

Impacto pronóstico de la mielofibrosis en pacientes con síndromes mielodisplásicos y leucemia mielomonocítica crónica

Prognostic impact of bone marrow fibrosis in primary myelodysplastic syndromes

Russo MF¹, Belli C², Enrico A³, Arbelbide J⁴, Narbaitz M⁵, De Dios Soler M⁶, García Rivello H⁴, Martín C³, Iastrebnner M⁷, González J⁸, Rosenhain M⁹, Alfonso G¹⁰, Kornblihtt L¹¹, Perusini A⁴, Lazzarino C¹

¹ Servicio Hematología, HIGA Dr. Diego Paroissien. Buenos Aires, Argentina.

² Laboratorio de Genética Hematológica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET)/ Academia Nacional de Medicina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

³ Servicio Hematología, Hospital Italiano de La Plata. Buenos Aires, Argentina;

⁴ Servicio Hematología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

⁵ Servicio Hematología, Academia Nacional de Medicina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

⁶ Servicio Hematología, Hospital de Oncología Marie Curie. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

⁷ Servicio Hematología, Sanatorio Sagrado Corazón. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

⁸ Servicio Hematología, HGA C Durand. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁹ Servicio Hematología, HGA E Tornú. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹⁰ Servicio Hematología, Hospital Nacional A Posadas. Buenos Aires, Argentina;

¹¹ Servicio Hematología, Hospital de Clínicas José de San Martín. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

flor_m_86@hotmail.com

Fecha recepción: 10/7/2022

Fecha aprobación: 1/12/2022

TRABAJO PRESENTADO EN SESION ORAL A PREMIO DURANTE EL XXV CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 3: xx-xx
Septiembre - Diciembre 2022

Palabras claves: fibrosis de médula ósea, mielodisplasia, pronóstico, RAEH.

Keywords: bone marrow fibrosis, myelodysplastic syndrome, prognosis, RAEH.

Resumen

La mielofibrosis (MF) se observa en el 10-20% de los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD). Su presencia es reconocida como un hallazgo histológico adverso asociado a curso agresivo, fallo medular temprano, sobrevida acortada y evolución leucémica.

El objetivo fue examinar la influencia de la MF (MF ≥ 1) en la sobrevida global (SG) y su asociación con variables clínicas e histopatológicas.

Se identificaron 468 pacientes con SMD incluidos en el Registro Argentino de SMD de 2007 a 2017. La mediana de SG del subgrupo MF ≥ 1 fue de 20,1 meses (IC 95%: 10,1-30,0) versus 67,6 meses (IC 95% 45,1-90,3) del subgrupo MF-0 ($p < 0,001$). Parámetros como la MF ≥ 1 (HR 1,46, 95% IC 1,06-2,03; $p = 0,020$), estado funcional > 2 (HR 2,07, 95% IC 1,44-2,96; $p < 0,001$), hemoglobina < 10 gr/dL (HR 1,64, IC 95% 1,16-2,32; $p = 0,005$), recuento de plaquetas $< 100.000/\mu\text{L}$ (HR 1,94, IC 95% 1,42-2,65; $p < 0,001$), cariotipos adversos (HR 1,86, IC 95% 1,32-2,63; $p < 0,001$), blastos en MO $> 5\%$ (HR 2,94, IC 95% 2,06-4,20; $p < 0,001$) y el índice de comorbilidades de Charlson > 3 (HR 2,17; IC 95%: 1,48-3,19; $p < 0,001$) se asociaron de forma independiente a SG reducida. Mientras que la ferritina > 1000 ug/L (OR 3,41; $p = 0,006$) y la localización eritroide atípica (OR 2,65; $p = 0,004$) se asociaron significativamente con la presencia de MF ≥ 1 .

Los resultados destacan la presencia de MF ≥ 1 como un factor pronóstico adverso para la supervivencia en SMD, asociado con hiperferritinemia y alteración de la localización de la progenie eritroide en la MO.

Abstract

Myelofibrosis (MF) is observed in 10-20% of patients with myelodysplastic syndrome (MDS). The presence of MF has been recognized as an adverse histological finding associated with an aggressive course including early bone marrow (BM) failure, shortened survival and leukemic evolution.

The aim of this study was to examine the influence of the myelofibrosis (MF ≥ 1) in the overall survival (OS) and its association with clinical and histopathologic variables.

We identified 468 MDS patients who were included in the Argentinian Registry of MDS from 2007 to 2017. The median OS for the MF ≥ 1 subgroup was 20.1 months (95% CI 10.1-30.0) versus 67.6 months

(95% CI 45.1-90.3) for the MF-0 subgroup ($p < 0.001$). Cox regression analysis revealed that MF ≥ 1 (HR 1.46, 95% CI 1.06-2.03; $p = 0.020$), performance status > 2 (HR 2.07, 95% CI 1.44-2.96; $p < 0.001$), hemoglobin level < 10 gr/dL (HR 1.64, 95% CI 1.16-2.32; $p = 0.005$), platelet counts $< 100,000/\mu\text{L}$ (HR 1.94, 95% CI 1.42-2.65; $p < 0.001$), poor karyotypes (HR 1.86, 95% CI 1.32-2.63; $p < 0.001$), BM blasts $> 5\%$ (HR 2.94, 95% CI 2.06-4.20; $p < 0.001$) and Charlson's Comorbidity Index > 3 (HR 2.17, 95% CI 1.48-3.19; $p < 0.001$) were independently associated with a reduced OS. Furthermore, ferritin level > 1000 ug/L (OR 3.41; $p = 0.006$) and the atypical erythroid localization (OR 2.65; $p = 0.004$) were significantly associated with the presence of MF ≥ 1 .

Our results highlight the presence of any grade of myelofibrosis as an independent adverse prognostic factor for survival in MDS, associated with higher ferritin level and abnormal erythroid localization in the BM.

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales, caracterizadas por hematopoyesis ineficaz con alteración funcional y morfológica de las células progenitoras hemopoyéticas, citopenia(s) periférica(s) y displasia en una o más líneas celulares⁽¹⁾.

Para la predicción del riesgo de evolución a leucemia mieloide aguda (LMA) y sobrevida se han descripto varias escalas pronósticas como el Índice Pronóstico Internacional (IPSS) y su versión revisada (IPSS-R). Existen, además, factores clínicos que impactan en forma independiente como el estado funcional, edad, dependencia transfusional, presencia de blastos circulantes en sangre periférica, ferritina sérica, LDH y presencia de fibrosis en la médula ósea (MO)^(2,3).

La mielofibrosis (MF) se observa en el 10-20% de los pacientes con SMD^(1,4). La presencia de MF ≥ 2 , de acuerdo a la *European Myelofibrosis Network* (EUMNET 2005), ha sido reconocida como un hallazgo histológico adverso asociado a un curso agresivo, incluyendo fallo medular temprano, sobrevida acortada y evolución a LMA^(5,6).

Entre las variables que influyen en la generación de fibrosis en pacientes con SMD se encontraría la actividad de citoquinas liberadas a partir de la proliferación de megacariocitos anormales, estimulada por su interacción con el estroma medular y un

microambiente con características proinflamatorias⁽⁷⁾.

Es importante mejorar el conocimiento de las variables relacionadas con la MF y su rol pronóstico en pacientes con SMD, ya que la biopsia de MO es el estudio complementario de mayor disponibilidad en nuestro medio, según una encuesta previa realizada por nuestro grupo⁽⁸⁾. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue examinar la influencia de la presencia de cualquier grado de MF (MF ≥ 1) en la supervivencia global (SG) de una cohorte argentina de SMD y su asociación con variables clínicas e histopatológicas, como el porcentaje de blastos, la celularidad de la MO, localización eritroide atípica y displasia megacariocítica.

Material y métodos

Se identificaron 468 pacientes con SMD de una base de datos retrospectiva multicéntrica de 706 pacientes que fueron incluidos en el Registro Argentino de SMD de 2007 a 2017, con evaluación registrada de MF en la biopsia de MO.

Se consideró presencia de MF como algún grado de MF 1, 2 y 3 en médula ósea, acorde a los criterios de la *European Myelofibrosis Network* (EUMNET 2005). Se definió MF-0 (ausencia de fibrosis) como la presencia de fibras reticulares lineales aisladas; MF-1 (fibrosis leve) por la presencia de una trama laxa de reticulina a nivel perivascular; MF-2 (fibrosis moderada) por el incremento difuso y denso de fibras de reticulina con extensas intersecciones y focos de fibrosis colágena y osteoesclerosis focal, y MF-3 (fibrosis severa) por el incremento difuso y extenso de fibras de reticulina, con intersecciones extensas y bandas gruesas de colágeno, más osteoesclerosis significativa.

Las variables continuas se expresan en medianas y rangos intercuartílicos. Las variables dicotómicas, en porcentajes, fueron comparadas mediante el test exacto de Fisher /Chi² y se realizó un modelo de regresión logística múltiple. Se utilizó Kaplan-Meier para la estimación univariada de los tiempos de supervivencia y de progresión leucémica calculados desde el momento del diagnóstico hasta la fecha del evento, último seguimiento o censurando a la fecha del trasplante con células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Cada variable fue comparada utilizando el test de log-rank (MantelCox) y se realizó un análisis multivariado estableciendo el riesgo proporcional

según Cox. El nivel de significación estadística fue fijado en 0,05. Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el sistema SPSS versión 24.00 (SPSS, Chicago, USA).

Resultados

Características de la población

De la cohorte seleccionada, el 32,7% presentaba MF ≥ 1 , el 25,8% (n=121) con MF-1, el 5,7% (n=27) MF-2 y el 1% (n=5) MF-3. Al analizar las características de la población, la mediana de edad fue de 70 años (rango intercuartílico 60-78) siendo 66,1% >65 años y 55,8% de sexo masculino. Al momento del diagnóstico, los pacientes presentaban una mediana de hemoglobina 9,0 g/dL, recuento de plaquetas 121.500/ μ L y neutrófilos 1.800/ μ L; 25,7% cariotipos pobres y 26,7% IPSS-R >3,5.

En cuanto a las características de la médula ósea al diagnóstico, se observó que el 67,1% (n=308) eran hipercelulares, con alteraciones de la localización mieloides en el 45,9% (n=129), de la localización eritroide en el 48,4% (n=133) y de la localización megacariocítica en el 50,5% (n=142). En el aspirado de médula ósea, el 84,9% (n=387) presentaban displasia eritroide, el 77,8% (n=357) displasia mieloides y el 77,1% (n=354) displasia megacariocítica.

De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los pacientes se distribuyeron con un predominio de SMD con displasia multilineal, 51,2% (n=186), las leucemias mielomonocíticas crónicas representaban el 19,6% (n=71) y los SMD con exceso de blastos-2, 13,2% (n=48). De acuerdo a los tratamientos recibidos, el 78,5% (n=362) requirió soporte transfusional, 44,4% (n=187) recibió eritropoyetina, 4,6% (n=20) agentes hipometilantes y 6,4% (n=28) fueron sometidos a un TCPH.

Análisis de supervivencia

Durante el seguimiento, con una mediana de 21,2 meses, el 19% (n=87) progresó a LMA y el 45,9% (n=211) falleció con una mediana de supervivencia global (SG) de 41,6 meses (IC 95% 23,3-59,9) (Tabla 1).

Particularmente, la mediana de SG del subgrupo MF ≥ 1 fue de 20,1 meses (IC 95%: 10,1-30,0) versus 67,6 meses (IC 95% 45,1-90,3) del subgrupo MF-0 (p<0,001, Figura 1).

El análisis de regresión según Cox reveló que la MF

≥ 1 (HR 1,46, 95% IC 1,06-2,03, $p=0,020$), estado funcional >2 (HR 2,07, 95% IC 1,44-2,96, $p<0,001$), nivel de hemoglobina <10 g/dL (HR 1,64, IC 95% 1,16-2,32, $p=0,005$), recuento de plaquetas <100.000 / μ L (HR 1,94, IC 95% 1,42-2,65, $p<0,001$), cariotipos adversos (HR 1,86, IC 95% 1,32-2,63, $p<0,001$), blastos en MO $>5\%$ (HR 2,94, IC 95% 2,06-4,20, $p<0,001$) y el índice de comorbilidad de Charlson >3 (HR 2,17; IC 95%: 1,48-3,19; $p<0,001$) se asociaron de forma independiente con una SG reducida. Las medianas de SG, en relación a los parámetros evaluados, se detallan en la Tabla 1.

En cuanto a la asociación entre la MF ≥ 1 y las características clínicas e histopatológicas, este subgrupo presentó en mayor frecuencia niveles de hemoglobina <10 g/dL (65,1% vs 50,5% $p=0,003$), ferritina >1000 ug/L (19,4% vs 8,4% $p=0,004$), aumento de la celularidad de la MO (79,9% vs 60,8% $p<0,001$),

localización eritroide atípica (63,0% vs 42,3% $p=0,002$) y displasia megacariocítica (85% vs 73,4% $p=0,006$).

Entre estos parámetros, el nivel de ferritina (OR 3,41, IC95% 1,430-8,126; $p=0,006$) y la localización eritroide atípica (OR 2,65, IC95% 1,377-5,087; $p=0,004$) se asociaron significativamente con la presencia de MF ≥ 1 .

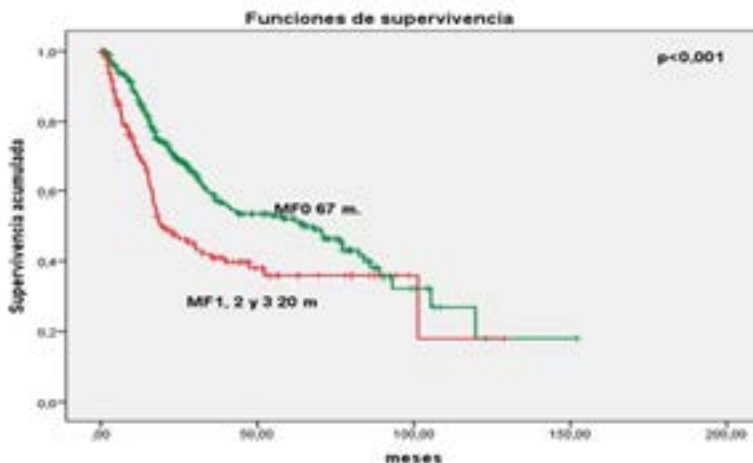
Discusión y conclusión

Los SMD constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales, caracterizadas por hematopoyesis ineficaz, citopenias periféricas y displasia en una o más líneas celulares⁽¹⁾. La mielofibrosis se observa en el 10-20% de los casos de SMD primario⁽³⁾ y estaría relacionada a defectos en la maduración de la serie granulocítica y de los megacariocitos⁽⁹⁾. Su etiología aún es desconocida, ya que no se han

Tabla 1. Análisis univariado de sobrevida

Variables	Mediana de sobrevida global (SG)	IC 95%	p
SG n=468	41,6 meses (m)	23,3-59,9	
Mielofibrosis (MF)			<0,001
MF-0 n=315	67,6 m	45,1-90,4	
MF ≥ 1 n=153	20,1 m	10,1-30,0	
Estado funcional (PS)			<0,001
PS ≤ 2 n=328	70,8 m	51,4-90,2	
PS >2 n=106	15,3 m	6,6-23,9	
Hemoglobina			<0,001
>10 g/dL n=209	86 m	73,5-98,7	
$<9,9$ g/dL n=258	21 m	15,8-27,2	
Recuento de plaquetas			<0,001
>100.000 / μ L n=275	77 m	59,5-94,8	
<100.000 / μ L n=191	19 m	12,2-26,1	
Blastos en médula ósea			<0,001
$<5\%$ n=348	82 m	65,4-99,1	
$\geq 5\%$ n=102	14 m	12,4-17,2	
Cariotipo según IPSS			<0,001
Bueno-intermedio n=303	82 m	67,7-96,7	
Alto n=105	19 m	14,2-23,9	
Índice de comorbilidades de Charlson			<0,001
<3 n=396	101,3	79,4-123,2	
≥ 3 n=71	23,8	9,7-38,0	

Figura 1. Curvas de supervivencia según Kaplan y Meier de acuerdo a la ausencia o presencia de mielofibrosis en la biopsia de médula ósea



encontrado mutaciones directamente responsables de desencadenarla. Sin embargo, se ha postulado que la fibrosis se desarrollaría como resultado de la actividad de citoquinas liberadas a partir de la proliferación de megacariocitos anormales, estimulado por su interacción con el estroma medular y un microambiente con características proinflamatorias^(10,11).

En nuestra serie, la MF ≥ 1 se asoció significativamente con un mayor nivel de ferritina y anomalías eritroides en la médula ósea⁽¹²⁾. La hiperferritinemia puede estar relacionada con la eritropoyesis ineficaz, mediada por la secreción de factores de crecimiento por precursores eritroides, los cuales inhiben la síntesis hepática de hepcidina, lo que llevaría a aumentar la absorción intestinal de hierro^(13,14). Por otro lado, en la evolución de la fibrosis medular el aumento de citoquinas proinflamatorias llevaría a un aumento de ferritina como reactante de fase aguda⁽¹⁵⁾. En pacientes con dependencia transfusional estaría relacionada a sobrecarga de hierro con producción de ROS y daño de órgano blanco^(16,17). La alteración de la localización eritroide se vincularía al aumento de la eritropoyesis en pacientes con MF y marcada displasia eritroide⁽¹²⁾.

Nuestros resultados destacan la presencia de cualquier grado de mielofibrosis como un factor pronóstico adverso para la supervivencia en SMD. En la literatura, estudios retrospectivos han evaluado el

impacto de la MF en la SG de pacientes con SMD. Los resultados coinciden en que la fibrosis en el contexto de los SMD confiere peor pronóstico, una SG acortada, mayor riesgo de muerte, evolución agresiva y mayor progresión a fallo medular^(14,20,21).

En nuestra cohorte se destaca que los pacientes con SMD con MF presentaban medianas de SG francamente reducidas (20 meses), en comparación con los SMD sin MF (67,6 meses). Y este hallazgo, ampliamente disponible en nuestro medio⁽²⁰⁾, sostuvo su independencia en cuanto a la predicción de riesgo junto variables asociadas a los SMD, como la presencia de anemia, cariotipos adversos, trombocitopenia y mayor porcentaje de blastos en MO y, además, a variables relacionadas a la capacidad funcional del paciente como el estado funcional y el Índice de Comorbilidades de Charlson.

Podemos concluir que la MF en SMD es un predictor independiente de sobrevida acortada, que debería ser considerado tanto al diagnóstico como durante el tratamiento de la enfermedad, dado su impacto clínico y pronóstico.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los miembros del Grupo de Estudio de SMD por su participación en el registro de SMD en el marco del RAEH organizado por la SAH.

Conflictos de interés: Graciela Alfonso declara haber recibido honorarios por parte de AstraZeneca y Rafo por concepto de asesorías. Marina Narbaitz declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Takeda por concepto de actividad educativa. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL y col. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. REVISED EDITION 2017.
2. Della Porta MG, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis. *Haematologica*. 2011;96(2):180-183.
3. Hussein K, Stucki-Koch A, Kreipe H y col. Profile of fibrosis-related gene transcripts and megakaryocytic changes in the bone marrow of myelodysplastic syndromes with fibrosis. *Annals of Hematology*. 2018;97(11):2099-2106.
4. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM y col. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-2088.
5. Greenberg P, Tuechler H, Schanz J y col. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 2012;120:2454-246.
6. Pfeilstöcker M, Tuechle H, Sanz G y col. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood*. 2016;128(7):902-10.
7. Pronk E, Raaijmakers MHGP y col. The mesenchymal niche in MDS. *Blood Journal*. 2019;133(10):1031-1038.
8. Crisp R, Bestach Y, Kornblihtt L y col. Preferences and limitations of hematologists to address the complexity of myelodysplastic syndromes. *Medicina (Buenos Aires)*. 2019;79(3):174-184.
9. Arber D, Orazi A, Hasserjian R y col. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
10. Buesche G, Teoman H, Wilczak W y col. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2008;22(2):313-322.
11. Schmitt A, Jouault H, Guichard J y col. Pathologic interaction between megakaryocytes and polymorphonuclear leukocytes in myelofibrosis. *Blood*. 2019;96(4):1342-7.
12. Kuter DJ, Bain B, Mufti G y col. Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *British Journal of Haematology*. 2007;139(3):351-62.
13. Cui R, Gale RP, Zhu G y col. Serum iron metabolism and erythropoiesis in patients with myelodysplastic syndrome not receiving RBC transfusions. *Leuk Res*. 2014;38(5):545-50.
14. Pardanani A, Finke C, Tefferi A y col. Associations and prognostic interactions between circulating levels of hepcidin, ferritin and inflammatory cytokines in primary myelofibrosis. *American Journal of Hematology*. 2013; 88(4):312-316.
15. Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D y col. Circulating interleukin (IL)28, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: A comprehensive cytokine profiling study. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1356-1363.
16. Shenoy N, Vallumsetla N, Rachmilewitz E. Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2014;124:873-81.
17. Srai SK, Bomford A, McArdle HJ. Iron transport across cell membranes: molecular understanding of duodenal and placental iron uptake. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2002;15:243-59.
18. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E y col. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):754-762.
19. Fu B, Jaso JM, Sargent RL y col. Bone marrow fibrosis in patients with primary myelodysplastic syndromes has prognostic value using current therapies and new risk stratification systems. *Modern Pathology*. 2014;27(5):681-689.
20. Ramos F, Robledo C, Izquierdo-García FM y col. Bone marrow fibrosis in myelodysplastic syndromes: a prospective evaluation including mutational analysis. *Oncotarget*. 2016;7(21):30492-503.
21. Marisavljević D, Rolović Z, Cemerikić V y col. Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes: clinical and biological significance. *Med Oncol*. 2004;21(4):325-31.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.