήταν προγνωστικά παραπλανητικός.

Πριν από το 1976, όροι όπως: *sideroblastic anaemia*,<sup>9</sup> *smouldering leukaemia*<sup>10</sup> *dysmyelopoietic anaemia*<sup>11</sup> και *subacute myeloid leukaemia*<sup>12</sup> αναφέρονταν σε ΜΔΣ. Η πρώτη συστηματική ταξινόμηση των ΜΔΣ έγινε από μια ομάδα Γάλλων-Αμερικανών-και Βρετανών [French-American-British - (FAB)] επιστημόνων που δημοσίευσαν την τελική της μορφή το 1982.<sup>13</sup> Η ταξινόμηση της FAB διέκρινε τα ΜΔΣ με βάση τα μορφολογικά κριτήρια και το ποσοστό των βλαστών του μυελού των οστών. Αναγνώρισε και συμπεριέλαβε επίσης νέες οντότητες όπως τη *σιδηροβλαστική αναιμία*, με τη χαρακτηριστική άθροιση σιδήρου στα μιτοχόνδρια των ερυθροβλαστών καθώς και τη *χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία*.

Στη δεκαετία του '90, αναγνωρίστηκε η προγνωστική αξία των δομικών και αριθμητικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών στην έκβαση των ασθενών με ΜΔΣ. Το 1997, ο Greenberg και συν.<sup>14</sup> πρότειναν το διεθνές προγνωστικό σύστημα ταξινόμησης (International Prognostic Scoring System /IPSS) μετά από ανάλυση των δεδομένων παρακολούθησης μιας μεγάλης σειράς ασθενών από Η.Π.Α., Ευρώπη και Ιαπωνία. Το IPSS δημιουργήθηκε σε μια προσπάθεια να συνθέσει πληροφορίες από προγνωστικά συστήματα που είχαν προηγηθεί, όπως του Βρετανικού Bournemouth,<sup>15</sup> του Ισπανικού Valencia,<sup>16</sup> and του Γερμανικού Dusseldorf.<sup>17</sup> Το IPSS διακρίνει τους ασθενείς σε τέσσερις κατηγορίες κινδύνου, με βάση τον αριθμό των κυτταροπενιών που εμφανίζουν, το ποσοστό των βλαστών του μυελού και το κυτταρογενετικό τους profile. Το IPSS τυγχάνει ευρείας αποδοχής και κλινικής εφαρμογής μέχρι σήμερα, ενώ πρόσφατα διευρύνθηκε με την ενσωμάτωση και άλλων παραγόντων κινδύνου με σημαντικό-

τερο την ανάγκη των ασθενών για μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι εξελίξεις στην κατανόηση της παθογένειας των ΜΔΣ αποτυπώνονται και στις ταξινομήσεις της WHO (2000<sup>18</sup> και 2008<sup>19</sup>) σύμφωνα με την οποία, στα ΜΔΣ ενσωματώθηκαν και οντότητες με διαφορετική βιολογική βάση, δύο από τις οποίες είναι η σιδηροβλαστική αναιμία (WHO RARS) και το σύνδρομο 5q- (WHO ανθεκτική αναιμία με μεμονωμένη del(5q) και λιγότερους από 5% βλάστες μυελού). Ο όρος «σιδηροβλαστική αναιμία» εισήχθη από τον Bjorkman,<sup>9</sup> όταν περιέγραψε τέσσερις περιπτώσεις ασθενών με ανθεκτική αναιμία και «σημαντική ποσότητα ελεύθερου σιδήρου στους νορμοβλάστες». Σήμερα γνωρίζουμε ότι ο κυτταρικός σίδηρος στη RARS εναποτίθεται στα μιτοχόνδρια με τη μορφή παθολογικής μιτοχονδριακής φερριτίνης.<sup>20</sup> Πρόσφατα επίσης καθορίστηκε μια νέα οντότητα με RARS και αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων, όπου 50% των ασθενών εμφανίζουν τη μετάλλαξη στο JAK2 γονίδιο,<sup>21</sup> και συνιστά, ένα βιολογικό πρότυπο νόσου με χαρακτηριστικές ΜΔΣ και Μυελοϋπερπλαστικού Νεοπλασματος. Το σύνδρομο 5q- περιγράφηκε από τον Van Den Berghe το 1974,<sup>22</sup> ως η πρώτη οντότητα της ομάδας των ανθεκτικών κυτταροπενιών με διακριτή χρωμοσωμική ανωμαλία, που αφορά την απώλεια διάμεσου τμήματος του μακρού σκέλους (q) του χρωμοσώματος 5. Χρειάστηκαν περισσότερα από 20 χρόνια για να καθοριστεί το τμήμα του 5q που αποσπάται συχνότερα [commonly deleted segment (CDS)] και να διευκρινισθεί ότι το αντίστοιχο αλληλότιμο του άλλου χρωμοσώματος δεν περιέχει μεταλλαγμένα γονίδια στην περιοχή CDS.<sup>23</sup> Πρόσφατα, ο Ebert και συν.<sup>24</sup> έδειξαν ότι ο κλινικός φαινότυπος του συνδρόμου 5q-ενδεχομένως προκύπτει από απλο-ανεπάρκεια συγκεκριμένων γονιδίων της CDS περιοχής, αναδεικνύοντας ταυτόχρονα τον καθοριστικό ρόλο της ριβοσωμικής πρωτεΐνης RPS14 στη μοριακή παθογένεια του συνδρόμου.

Στην ιστορία της θεραπευτικής των ΜΔΣ, που είναι βραχύτερη και όχι τόσο ικανοποιητική, σημαντικά βήματα αποτελούν η εφαρμογή της μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων,<sup>25</sup> των αυξητικών παραγόντων,<sup>26</sup> της azacytidine, που αποτελεί τον πρώτο απομεθυλωτικό παράγοντα που εφαρμόστηκε στην κλινική πράξη<sup>27</sup> και η εφαρμογή της λεναλιδομίδης.<sup>28</sup>

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Τα ΜΔΣ απαντούν, κατά κανόνα, σε άτομα μεγάλης ηλικίας. Το 80% των ασθενών με ΜΔΣ είναι μεγαλύτεροι των 60 ετών στη διάγνωση, γεγονός που τα καθιστά εξίσου συχνές οντότητες όσο η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία και το πολλαπλό μυέλωμα σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.<sup>29</sup> Στα παιδιά, τα ΜΔΣ είναι εξαιρετικά σπάνια νοσήματα, με αναφερόμενη επίπτωση 0.01 περιπτώσεις ανά 100,000 κατοίκους και συνιστούν το 4% όλων των

παιδιατρικών αιματολογικών κακοηθειών.<sup>30</sup>

Τα ΜΔΣ διακρίνονται: 1) τα δευτεροπαθή η σχετιζόμενα με θεραπεία (δΜΔΣ/tMDS), τα οποία εμφανίζονται σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε κυτταροτοξική θεραπεία ή ακτινοβολία, για την αντιμετώπιση άλλου νεοπλασματικού νοσήματος και 2) τα πρωτοπαθή η de novo. Η επίπτωση των ΜΔΣ δεν έχει καθορισθεί με ακρίβεια μέχρι σήμερα, κυρίως λόγω της απουσίας αξιόπιστων επιδημιολογικών δεδομένων.<sup>31</sup> Αυτό μπορεί να αποδοθεί στην απουσία εθνικών μητρώων καταγραφής των ΜΔΣ, την ασάφεια των διαγνωστικών κριτηρίων, την ασυμφωνία στα συστήματα ταξινόμησης και στην απουσία συστηματικής καταγραφής των δευτεροπαθών ΜΔΣ. Επιπλέον, επειδή τα ΜΔΣ αποτελούν νοσήματα που εξελίσσονται σε οξεία λευχαιμία, είναι δύσκολο να καθορισθεί με ακρίβεια η αρχική μορφή εκδήλωσής τους.<sup>32</sup>

## Επιδημιολογία ΜΔΣ

### 1. Περιγραφική

Η περιγραφική επιδημιολογία αναφέρεται στην **επίπτωση**, (τον αριθμό των νέων περιπτώσεων ανά 100,000 κατοίκους ανά έτος) και στον **επιπολασμό** (τον συνολικό αριθμό περιπτώσεων σε δεδομένη χρονική στιγμή). Η πρώτη περιγραφική επιδημιολογική μελέτη των ΜΔΣ ανακοινώθηκε το 1992 και προέρχεται από τη Μεγάλη Βρετανία. Η μελέτη συμπεριέλαβε 26 επαρχίες στις οποίες καταγράφηκαν 1806 περιπτώσεις ΜΔΣ, που αντιστοιχούν σε επίπτωση 3.6 περιπτώσεις ανά 100,000 κατοίκους ηλικίας μικρότερης των 80 ετών. Η επίπτωση των ΜΔΣ ήταν μεγαλύτερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (4.69 και 2.59 αντίστοιχα).<sup>32</sup> Τα επόμενα χρόνια ακολούθησε μια σειρά δημοσιεύσεων με επιδημιολογικά δεδομένα από διάφορες γεωγραφικές περιοχές, ενώ είναι χαρακτηριστική η καθυστερημένη ανακοίνωση δεδομένων από τις Η.Π.Α.<sup>30</sup> Η υψηλότερη επίπτωση έχει αναφερθεί από τις επαρχίες Bourne-mouth και Somerset του Ην.Βασιλείου (12.6 και 9.3 αντίστοιχα),<sup>33</sup> ενώ η χαμηλότερη, διαπιστώθηκε στην Ιαπωνία (1/100,000).<sup>34</sup> Μελέτες από τη Σουηδία τη Γαλλία και την Ισπανία<sup>9</sup> υπολογίζουν την επίπτωση στους πληθυσμούς τους σε 3.6, 3.2 και 8.1 περιπτώσεις ανά 100,000 κατοίκους αντίστοιχα.<sup>35,36</sup> Δεδομένα από μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού προέρχονται από τις εθνικές καταγραφές της Γερμανίας, το γνωστό μητρώο του Dusseldorf<sup>37</sup> και τις επιδημιολογικές μελέτες των Η.Π.Α.

Αναλυτικότερα, σύμφωνα με το μητρώο του Dusseldorf, το 2004 αναφέρεται μια αδρή επίπτωση 4.9 περιπτώσεις /100,000 (5.5 άνδρες/4.36 γυναίκες). Η καταγραφή των περιπτώσεων αφορά την περίοδο από το 1991 έως το 2001. Διαπιστώθηκαν 1.302 περιπτώσεις ασθενών με ΜΔΣ, από τους οποίους 52% είχαν ανθεκτική αναιμία (RA)/ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS), 33% ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB)/

ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μεταμόρφωση (RAEBT), και 15% χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML). Η διάμεση ηλικία των ασθενών στη διάγνωση ήταν τα 72 έτη, παρόμοια για όλους τους τύπους κατά FAB, ενώ μόνο 5,8% των ασθενών ήταν νεότεροι των 50 ετών. Η χαμηλότερη επίπτωση σε σχέση με την ηλικία ήταν 0.4/100,000 και αφορούσε ασθενείς κάτω των 30 ετών και η υψηλότερη ήταν 31,3/100.000 και αφορούσε υπερήλικες ασθενείς (80–90 ετών). Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκε αύξηση της ετήσιας επίπτωσης κατά τη διάρκεια των 11 χρόνων καταγραφής.<sup>37</sup> Αν και ο επιπολασμός των ΜΔΣ (ζώντες ασθενείς σε δεδομένη περίοδο) είναι ιδιαίτερα δύσκολο να προσδιορισθεί, οι Neukirchen και συν. με βάση τα δεδομένα του μητρώου Dusseldorf,<sup>38</sup> δημοσίευσαν τον εκτιμώμενο επιπολασμό των ΜΔΣ στις 12,4 περιπτώσεις ανά 100,000 κατοίκους.

Το 2001 τα εθνικά μητρώα καταγραφής νοσημάτων των Η.Π.Α. συμπεριέλαβαν και τα ΜΔΣ, ώστε μόλις το 2007 δημοσιεύτηκε η πρώτη επιδημιολογική μελέτη ΜΔΣ από τις Η.Π.Α. Η μελέτη βασίστηκε σε δεδομένα από το πρόγραμμα SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), που αντιπροσωπεύει το 27% του συνολικού πληθυσμού, και αφορά την τριετία 2001 – 2003. Η αναφερόμενη επίπτωση, μη συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων της ΧΜΜΛ, είναι 3.4 περιπτώσεις ανά 100,000 κατοίκους, που αντιστοιχεί σε 10.000 νέες περιπτώσεις ανά έτος. Επιπλέον, καταγράφεται συχνότερη επίπτωση στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (4.5 και 2.7 αντίστοιχα) ενώ, η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 76 έτη και μόνο 6% των ασθενών ήταν μικρότεροι των 50 ετών. Η χαμηλότερη επίπτωση αναφέρεται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 30 ετών (0.1 ανά 100,000), ενώ η υψηλότερη διαπιστώθηκε σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών (36.3 ανά 100,000). Καταγράφεται επίσης αύξηση της επίπτωσης ανά έτος (3.3, 3.4, και 3.6 αντίστοιχα για τα έτη 2001, 2002, 2003) γεγονός, που μάλλον αντανάκλα την πιο σχολαστική καταγραφή και όχι αληθινή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΜΔΣ.<sup>30</sup> Η αμφισβητήσιμη αξιοπιστία των επιδημιολογικών δεδομένων αντανάκλαται σε μια πολύ πρόσφατη Αμερικάνικη μελέτη.<sup>39</sup> Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι με βάση έναν πύλο λεπτομερή αλγόριθμο καταγραφής, η ετήσια επίπτωση των ΜΔΣ σε άτομα μεγαλύτερα των 65 ετών, ανέρχεται σε 75 περιπτώσεις ανά 100,000 κατοίκους, πολύ υψηλότερη από εκείνη των 20 περιπτώσεων ανά 100,000, που αναφέρθηκε από το πρόγραμμα SEER, στο ίδιο δείγμα πληθυσμού.<sup>39</sup>

Πρόσφατα, ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μοναδικής, μέχρι σήμερα, Ελληνικής επιδημιολογικής μελέτης, που διενεργήθηκε σε πληθυσμό της Νοτιοδυτικής Ελλάδας, από την ομάδα μελέτης ΜΔΣ, του Πανεπιστημίου Πατρών.<sup>40</sup> Η διάρκεια της μελέτης ήταν 20 χρόνια (1990-2009) και καταγράφηκαν συνολικά 830 ασθενείς

με ΜΔΣ, με μέση ηλικία διάγνωσης 73.2 έτη και διπλάσια επίπτωση στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Η αδρή επίπτωση κυμάνθηκε από 4.1-7.3 ανά 100,000 κατοίκους, όσο η χαμηλότερη το διάστημα 1990-1994 και την υψηλότερη το διάστημα 2005-2009. Οι συγγραφείς ερμηνεύουν την αύξηση είτε σαν αποτέλεσμα βελτίωσης του προσδόκιμου επιβίωσης των κατοίκων της περιοχής είτε σαν πραγματική αύξηση λόγω επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων.<sup>40</sup>

Οι επιδημιολογικές μελέτες που αναφέρθηκαν φαίνεται να συγκλίνουν σε δύο σημεία: αυξημένη επίπτωση των ΜΔΣ στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες και σημαντική αύξηση της επίπτωσης με την ηλικία και στα δύο φύλα.

Όσον αφορά τις περιπτώσεις των δΜΔΣ είναι δύσκολο να εκτιμηθούν. Στο μητρώο του Dusseldorf<sup>37</sup> αποτελούν το 6% του συνόλου των ΜΔΣ, ενώ στο Αμερικάνικο SEER αποτελούν το 3%.<sup>30</sup>

## 2. Αναλυτική Επιδημιολογία

### Αιτιολογία

Ενώ η αιτιολογική συσχέτιση της κυτταροτοξικής θεραπείας (χημειοθεραπεία /ακτινοθεραπεία) με την εκδήλωση ΜΔΣ έχει αναγνωρισθεί, οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη de novo ΜΔΣ, που αφορούν και την πλειονότητα των περιπτώσεων, δεν έχουν αποσαφηνιστεί.

### Κυτταροτοξικά φάρμακα και Ακτινοβολία

Η θεραπευτική εφαρμογή χημειοθεραπείας η/και ακτινοβολίας στην αντιμετώπιση των νεοπλασιών, είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών, αλλά και την εμφάνιση ανεπιθύμητων επιπλοκών μεταξύ των οποίων δευτεροπαθή ΜΔΣ (δΜΔΣ).<sup>41</sup> Οι ασθενείς με δΜΔΣ είναι συνήθως νεότεροι εκείνων με de novo, εμφανίζουν σοβαρότερες κυτταροπενίες και εντονότερες δυσπλασίες στον μυελό των οστών, ελαττωμένη κυτταροβρίθεια ή ίνωση μυελού, υψηλότερη συχνότητα κλωνικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών και έχουν δυσμενέστερη έκβαση. Δευτεροπαθή ΜΔΣ έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που πάσχουν από λέμφωμα, πολλαπλούν μυέλωμα, καρκίνο μαστού, όρχεων και ωοθηκών και υποβλήθηκαν σε χημειο-η/και ακτινοθεραπεία.<sup>42</sup>

Πολλοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μεταξύ των οποίων οι αλκυλιωτικοί παράγοντες και οι αναστολείς της τοποϊσομεράσης II έχουν συσχετιστεί ιδιαίτερα με τον κίνδυνο εμφάνισης ΜΔΣ. Ο χρόνος εμφάνισης ΜΔΣ μετά τη θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες κυμαίνεται από 5-7 χρόνια, ενώ για τους ασθενείς που έλαβαν αναστολείς τοποϊσομεράσης II είναι βραχύτερος (σχεδόν 2 χρόνια).<sup>43</sup> Ωστόσο, όπως έχει αναφερθεί η λανθάνουσα περίοδος μέχρι την εμφάνιση του ΜΔΣ μπορεί να ποικί-

λει από 1 έως 25 χρόνια.<sup>30</sup>

Προηγηθείσα θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες σχετίζεται με την εμφάνιση ελλείψεων στα χρωμοσώματα 5 ή/και 7, ενώ οι αναστολείς τοποϊσομεράσης II σχετίζονται με διαμεταθέσεις του 11q23.<sup>44</sup> Αναφέρεται επίσης ότι η ακτινοθεραπεία για διάφορους τύπους νεοπλασιών, σχετίζεται με διπλάσιο ή τριπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης δευτεροπαθούς ΟΜΛ.<sup>45</sup>

### Χημικοί παράγοντες

#### Βενζένιο ή Βενζόλιο

Τα πρώτα δεδομένα που αφορούν χημικούς παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση ΜΔΣ, προέρχονται από αναφορές σε χώρους εργασίας μεταξύ εργατών που είχαν εκτεθεί σε βενζένιο και παρόμοιους διαλύτες.<sup>46-48</sup> Μια μελέτη σε εργάτες υποδηματοποιείου στην Τουρκία ήταν η πρώτη που συσχέτισε το βενζένιο με την ανάπτυξη προλευχαιμικής κατάστασης.<sup>46</sup> Σε μεταγενέστερη ανάλυση κυτταρογενετικών βλαβών στα λεμφοκύτταρα του αίματος, που θεωρούνται ευαίσθητοι δείκτες έκθεσης σε βενζένιο, οι υποδηματοποιοί έδειξαν υψηλότερο αριθμό χρωμοσωμικών βλαβών σε σχέση με εργάτες που δεν εκτέθηκαν σε βενζένιο.<sup>49,50</sup> Σε μια μεγάλη μελέτη από την Κίνα που αφορούσε εργάτες που είχαν εκτεθεί σε βενζένιο, φάνηκε σαν πιθανή αιτία ανάπτυξης ΜΔΣ.<sup>47</sup> Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες που διαπιστώνονται στα λεμφοκύτταρα του αίματος μετά από έκθεση σε βενζένιο, φάνηκε να ανιχνεύονται για περισσότερο από 30 χρόνια. Οι ανωμαλίες αυτές προσομοιάζουν με εκείνες που διαπιστώνονται μετά από θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες.<sup>51</sup> Η επαγγελματική έκθεση σε διαλύτες και ο κίνδυνος ανάπτυξης ΜΔΣ αποτέλεσε αντικείμενο πολλών μελετών, τα αποτελέσματα των οποίων καταδεικνύουν ότι ο κίνδυνος αυξάνεται με την έκθεση σε υψηλότερες δόσεις και για μακρότερο χρονικό διάστημα.<sup>52-55</sup> Σε ορισμένες μελέτες<sup>54,55</sup> η έκθεση σε λιπάσματα, φυτοφάρμακα και ζιζανιοκτόνα έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ΜΔΣ, ενώ σε άλλες<sup>52,56</sup> δεν διαπιστώθηκε η ίδια συσχέτιση. Ο κίνδυνος φαίνεται να αφορά περισσότερο τους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες πιθανόν λόγω του περιορισμένου αριθμού εκτεθειμένων γυναικών.

Το βενζένιο απαντάται στη φύση είτε σαν αποτέλεσμα φυσικών φαινομένων όπως εκρήξεις ηφαιστειών και πυρκαγιές, είτε με ανθρώπινη παρέμβαση όπως σύνθεση χημικών, παραγωγή συνθετικών ινών, βιομηχανίες ελαστικών, φυτοφαρμάκων, φαρμάκων και χρωστικών. Στις μέρες μας, η χρήση του βενζενίου έχει μειωθεί σημαντικά, ώστε οι σημαντικότερες πηγές έκθεσης σε βενζένιο να είναι το κάπνισμα, οι σταθμοί ελέγχου αυτοκινήτων, οι εξατμίσεις των οχημάτων και τα απόβλητα των βιομηχανιών. Στα πλαίσια του περιορισμού των εφαρμογών του, η συγκέντρωσή του σαν συστατικό του πετρελαίου δεν ξε-

περνά το 1%, τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική.

### Κάπνισμα

Όπως ήδη αναφέρθηκε, το κάπνισμα αποτελεί τη σημαντικότερη μη επαγγελματική πηγή έκθεσης σε βενζένιο. Πρόσφατη μελέτη κατέδειξε ότι οι καπνιστές εκτίθενται σε 10πλάσια ποσότητα εισπνεόμενου βενζενίου σε σύγκριση με τους μη καπνιστές.<sup>57</sup> Επιπλέον τα τσιγάρα περιέχουν και άλλες, γνωστές για τον άνθρωπο, καρκινογόνες ουσίες όπως αιθυλβενζένιο, οκτάνιο, ισομερή ξυλενίου και ραδιενεργό μόλυβδο-210.<sup>58</sup> Η συσχέτιση του καπνίσματος με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΜΔΣ διαπιστώθηκε στις περισσότερες μελέτες, όπου αναφέρεται και στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου.<sup>53,55,58-60</sup> Ο κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται με το βαθμό και τη διάρκεια του καπνίσματος<sup>58,59,67</sup> ενώ μπορεί να παραμένει ακόμη και 15 χρόνια από τη διακοπή του.<sup>57,58</sup> Έχει δειχθεί επίσης, ότι το κάπνισμα σχετίζεται με την εμφάνιση συγκεκριμένων χρωμοσωμικών ανωμαλιών, όπως έλλειψη του χρωμοσώματος 5 και 7.<sup>57,60</sup> Η συνδυασμένη δράση του καπνίσματος και της έκθεσης σε χημικά που χρησιμοποιούνται σε αγροτικές κυρίως εργασίες αυξάνει αδιαμφισβήτητα τον κίνδυνο ανάπτυξης ΜΔΣ (3.3 φορές μεγαλύτερος μεταξύ καπνιστών που έχουν ταυτόχρονα εκτεθεί και σε άλλες χημικές ουσίες έναντι μόνο των καπνιστών).<sup>57</sup> Πολύ πρόσφατα οι Ma και συν<sup>62</sup> έδειξαν ότι το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση ασθενών με ΜΔΣ, ιδιαίτερα μεταξύ ασθενών χαμηλού κινδύνου.

### Αλκοόλ

Η κατανάλωση αλκοόλ έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη λευχαιμίας στους ενήλικες, σε αρκετές μελέτες.<sup>59-62</sup> Αντίθετα, ο ρόλος του αλκοόλ στην ανάπτυξη ΜΔΣ έχει μελετηθεί σε μικρό αριθμό μελετών και τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα.<sup>57,59,63,67,68</sup> Οι πρώτες αναφορές δεν έδειξαν καμία συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αλ-

κοόλ και κινδύνου ανάπτυξης ΜΔΣ. Μια σχετικά πρόσφατη μελέτη που ανέλυσε την κατανάλωση αλκοόλ με βάση τον τύπο του αλκοολούχου ποτού, έδειξε ότι μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού (1 ποτήρι/ημ.) σχετίστηκε με 48% ελάττωση του κινδύνου ανάπτυξης ΜΔΣ. Το προστατευτικό αποτέλεσμα από την κατανάλωση κρασιού διαπιστώθηκε και στα δύο φύλα και για όλους τους τύπους ΜΔΣ κατά FAB.<sup>57</sup> Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν τα ήδη υπάρχοντα δεδομένα για τον πιθανό προστατευτικό ρόλο της ρασβερατρόλης (rasveratrol), γνωστής αντιοξειδωτικής ουσίας που αποτελεί συστατικό της φλούδας των κόκκινων σταφυλιών, στην ανάπτυξη διαφόρων τύπων καρκίνου.<sup>69-71</sup>

### Άλλοι αναφερόμενοι παράγοντες κινδύνου

Το 1998 η Raza πρότεινε ένα πιθανό μοντέλο ιογενούς προέλευσης των ΜΔΣ,<sup>72</sup> ωστόσο μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να ενισχύουν τη θεωρία της. Επίσης, οι βαφές των μαλλιών έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση ΜΔΣ σε γυναίκες, σε μια μικρή Ιαπωνική μελέτη. Αντίθετα σε ανασκόπηση όλων των σχετικών μελετών έδειξαν ότι δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση των βαφών με την ανάπτυξη ΜΔΣ. Τέλος, η διατροφή αν και έχει ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη διαφόρων τύπων καρκίνου, δεν έχει μελετηθεί σε σχέση με την ανάπτυξη ΜΔΣ.<sup>73</sup>

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Η ακρίβεια των επιδημιολογικών δεδομένων, που αφορούν τα ΜΔΣ, βασίζεται στη δημιουργία εθνικών μητρώων καταγραφής, στην αρτιότερη γνώση των νοσημάτων που περιλαμβάνονται υπό τον όρο ΜΔΣ, στη σωστή διάγνωση με την εφαρμογή των διαγνωστικών κριτηρίων όπως έχουν οριστεί από την WHO και στη σχολαστική καταγραφή. Επιπλέον τα πεδία της αναζήτησης αιτιολογικών παραγόντων και της διερεύνησης της γενετικής βάσης των ΜΔΣ, παραμένουν ανοιχτά.

---

## History and Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes

by Maria Papaioannou, Sofia Mpampali, George Karamarias

*1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine, Hematology Dept, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital, Thessaloniki, Greece*

**ABSTRACT:** The conditions that currently come under the term Myelodysplastic Syndromes (MDS) have been recognised for over a century under a variety of names. The first classification of the MDS published in 1982 by the French-American-British (FAB) group, which defined sideroblastic anemia and included chronic myelomonocytic leukemia. In 1997, Greenberg et al, published the International Prognostic Scoring System (IPSS) which has been extremely useful for many years. In 2000 the initial

WHO classification was developed and revised in 2008. Sideroblastic anemia (WHO RARS) first introduced in 1956 by Bjorkman and the 5q- syndrome (WHO refractory anemia with an isolated del(5q) described by Van Den Berghe in 1974, are two entities with clearly different biological basis which are considered as MDS by WHO. Myelodysplastic syndromes (MDS) are one of the most common hematological disorders among the elderly. Approximately 80% of the patients are older than 60 years at diagnosis. The true incidence of MDS is largely unknown. There is a lack of reliable data concerning the epidemiology and etiology of MDS due to difficulties in diagnosis and classification, which have made large-scale population-based studies problematic. Several studies have estimated an incidence, ranging from 1 to 12.6 cases per 100,000 people per year. Undoubtedly, the risk of MDS development increases with aging. Etiological factors of the (MDS) are basically unknown, with the exception of alkylating agents, ionizing radiation and benzene. Nowadays, a variety of risk factors have been linked with increased risk (smoking and exposure to solvents and agrochemicals) or decreased risk of MDS (wine drinking), but the majority of cases remain unexplained. Much still needs to be learned about what causes MDS and the genetic factors that increase susceptibility.

## Βιβλιογραφία

1. Layton DM, Mufti GJ. Myelodysplastic syndromes: their history, evolution and relation to acute myeloid leukaemia. *Blut*. 1986; 53:423–436.
2. von Leube W. Rapid verlaufende schwere Anämie mit gleichzeitiger leukämischer Veränderung des Blutbildes. *Klin Wochenschr*. 1900; 37:85–97.
3. Curie E. Madame Curie. 1937; Doubleday, Garden City.
4. Luzzatto AM. Sull anemia grave megiloblastica senza reporto ematologica corrispondente (anemia pseudoaplastica). *Riv Veneta Med Venezia*. 1907; 47:193.
5. Rhoades CP, Barker WH. Refractory anemia: an analysis of one hundred cases. *J Am Med Assoc*. 1938; 110:794–796.
6. Chevallier P, LaMotte M, Umdenstock R. Trois cas d'anémie-leucose benzolique. *Le Sang*. 1942; 15:391–405.
7. Hamilton-Paterson JL. Preleukemia anemia. *Acta Hematol*. 1949 2:309–316.
8. Block M, Jacobson LO, Bethard WF. Preleukemic acute human leukaemia. *J Am Med Assoc*. 1953; 152:1018–1028.
9. Björkman SE. Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow; a study of four cases. *Blood*. 1956; 11:250–259.
10. Rheingold JJ, Kaufman R, Adelson E, Lear A. Smoldering acute leukemia. *N Engl J Med*. 1963; 268:812–815.
11. Rosenthal DS, Moloney WC. Refractory dysmyelopoietic anemia and acute leukemia. *Blood*. 1984; 63:314–31821.
12. Cohen JR, Creger WP, Greenberg PL, et al. Subacute myeloid leukemia: a clinical review. *Am J Med*. 1979; 66:959–966.
13. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982; 51:189–199.
14. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997; 89:2079–2088.
15. Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, et al. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol*. 1985; 1 59:425–433.
16. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood*. 1989; 74:395–408.
17. Aul C, Gattermann N, Heyll A, et al. Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. *Leukemia*. 1992; 6:52–59.
18. Bennett JM. World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol*. 2000; 72:131–133.
19. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, 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.
20. Cazzola M, Invernizzi R, Bergamaschi G, et al. Mitochondrial ferritin expression in erythroid cells from patients with sideroblastic anemia. *Blood*. 2003; 101:1996–2000.
21. Schmitt-Graeff AH, Teo SS, Olschewski M, et al. JAK2V617F mutation status identifies subtypes of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica*. 2008; 93:34–40.
22. Van den Berghe H, Cassiman JJ, David G, et al. Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome. *Nature*. 1974; 251:437–438.
23. Zhao N, Lai F, Fernald AA, et al. Human CDC23: cDNA cloning, mapping to 5q31, genomic structure, and evaluation as a candidate tumor suppressor gene in myeloid leukemias. *Genomics*. 1998; 53:184–90.
24. Ebert BL, Pretz J, Bosco J, et al. Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature*. 2008; 451:335–9.
25. Tallman MS, McGuffin RW, Higano CS, et al. Bone marrow transplantation in a patient with myelodysplasia associated with diffuse eosinophilic fasciitis. *Am J Hematol*. 1987; 24:93–99.
26. Vadhan-Raj S, Keating M, LeMaistre A, et al. Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes.

- N Engl J Med. 1987; 317:1545–1552.
27. Chitambar CR, Libnoch JA, Matthaeus WG, et al. Evaluation of continuous infusion low-dose 5-azacytidine in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 1991; 37:100–104.
  28. List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2005; 352:549–557.
  29. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma.* 1995; 16:247–262.
  30. Ma X, Does M, Raza A, et al. Myelodysplastic syndromes: Incidence and survival in the United States. *Cancer.* 2007; 109:1536–1542.
  31. Strom S, Velez-Bravo V, Estey E. Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *Semin Hematol.* 2008; 45:8–13.
  32. Cartwright RA: Incidence and epidemiology of myelodysplastic syndromes, in Mufti GJ, Galton DA (eds): *The Myelodysplastic Syndromes.* New York, NY, Churchill Livingstone, 1992, pp 23–32.
  33. Phillips MJ, Cull GM, Ewings M. Establishing the difference of myelodysplasia syndrome. *Br J Haematol.* 1994; 88:896–897.
  34. Shimizu H, Matsushita Y, Aoki K, Nomura T, Yoshida Y, Mizoguchi H. Prevalence of the myelodysplastic syndromes in Japan. *Int J Hematol.* 1995; 61:17–22.
  35. Radlund A, Thiede T, Hansen S, et al. Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *Eur J Haematol.* 1995; 54:153–156.
  36. Maynadie M, Verret C, Moskovtchenko P, et al. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. *Br J Cancer.* 1996; 74:288–290.
  37. Germing U, Strupp C, Kundgen A, et al. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2004; 89:905–910.
  38. Neukirchen J, Schoonen WM, Aul C, et al. Incidence and prevalence of patients with myelodysplastic syndromes (MDS) in Dusseldorf 1996–2005 *Leuk Res.* 2009; 33:S62.
  39. Cogle CR, Craig BM, Rollison DE et al. Incidence of the Myelodysplastic Syndromes using a Novel Claims-Based Algorithm: High Number of Uncaptured Cases by Cancer Registries. *Blood on line* May 12, 2011; DOI 10.1182.
  40. Avgerinou C, Alamanos Y, Zikos P et al. Incidence of myelodysplastic syndromes in a well-defined population of Southwestern Greece. *Leukemia Research, Volume 35, Supplement 1, May 2011, Page S54.*
  41. Mayer R, Cannellos G. Primary myelodysplastic syndrome and secondary preleukemic disorders, in Henderson E, Lister T, Greaves M (eds): *Leukemia* (ed 6). Philadelphia, PA, Saunders, 1996; pp 513–534.
  42. Van Leeuwen FE. Risk of acute myelogenous leukaemia and myelodysplasia following cancer treatment. *Baillieres Clinical Haematol.* 1996; 9:57–85.
  43. Smith MA, Rubinstein L, Anderson JR, et al. Secondary leukemia and or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. *J Clin Oncol.* 1999; 17:569–577.
  44. Andersen MK, Johansson B, Larsen SO, Pedersen-Bjergaard J. Chromosomal abnormalities in secondary MDS and AML: Relationship to drugs and radiation with specific emphasis on the balanced rearrangements. *Haematologica.* 1998; 83:483–488.
  45. Boice JD, Land CE, Preston DL. Ionizing radiation, in Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (eds): *Cancer Epidemiology and Prevention.* 1996, pp 319–354 Oxford, UK, Oxford University Press.
  46. Aksoy M, Dincol K, Erdem S, Dincol G: Acute leukemia due to chronic benzene exposure. *Am J Med.* 52:160–166, 1972.
  47. Yin S, Hayes R, Linet M, Li G, Dosemeci M, Travis L, et al. A cohort study of cancer among benzene-exposed workers in China: Overall results. *Am J Ind Med.* 1996; 29:227–235.
  48. Nilsson R, Nordlinder R, Horte L, Jarvholm B. Leukaemia, lymphoma and multiple myeloma in seamen on tankers. *Occup Environ Med.* 1998; 55:517–521.
  49. Tunca B, Egeli U. Cytogenetic findings on shoe workers exposed longterm to benzene. *Environ Health Perspect.* 1996; 104(suppl 6):1313–1317.
  50. Dosemeci M, Yin SN, Linet M, Wacholder S, Rothman N, Li GL, et al: Indirect validation of benzene exposure assessment by association with benzene poisoning. *Environ Health Perspect.* 1996; 104(suppl 6):1343–1347.
  51. Park D, Koeffler H: Therapy-related myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol.* 1996; 33:256–273.
  52. West R, Stafford D, Farrow A, Jacobs A. Occupational and environmental exposures and myelodysplasia: A case-control study. *Leuk Res.* 1995; 19:127–139.
  53. Ciccone G, Mirabelli D, Levis A et al. Myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes: chemical exposure, histologic subtype and cytogenetics in a case-control study. *Cancer Genet Cytogenet.* 1993; 68:135–139.
  54. Rigolin GM, Cuneo A, Roberti MG et al. Exposure to myelotoxic agents and myelodysplasia: Case-control study and correlation with clinicobiological findings. *Br J Haematol.* 1998; 103:189–197.
  55. Nisse C, Lorthois C, Dorp V, Eloy E, Haguenoer J, Fenaux P. Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes: Preliminary results of a case-control study. *Leukemia.* 1995; 9:693–699.
  56. Strom SS, Gu Y, Gruschus SK, Pierce SA, Estey EH. Risk factors of myelodysplastic syndromes: A case-control study. *Leukemia.* 2005; 19:1912–1918.
  57. Albin M, Bjork J, Welinder H et al. Cytogenetic and morphologic subgroups of myelodysplastic syndromes in relation to occupational and hobby exposures. *Scand J Work Environ Health.* 2003; 29:378–387.
  58. Brownson R, Novotny T, Perry M. Cigarette smoking and adult leukemia: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1993; 153:469–475.
  59. Pasqualetti P, Festuccia V, Acitelli P, Collacciana A, Giusti A, Casale R. Tobacco smoking and risk of haematological malignancies in adults: A case-control study. *Br J Haematol.* 1997; 97:659–662.
  60. Bjork J, Albin M, Mauritzson N, Stromberg U, Johansson B, Hagmar L. Smoking and myelodysplastic syndromes.

- Epidemiology 2000; 11:285-291.
61. Nisse C, Haguenoer JM, Granbastuen B et al. Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. *Br J Haematol.* 2001; 12:927-935.
  62. Ma X, Wang R, Galili N, et al. Cigarette smoking shortens the survival of patients with low-risk myelodysplastic syndromes *Cancer Causes Control.* 2011; 22:623–629.
  63. Williams RR, Horm JW. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: Interview study from the Third National Cancer Survey. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 58:525-547.
  64. Blackwelder WC, Yano K, Rhoads GG et al. Alcohol and mortality: The Honolulu Heart Study. *Am J Med.* 1980; 68:164-169.
  65. Hinds MW, Kolonel LN, Lee T, Hirohata T. Association between cancer incidence and alcohol and cigarette consumption among five ethnic groups in Hawaii. *Br J Cancer.* 1980; 41:929-940.
  66. Carstensen JM, Bygren LO, Hatschek T. Cancer incidence among Swedish brewery workers. *Int J Cancer.* 1990; 45:393-396.
  67. Brown LM, Gibson R, Burmeister LF et al. Alcohol consumption and risk of leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, and multiple myeloma. *Leuk Res.* 1992; 16:979-984.
  68. Pasqualetti P, Casale R, Colantonio D, Collacciani A. Occupational risk for hematological malignancies. *Am J Hematol.* 1991; 38:147-149.
  69. Bianchini F, Vainio H. Wine and resveratrol: Mechanisms of cancer prevention? *Eur J Cancer Prev.* 2003; 12:417-425.
  70. Tsan MF, White JE, Maheshwari JG, Chikkappa G. Anti-leukemia effect of resveratrol. *Leuk Lymphoma.* 2002; 43:983-987.
  71. Surh YJ, Hurh YJ, Kang E et al. Resveratrol, an antioxidant present in red wine, induces apoptosis in human promyelocytic leukemia (HL-60) cells. *Cancer Lett.* 1999; 140:1-10.
  72. Raza A. Hypothesis: myelodysplastic syndromes may have a viral etiology. *Int J Hematol.* 1998; 68:245-256.
  73. Dalamaga M, Petridou E, Cook, F, Trichopoulos D. Risk factors for myelodysplastic syndromes: A case-control study in Greece. *Cancer Causes Control.* 2002; 13:603-608.