



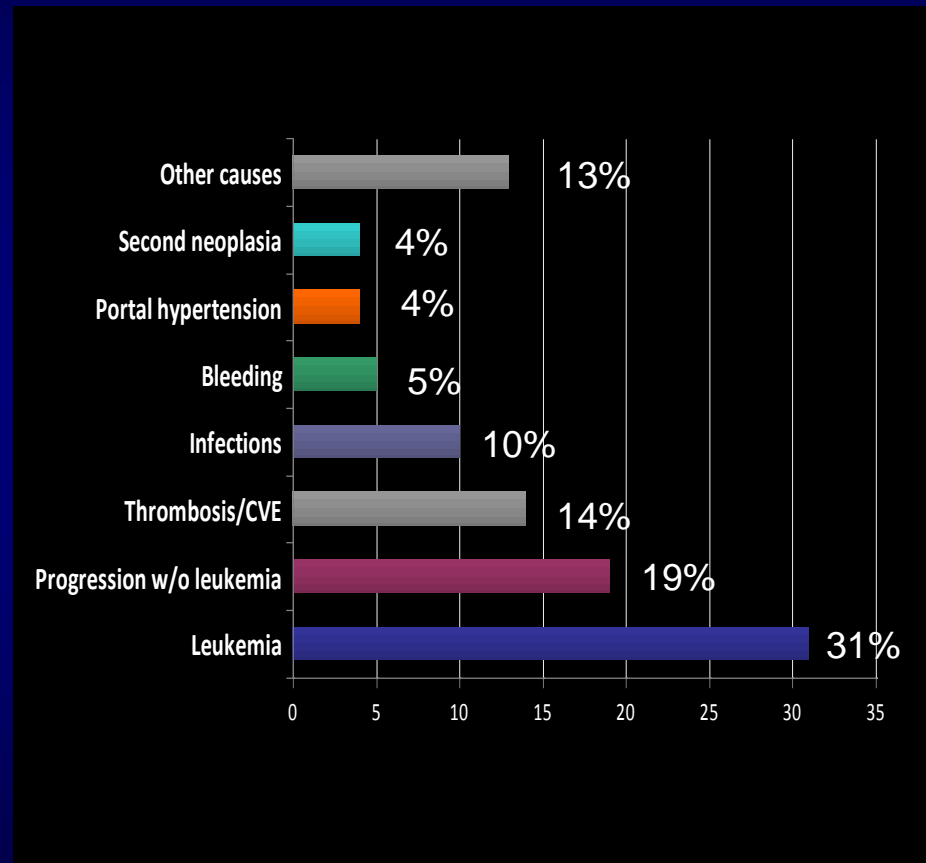
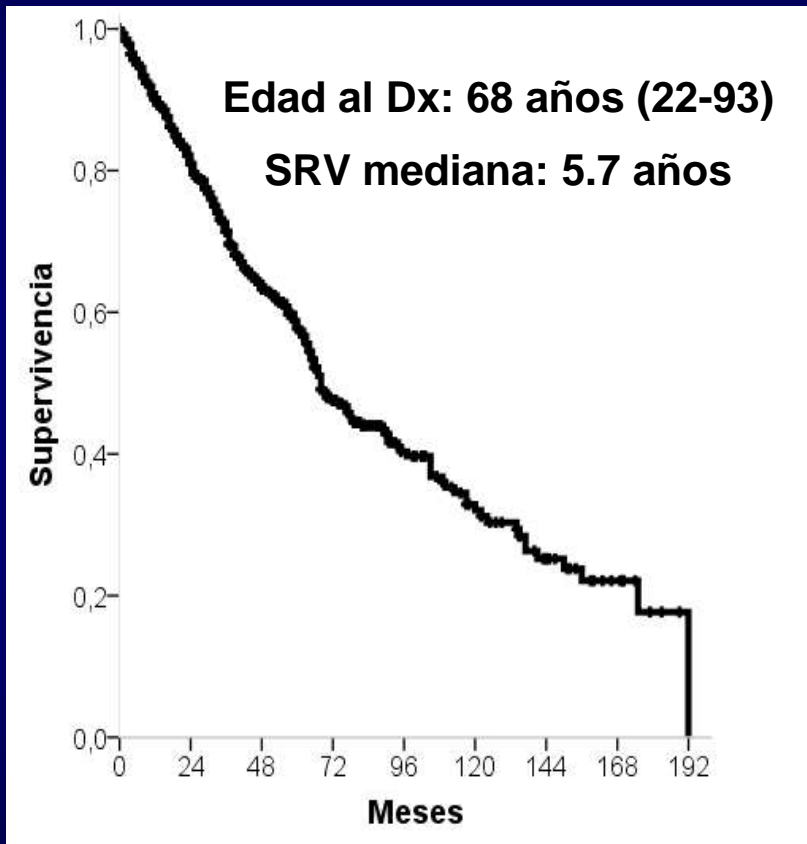
¿Cuántos índices pronósticos hacen falta en la mielofibrosis?

Juan Carlos Hernández Boluda
Hospital Clínico Universitario, Valencia

III Reunión Científica GEMFIN

Madrid, Mayo 2018

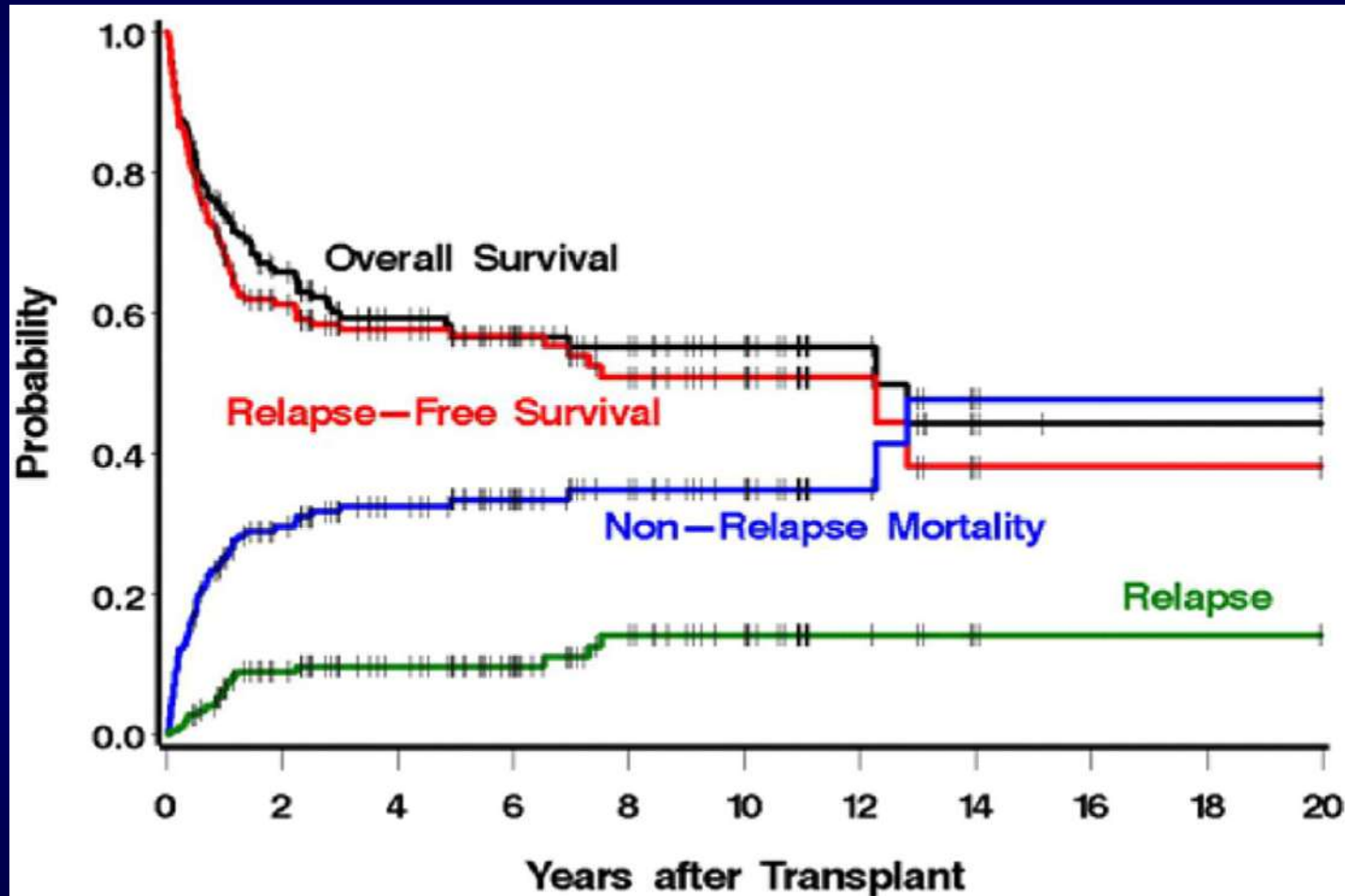
Supervivencia y causas de mortalidad de la mielofibrosis primaria



Utilidad de los índices pronósticos en mielofibrosis

- Estimar el riesgo de complicaciones evolutivas (trombosis, transformación leucémica) y la supervivencia
 - Permitir la comparación de resultados del tratamiento en poblaciones homogéneas (ensayos clínicos)
 - Informar de cara a la selección de candidatos a trasplante
-

Trasplante alogénico en mielofibrosis



Aproximación terapéutica (dinámica)

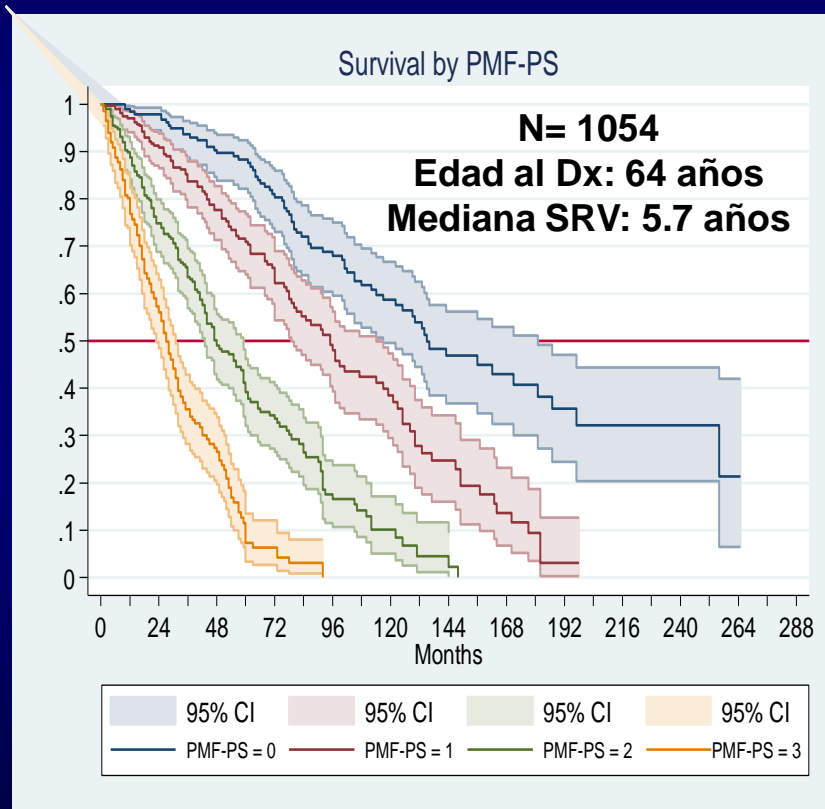


* “It’s reasonable to justify the risk of AlloSCT-related complications in otherwise transplantation-eligible patients whose median survival is expected to be less than 5 years”.

Supervivencia del trasplante: factores de riesgo

- Donante no familiar o con diferencias en el HLA
 - Edad avanzada
 - Índice de comorbilidad (HCT-CI) ≥ 3
 - Karnofsky $< 90\%$
 - DIPSS/DIPSS+ alto riesgo
 - Esplenomegalia >22 cm (eje longitudinal, por ecografía)
 - Requerimiento transfusional de hematíes (> 20 unidades)
 - Resistencia a ruxolitinib
 - Transformación leucémica
-

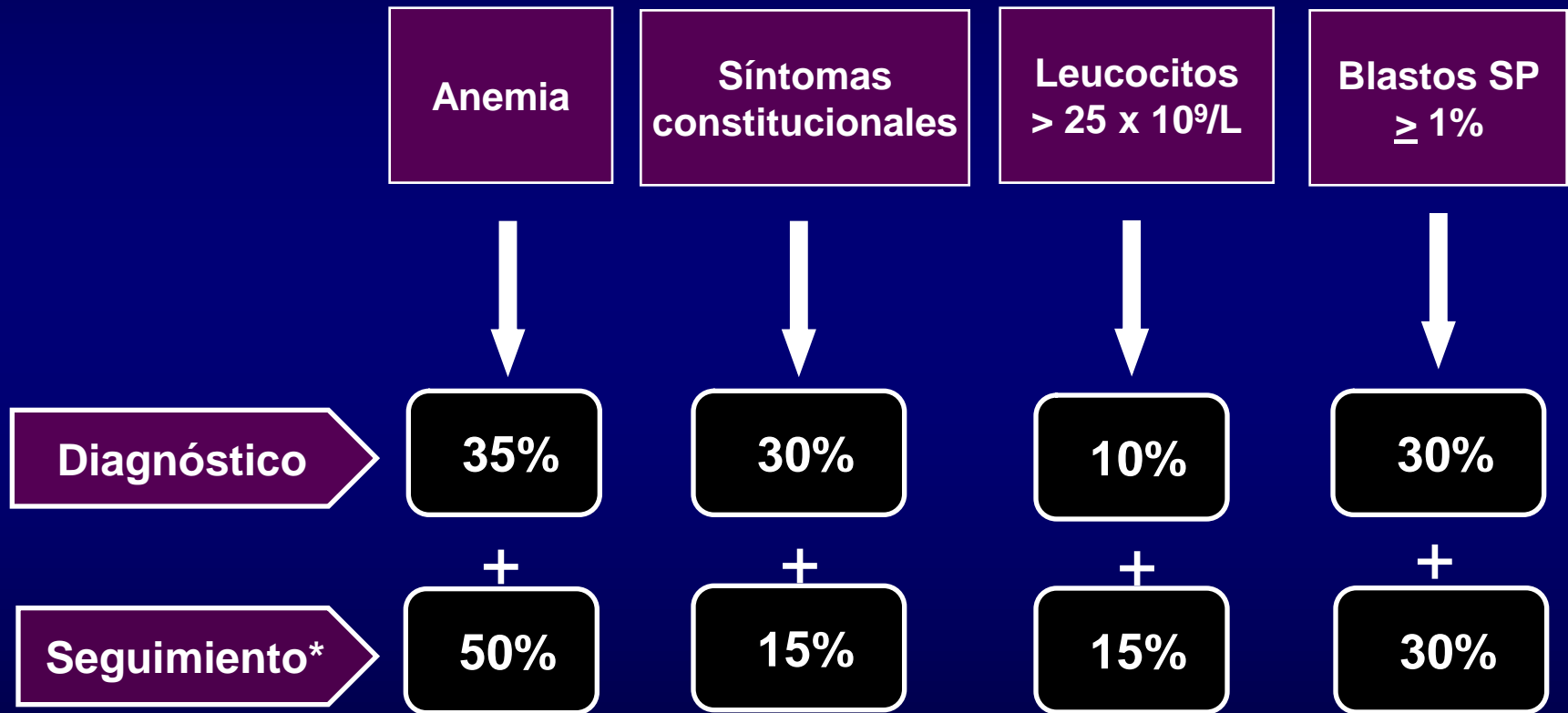
Mielofibrosis primaria: IPSS



Prognostic variable	Hazard ratio	p
Age > 65 yr	1.950	< 0.0001
Const. symptoms	1.973	< 0.0001
Hb < 10 g/dL	2.989	< 0.0001
WBC > 25 x 10 ⁹ /L	2.400	< 0.0001
Blood blasts ≥ 1%	1.809	< 0.0001

Risk Group	No. factors	No. cases (%)	Median SRV (months)
Low	0	224 (22%)	135
Int-1	1	292 (29%)	95
Int-2	2	283 (28%)	48
High	≥ 3	202 (21%)	27

Aparición de factores desfavorables evolutivamente (MFP, n=525)



*Mediana de seguimiento: 3.3 años

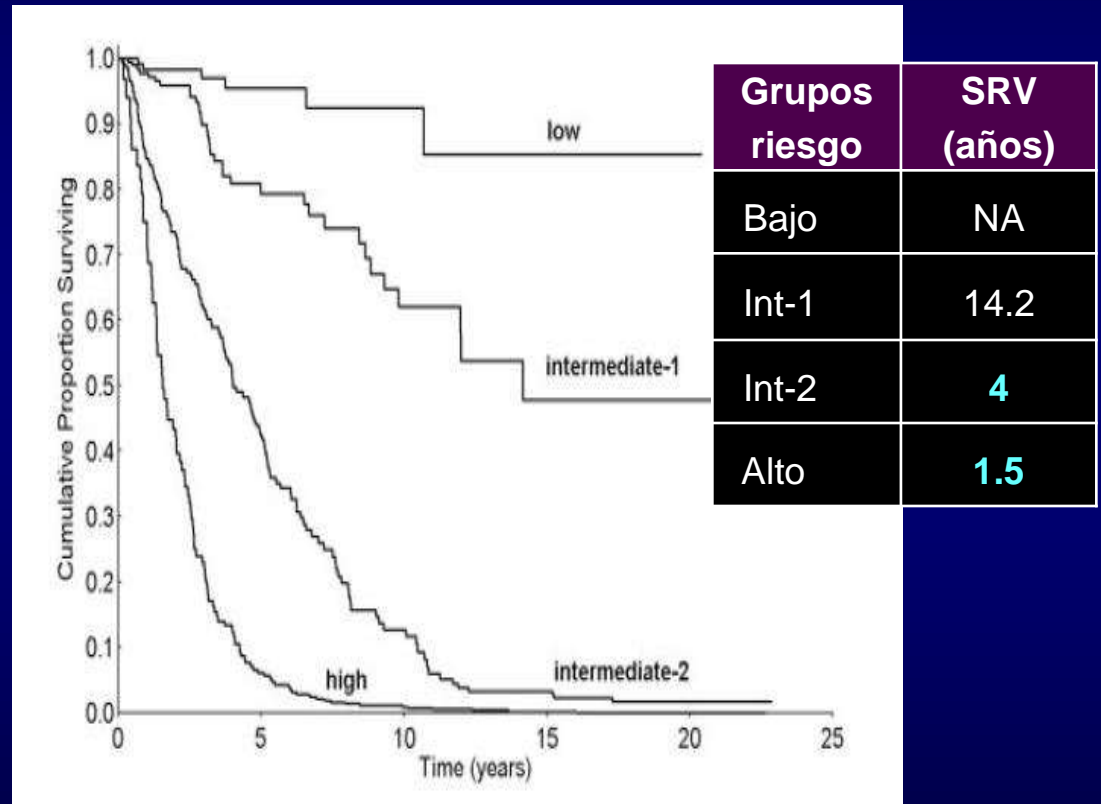
DIPSS: Dynamic IPSS for PMF

Factors Score

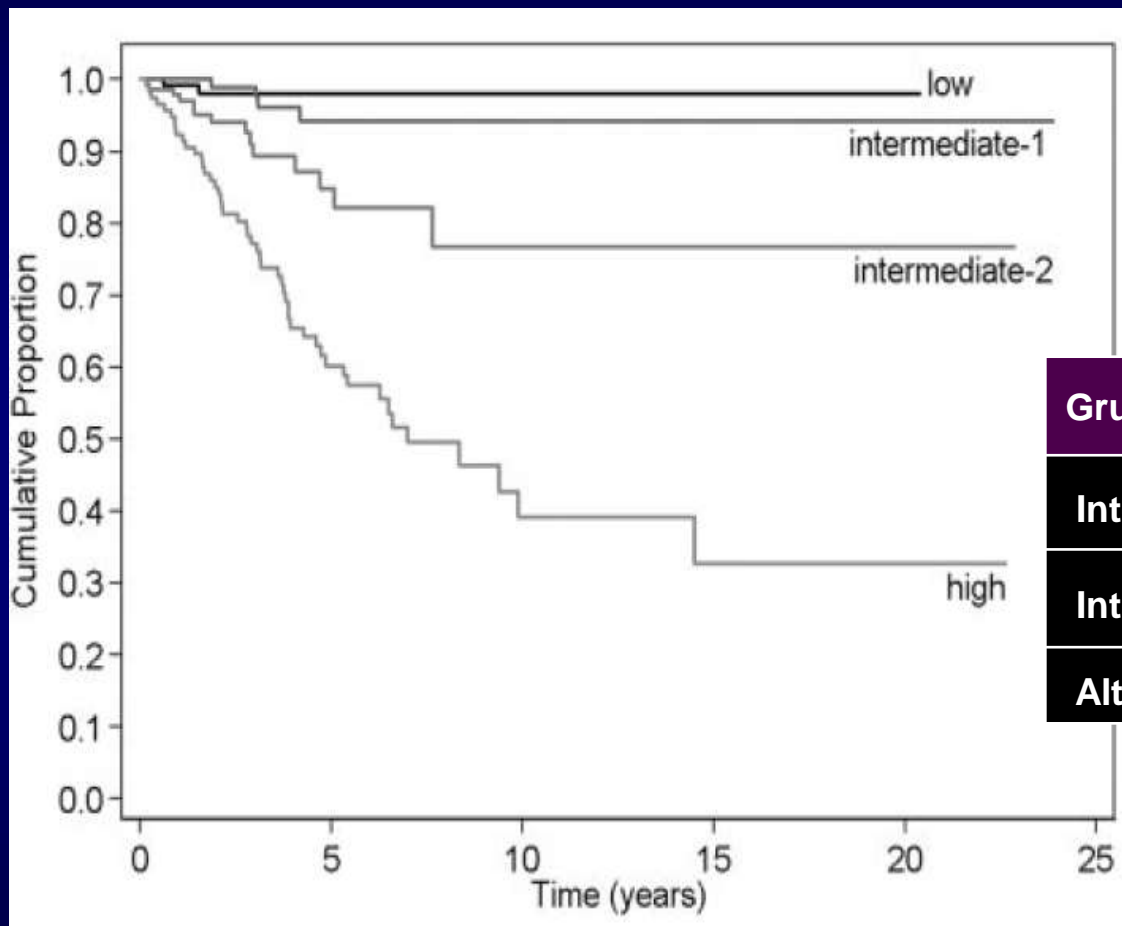
- Age > 65 years 1
- Constitutional symptoms 1
- Hb < 10 g/dL 2
- Leukocytes > 25 x 10⁹/L 1
- Blood blasts ≥ 1% 1

Risk groups

- Low 0
- Intermediate-1 1-2
- Intermediate-2 3-4
- High ≥ 5



El DIPSS predice el riesgo de progresión a leucemia aguda en la MFP



Grupos de riesgo	HR (IC 95%)
Int-1 vs Bajo	2 (0.4-11.3)
Int-2 vs Int-1	3.8 (1.2-11.4)
Alto vs Int-2	3.2 (1.8-5.8)

DIPSS-plus Risk Stratification of PMF

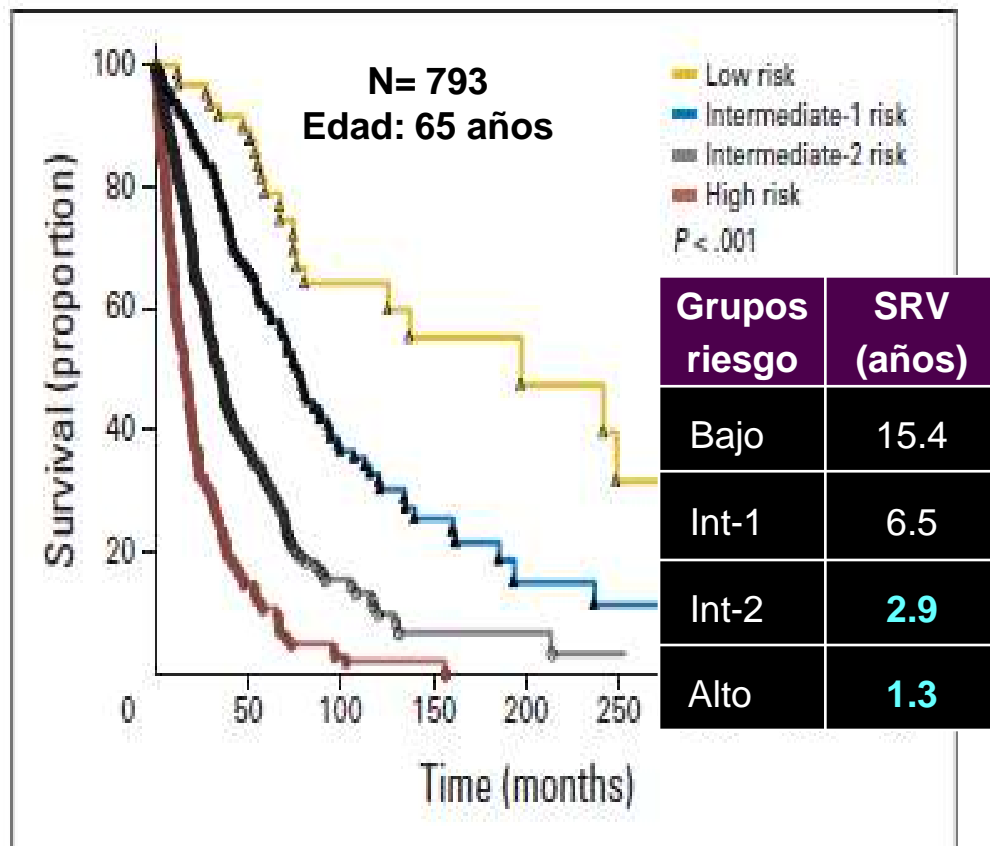
Factors Score

DIPSS Int-1:	1
Int-2:	2
High:	3
Platelets < 100 x 10 ⁹ /L	1
RBC transfusion need	1
Unfavorable karyotype *	1

* +8, -7/7q-, -5/5q, i17q, 12p-, 11q23 rearr.

Risk groups

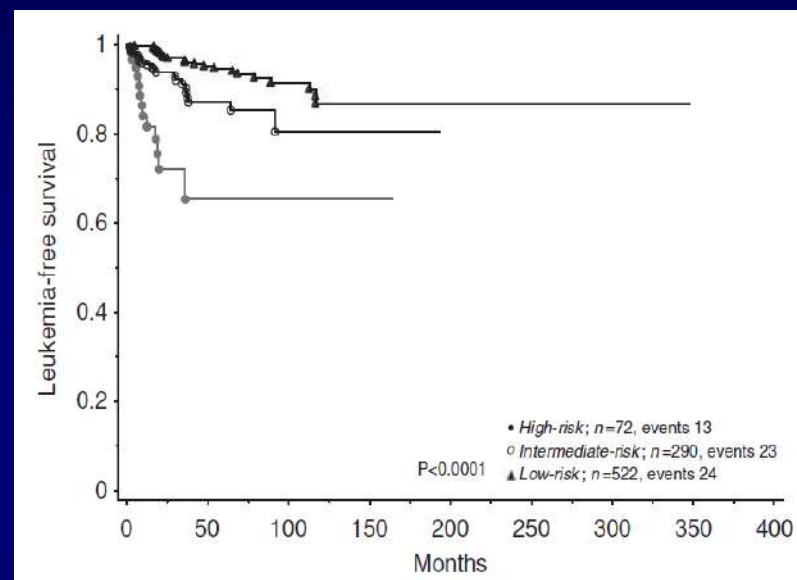
• Low	0
• Intermediate-1	1
• Intermediate-2	2-3
• High	4-6



Clasificación de riesgo de leucemia para la MFP (Mayo Clinic, n=884)

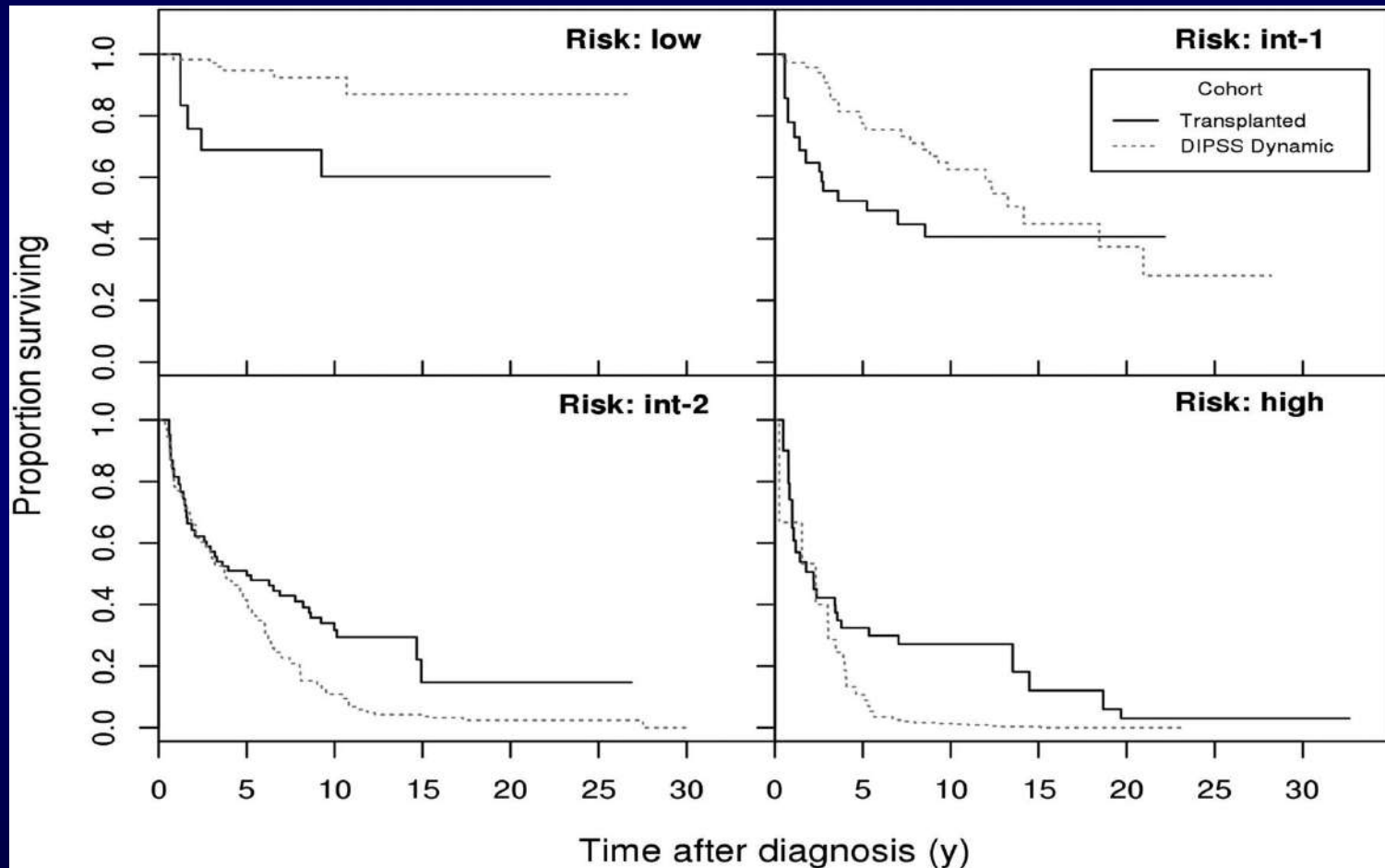
Factor de riesgo	Puntos
Blastos SP \geq 2%	1
Plaquetas \leq 50 x 10 ⁹ /L	1
Cariotipo muy desfavorable*	2

*Monosómico, inv(3), i(17q)

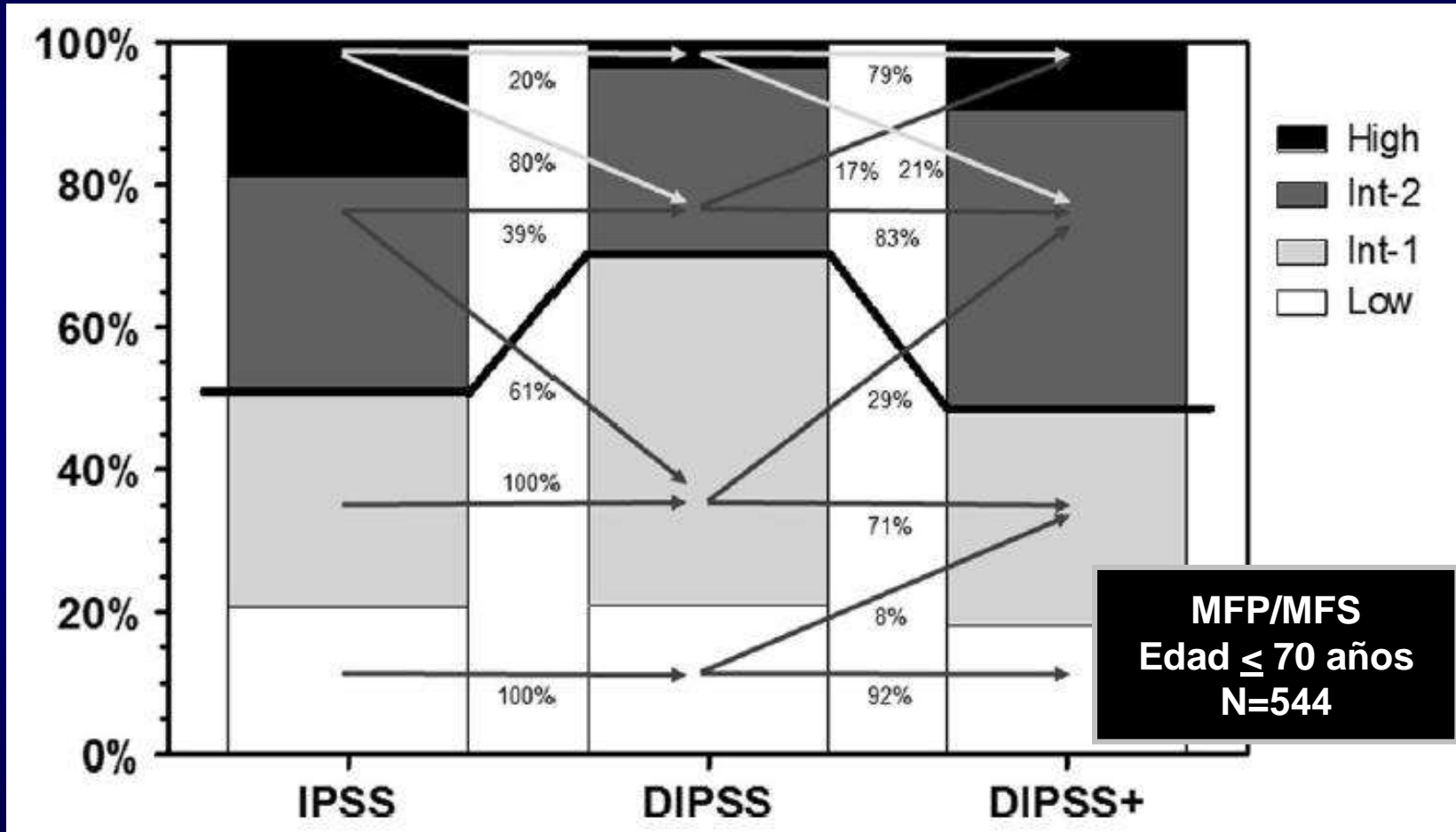


Grupos de riesgo	Puntos	% pacientes	Leucemia (% a 3 años)
Bajo	0	59	3
Intermedio	1	33	10
Alto	\geq 2	8	35

Trasplante vs No trasplante: SRV según el DIPSS (<65 años)



Distribución en grupos de riesgo según clasificación pronóstica



Grupos de riesgo según clasif. pronóstica

Risk category ^a	Number of patients (% of total)	Median survival, years (95% CI)	Hazard ratio ^b (95% CI)	P value
IPSS				
Low	108 (21)	NR		
Intermediate-1	156 (30)	10.6	1.9 (1.1–3.5)	0.029
Intermediate-2	159 (30)	6.6	1.8 (1.2–2.8)	0.008
High	98 (19)	3.7	1.6 (1.1–2.5)	0.021
DIPSS				
Low	108 (21)	NR		
Intermediate-1	253 (49)	9.2	2.4 (1.4–4.2)	0.001
Intermediate-2	137 (26)	5.6	1.2 (0.7–2.1)	0.40
High	19 (4)	3.2	1.2 (0.8–1.8)	0.26
DIPSS-plus				
Low	57 (18)	NR		
Intermediate-1	97 (31)	11.2	1.9 (0.8–4.2)	0.13
Intermediate-2	132 (42)	6.5	1.7 (1.01–2.8)	0.04
High	30 (9)	3.0	2.0 (1.01–4.1)	0.04

Proporción de pacientes con MF sometidos a trasplante alogénico

IPSS (grupo riesgo)	Edad \leq 70 (n=521)	SRV mediana (años)
Bajo	108 (21%)	NA
Intermedio-1	156 (30%)	10.6
Intermedio-2	159 (30%)	6.6
Alto	98 (19%)	3.7

Edad \leq 70 años
y
grupo riesgo Int-2/alto

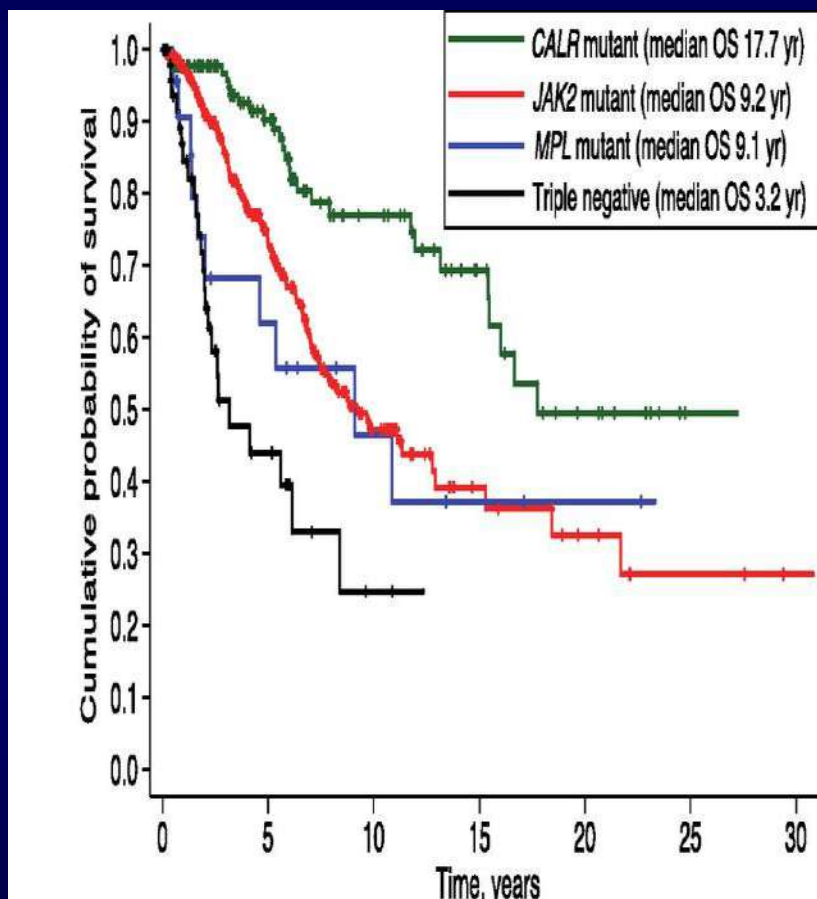
Seguimiento ~3 años

Alo-TPH
43/257 (17%)

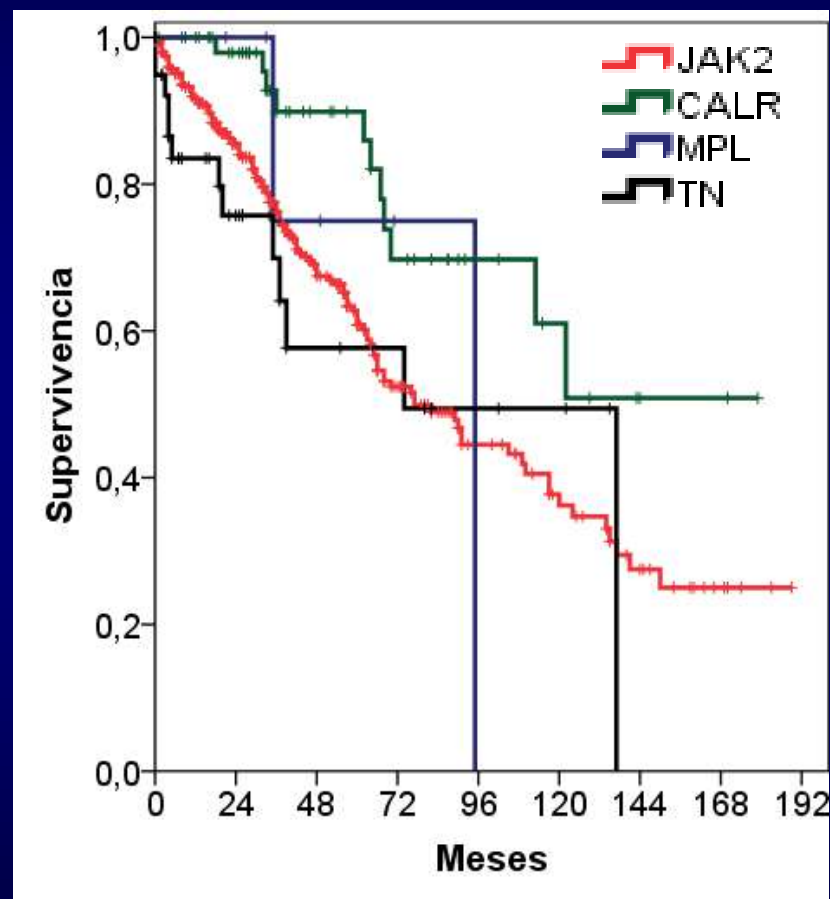
Supervivencia de la mielofibrosis: Impacto del perfil molecular

- Mutac. fenotípicas de la MF (*JAK2*, *MPL*, *CALR*, TN)
 - Mutac. adicionales (*ASXL1*, *IDH1/2*, *SRSF2*, *EZH2*, *U2AF1Q157*)
-

SRV de la MFP según perfil molecular

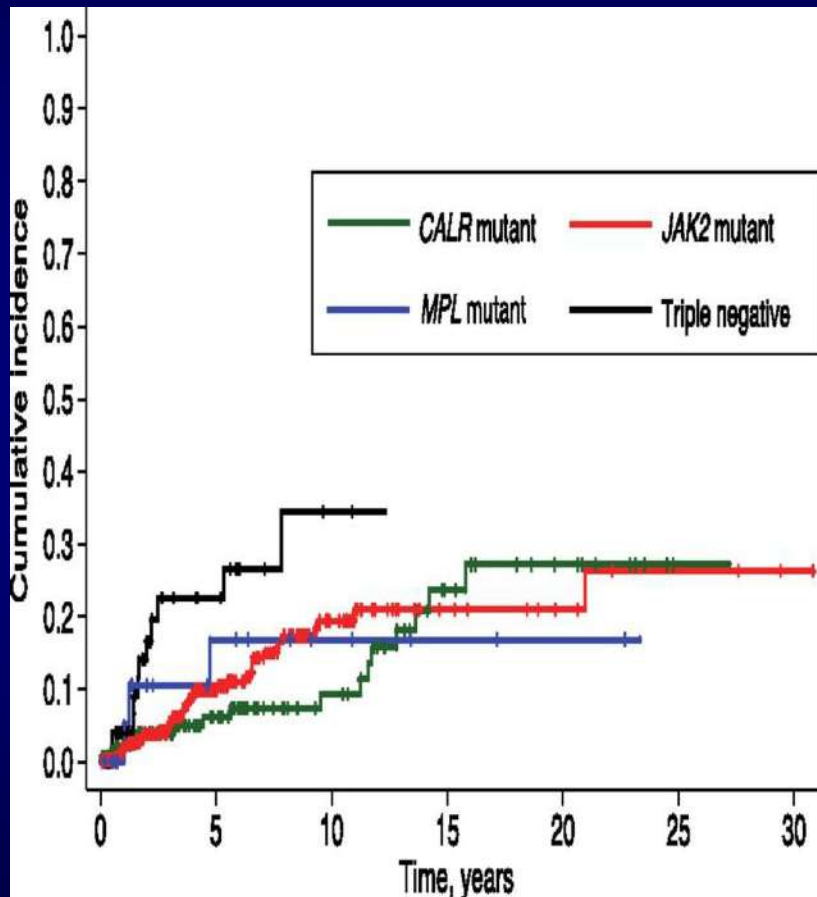


Rumi E *et al*, *Blood* 2014;124:1062-9

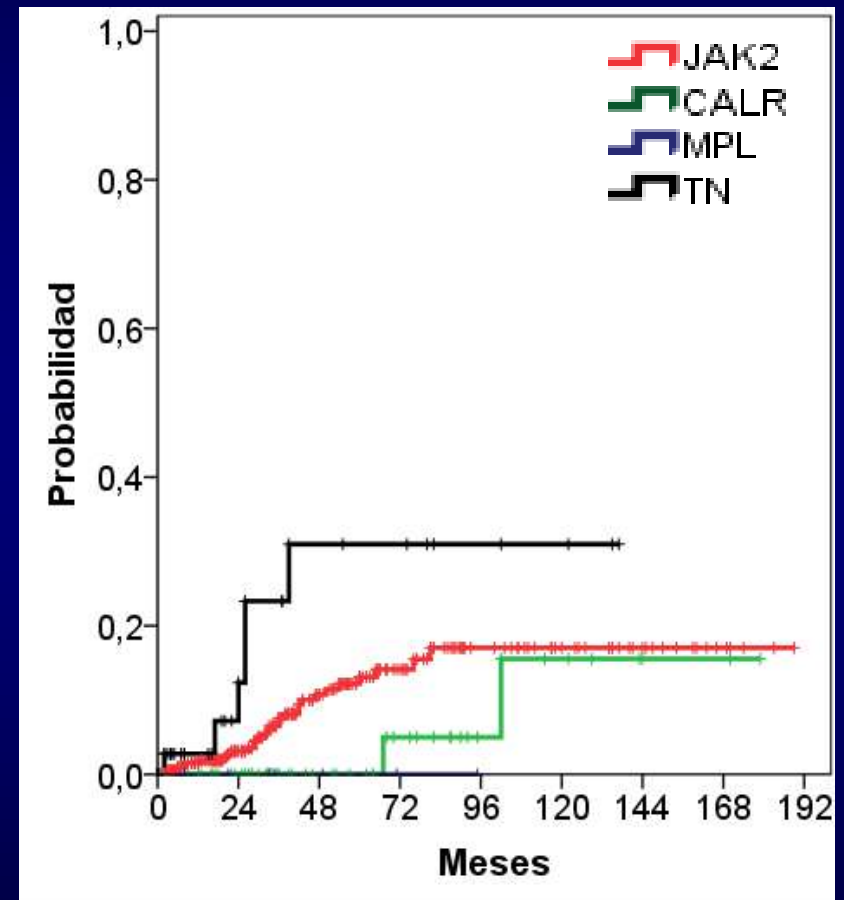


Registro Español de Mielofibrosis (n=461)

Transformación leucémica de la MFP según perfil molecular

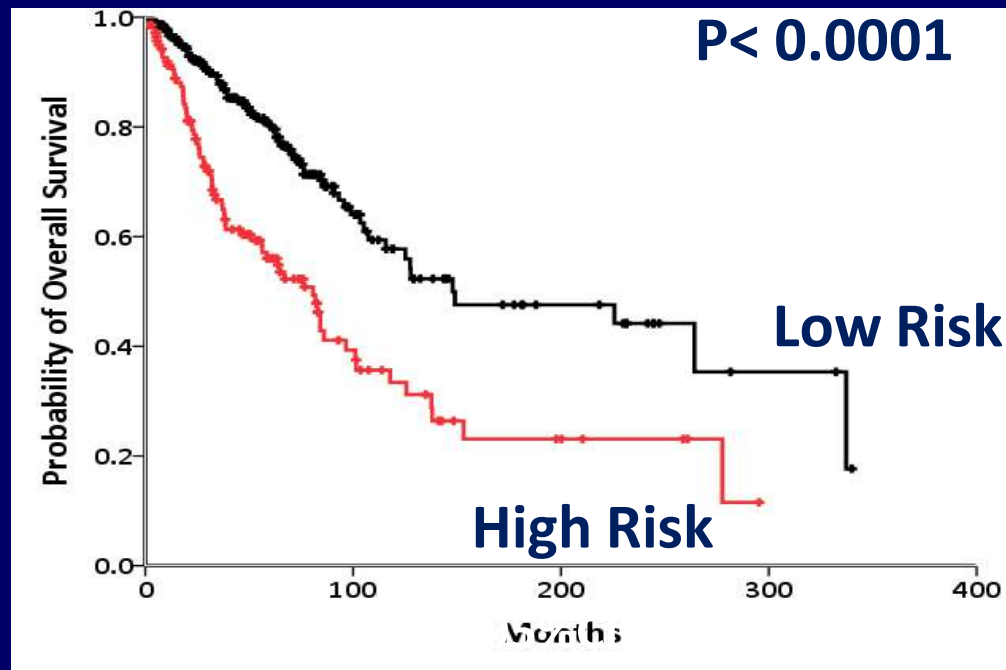


Rumi E *et al*, *Blood* 2014;124:1062-9



Registro Español de Mielofibrosis (n=461)

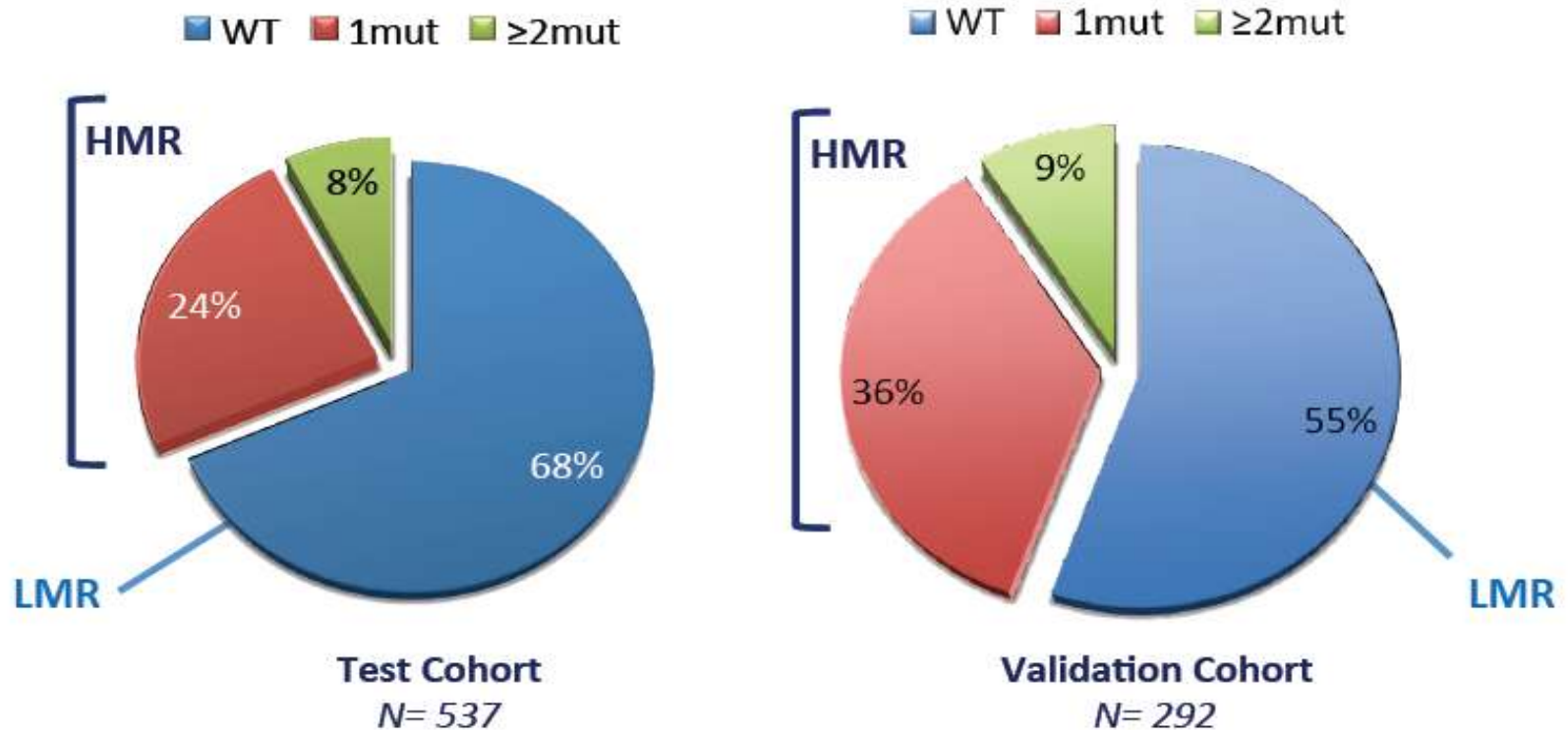
A «Molecularly High-Risk» Condition is Associated with Reduced Survival in PMF



High risk:

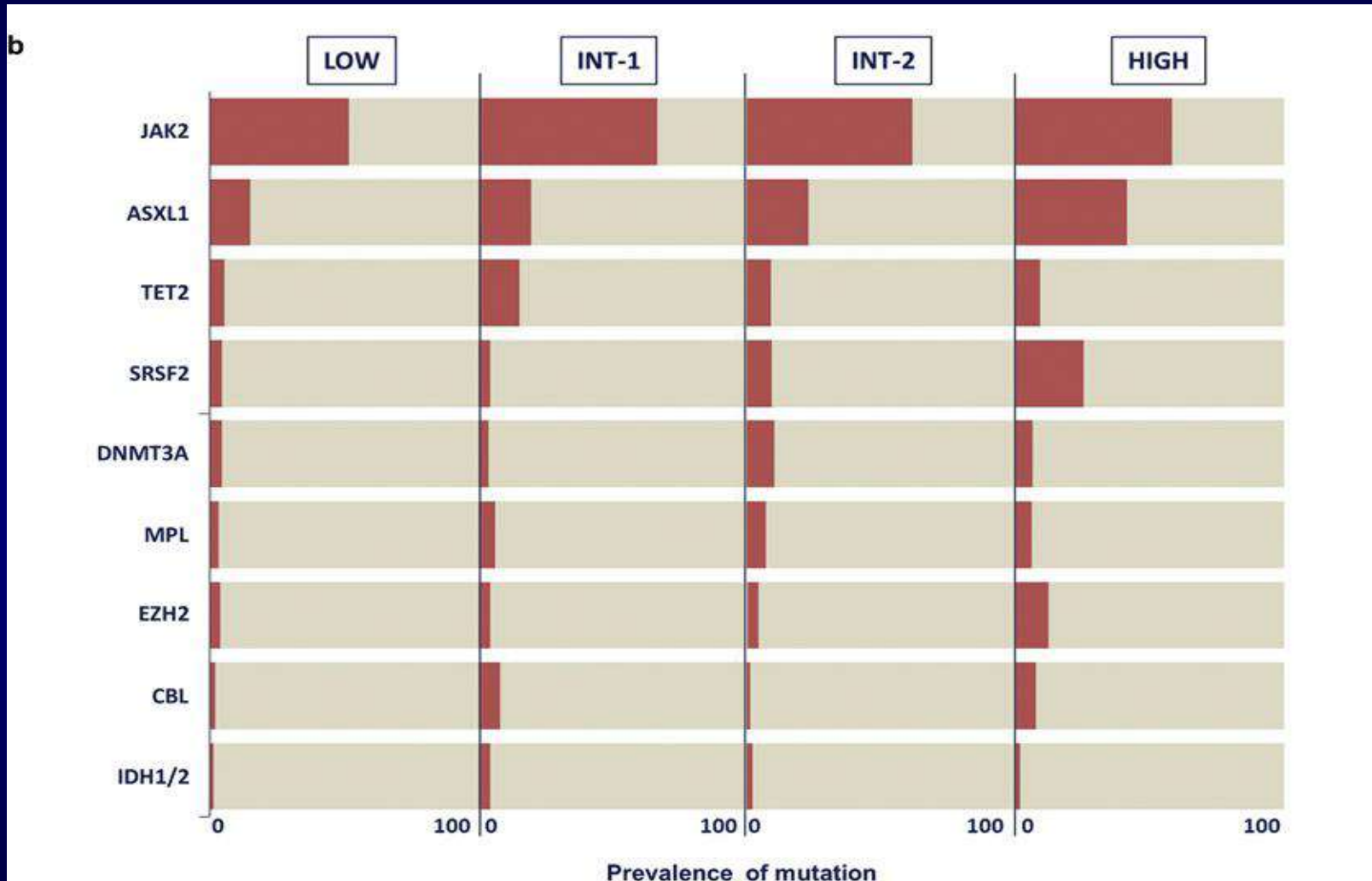
any mutation in *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1/2*

Patients Distribution by Number of Mutated Genes* (no mut, 1 mut, > 2mut)

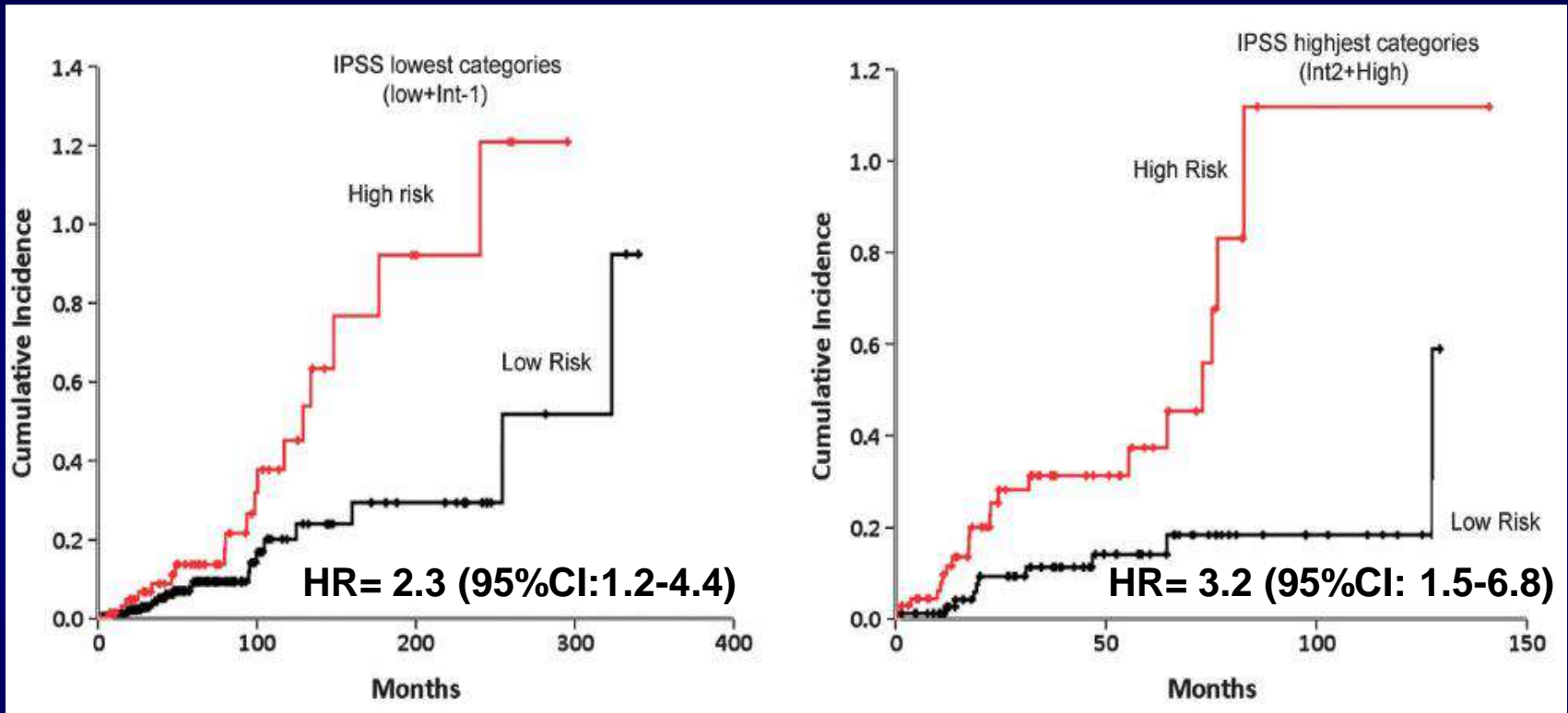


*refers to mutations in any one of *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1* & 2

Molecular profile According to IPSS Categories in PMF



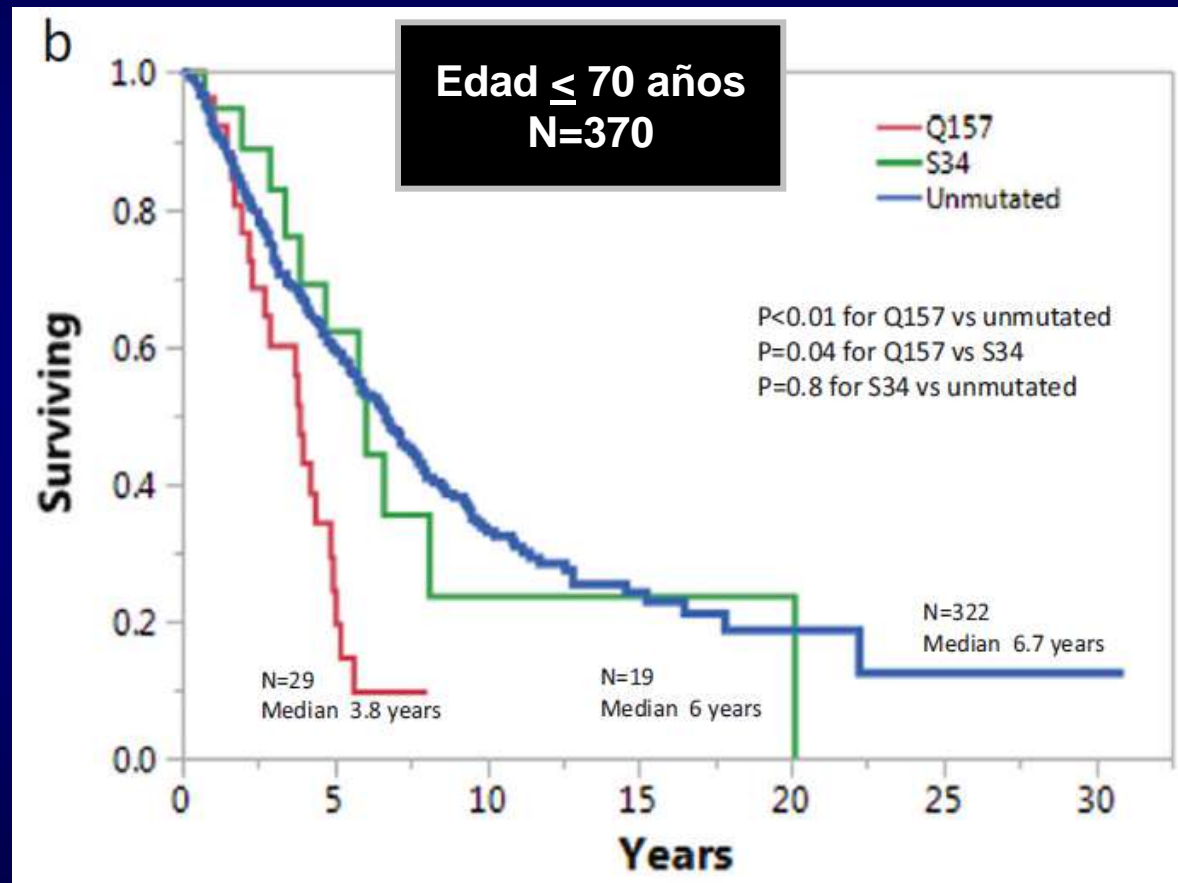
Incidencia de leucemia en MFP según IPSS y perfil molecular

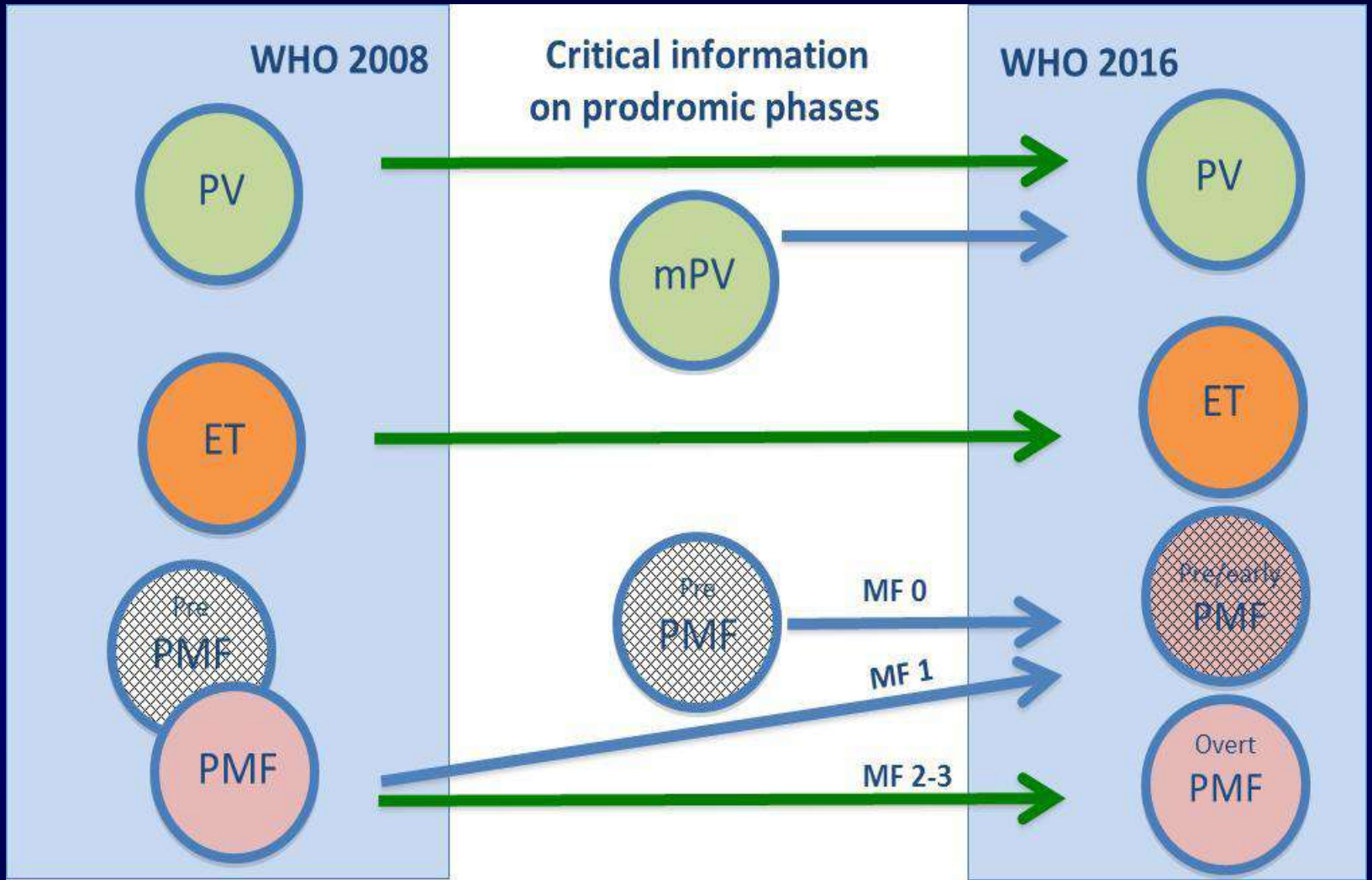


HMR (High Molecular Risk): ≥ 1 mutation in *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1/2*

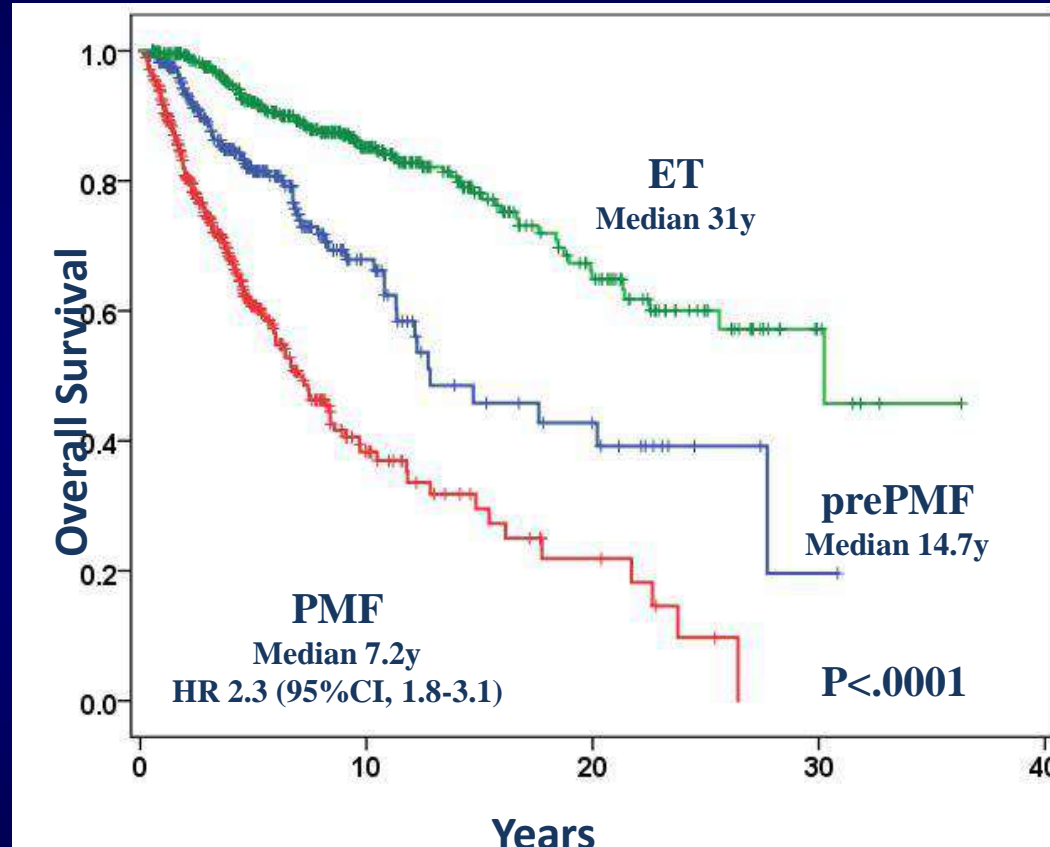
LMR (Low Molecular Risk): no mutation in the 4-gene set

Pronóstico de las mutaciones del gen *U2AF1* en la MFP





Impacto pronóstico de la MFP prefibrótica (OMS 2016)



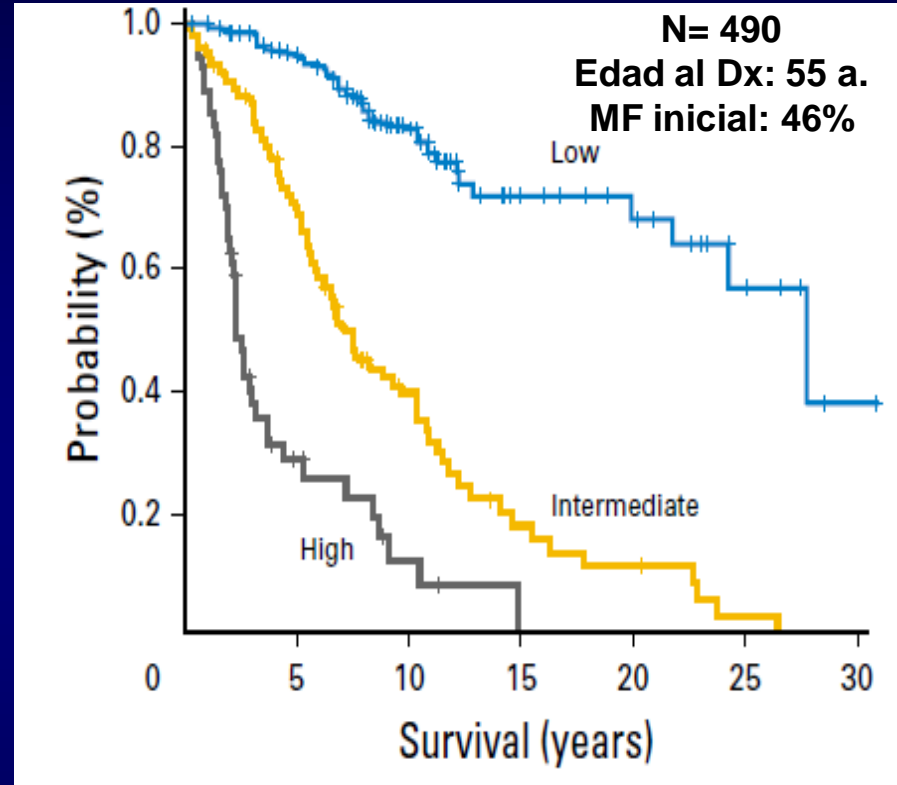
TE, n=421

MFP prefibrótica, n=278 / MFP establecida, n=383

Indice pronóstico para la MFP: MIPSS70

Factor de riesgo	Puntos
Sínt. constitucionales	1
Hb < 10 g/dL	1
Blastos SP \geq 2%	1
Fibrosis MO \geq 2	1
Ausencia CALR tipo 1	1
Mutación alto riesgo*	1
WBC > 25 x 10 ⁹ /L	2
Plaq < 100 x 10 ⁹ /L	2
Mut. alto riesgo* \geq 2	2

*ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2



Risk	Score	No. cases (%)	Median SRV (yr)
Low	0-1	238 (49%)	27.7
Interm	2-4	198 (40%)	7.1
High	\geq 5	54 (11%)	2.3

<http://www.mipss70score.it/>

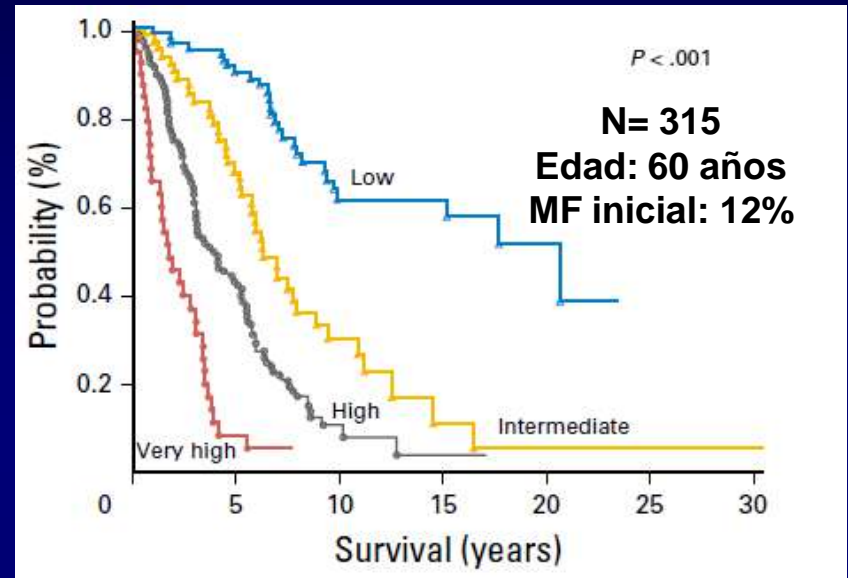
Indice pronóstico para la MFP: MIPSS70-plus

Factor de riesgo	Puntos
Sínt. constitucionales	1
Hb < 10 g/dL	1
Blastos SP ≥ 2%	1
Mutación alto riesgo*	1
Ausencia CALR tipo 1	2
Mut. alto riesgo* ≥ 2	2
Cariotipo adverso**	3

*ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2

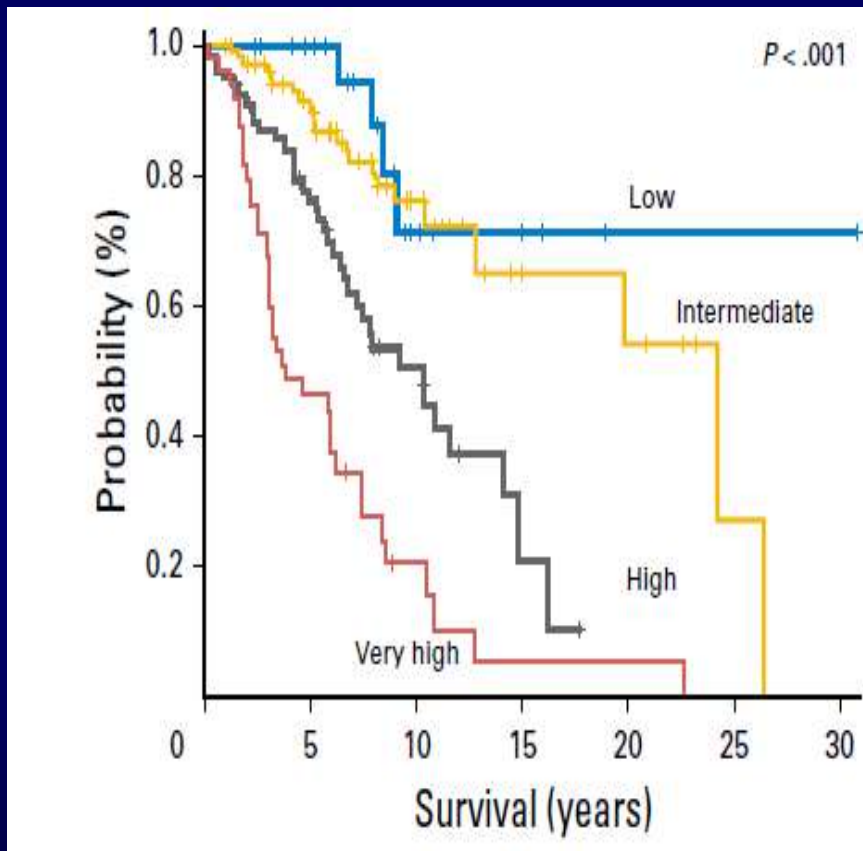
**Cualquier alt. distinta de 20q-, 13q-, +9, trasloc/dup crom 1, -Y u otra alt. en crom sexual.

(Tefferi A et al, *Leukemia* 2018)



Risk	Score	No. cases (%)	Median SRV (yr)
Low	0-2	86 (27%)	20
Interm	3	63 (20%)	6.3
High	4-6	127 (40%)	3.9
Very High	≥ 7	39 (13%)	1.7

MIPSS70-plus (validación cohorte italiana)

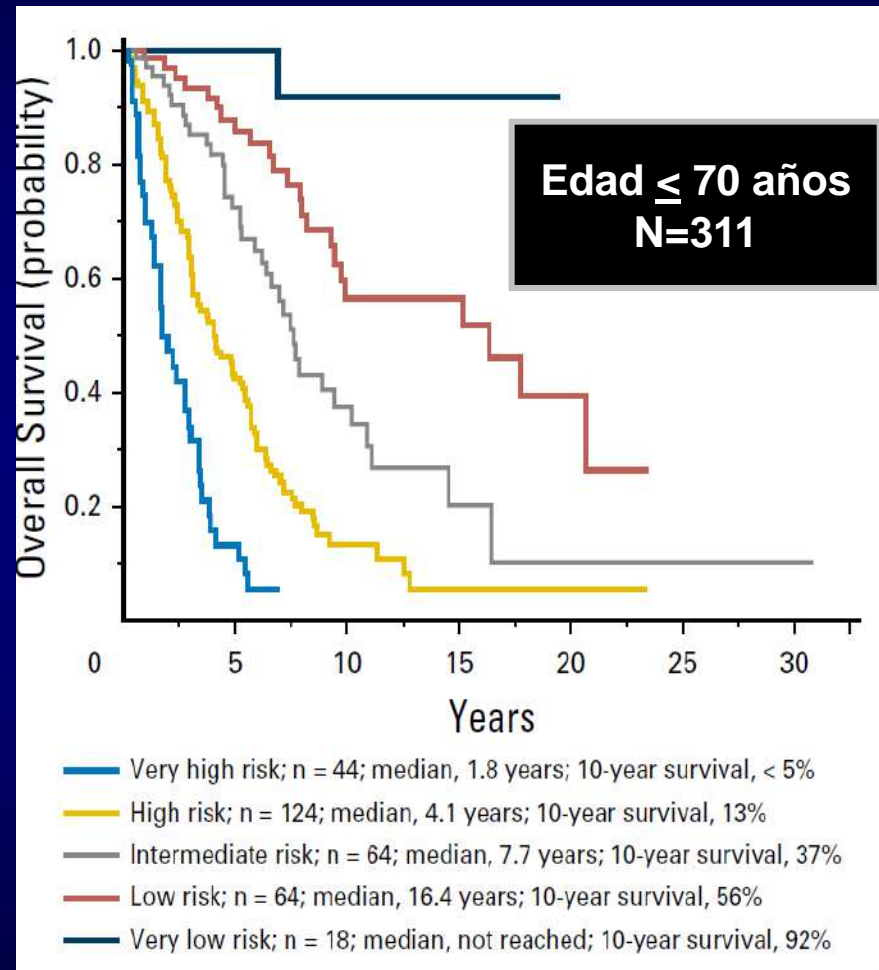


Risk	Mayo cohort Median SRV (yr)	Italian cohort Median SRV (yr)
Low	20	NA
Interm	6.3	24.2
High	3.9	10.4
Very High	1.7	3.9

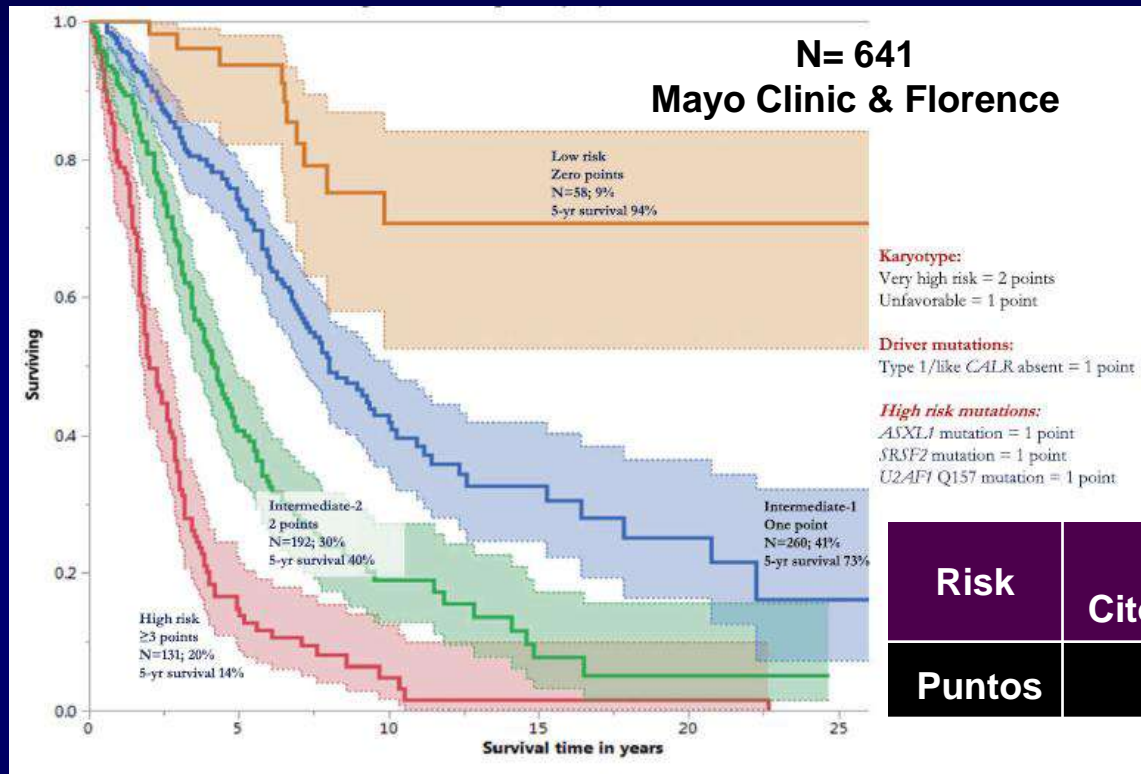
Indice pronóstico para la MFP: MIPSS70-plus versión 2.0

Factor de riesgo	Puntos
Sínt. constitucionales	2
Hb 8-9.9 g/dL (♀)	1
Hb 9-10.9 g/dL (♂)	1
Hb <8 g/dL (♀) / Hb <9 g/dL (♂)	2
Blastos SP ≥ 2%	1
Mutación alto riesgo*	2
Ausencia CALR tipo 1	2
Mut. alto riesgo* ≥ 2	3
Cariotipo adverso	3
Cariotipo muy adverso	4

*ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2, **U2AF1Q157**



Indice pronóstico para la MFP: GIPSS (Genetically Inspired Prognostic Scoring System)

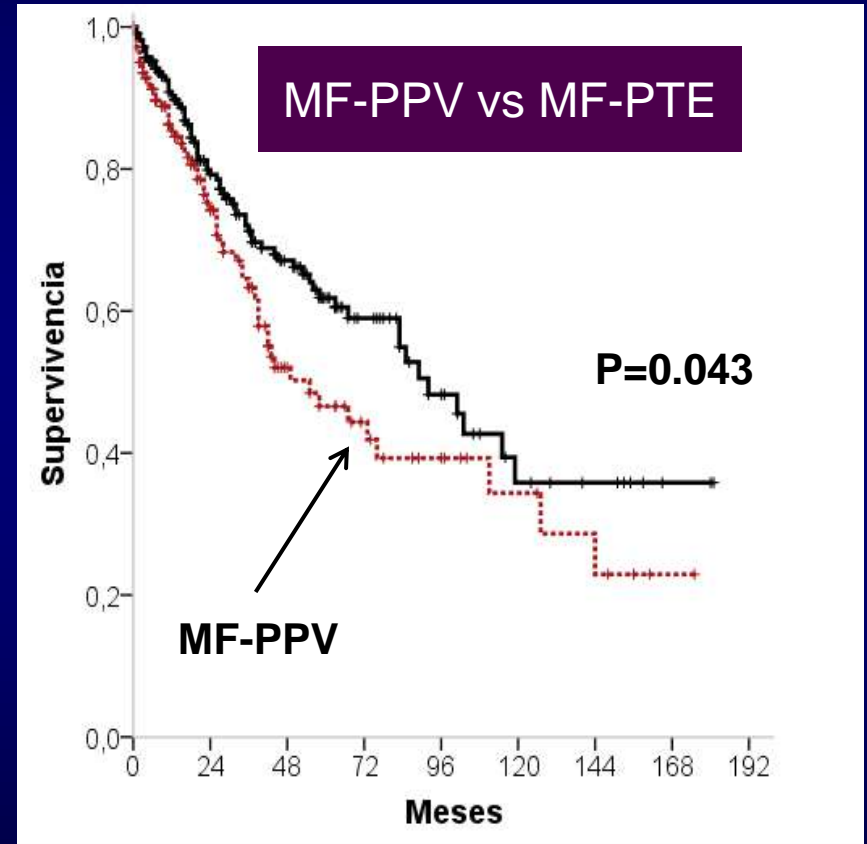
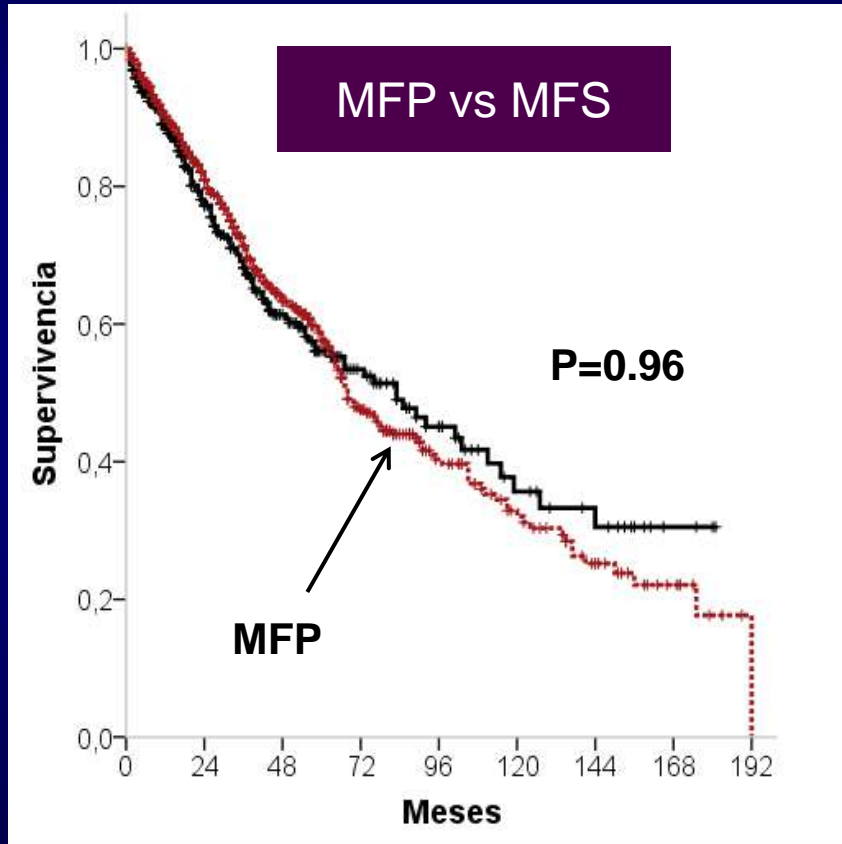


Clasificación citogenética:

- Muy alto riesgo: -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-, 11q-, +21, trisomías autosómicas ≠ +8/+9
- Favorable: cariotipo normal, 20q-, 13q-, +9, tras/dup crom 1, -Y u otra alt. crom. sexual.
- Desfavorable: cualquier otra.

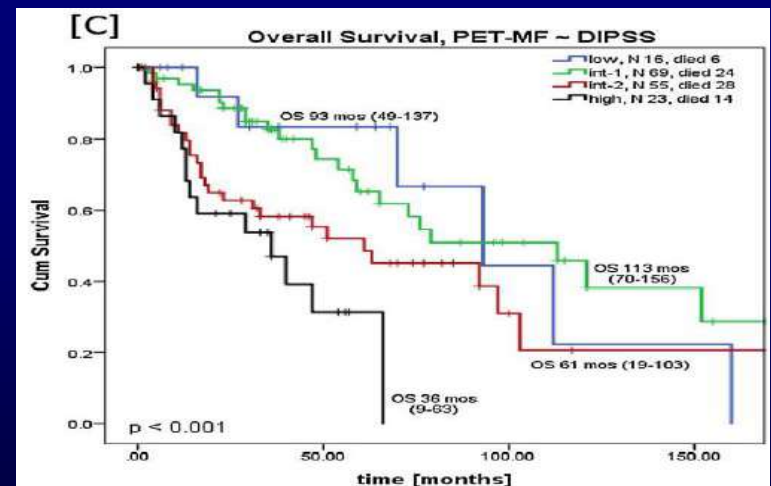
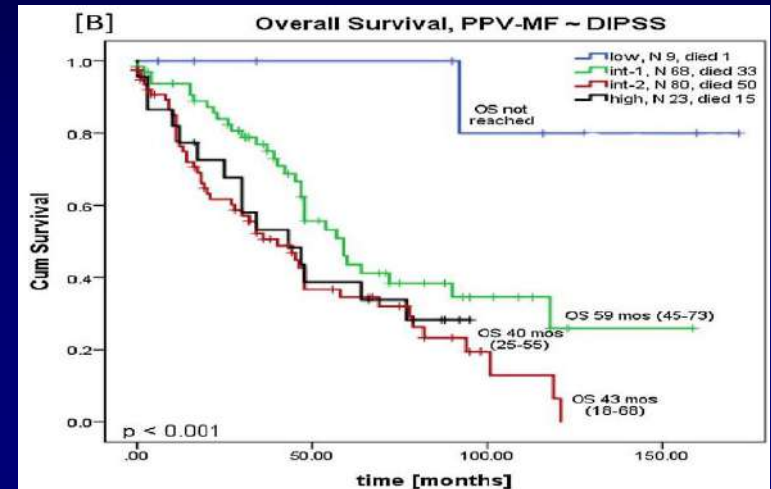
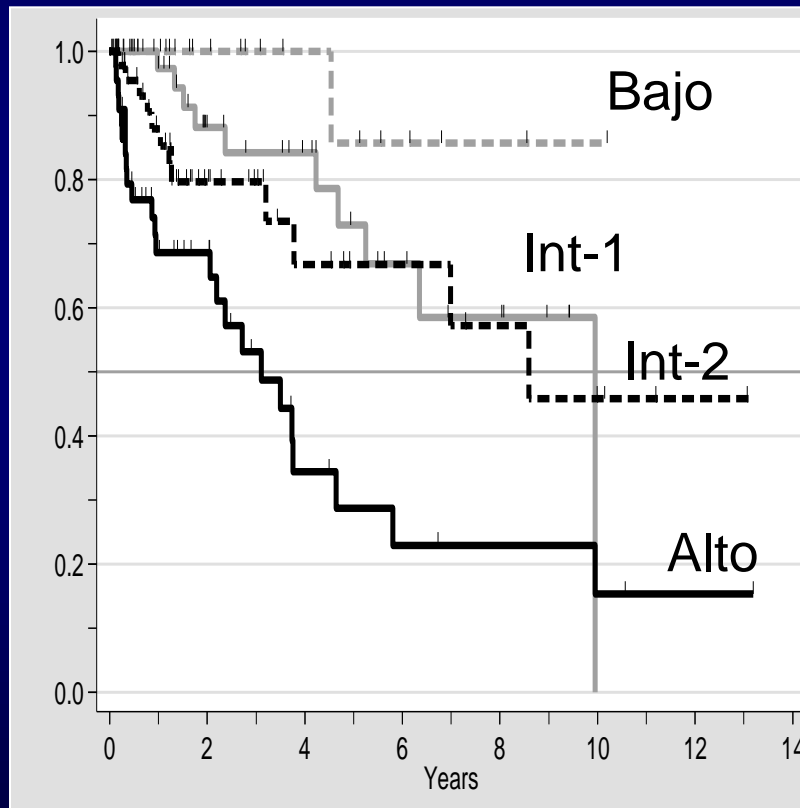
Supervivencia según tipo de mielofibrosis

MFP= 641 / MFS= 359 (PTE: 216 / PPV: 143)



Los índices pronósticos de la MFP no discriminan grupos con distinto riesgo en la MFS

IPSS



Factores de riesgo para la supervivencia en la mielofibrosis secundaria

Variable pronóstica	Registro Español ¹ (N=176)	Mayo Clinic ² (N=125)	MD Anderson ³ (N= 344)	MYSEC-PM Cohort ⁴ (N=685)	AGIMM Group ⁵ (N=359)
Edad > 65 años	SI	SI	SI*	SI	-
Sint. constitucional	NO	NO	SI*	SI	-
Hb < 10 g/dL	SI	SI	SI	SI	-
WBC > 25 x 10 ⁹ /L	NO	NO	NO	NO	-
Blastos SP ≥ 1%	SI	SI	SI**	SI	-
Plaq < 100 x 10 ⁹ /L	SI	SI	SI**	SI	-
Dep. transfusional	-	SI	-	-	-
Mut. driver ≠ CALR	-	-	SI	SI	-
Mut. alto riesgo	-	-	-	-	NO*
Citog. adversa	-	SI	NO	SI	-

*Solo en MF-PPV; **Solo en MF-PTE; ***Solo SRSF2 en MF-PTE

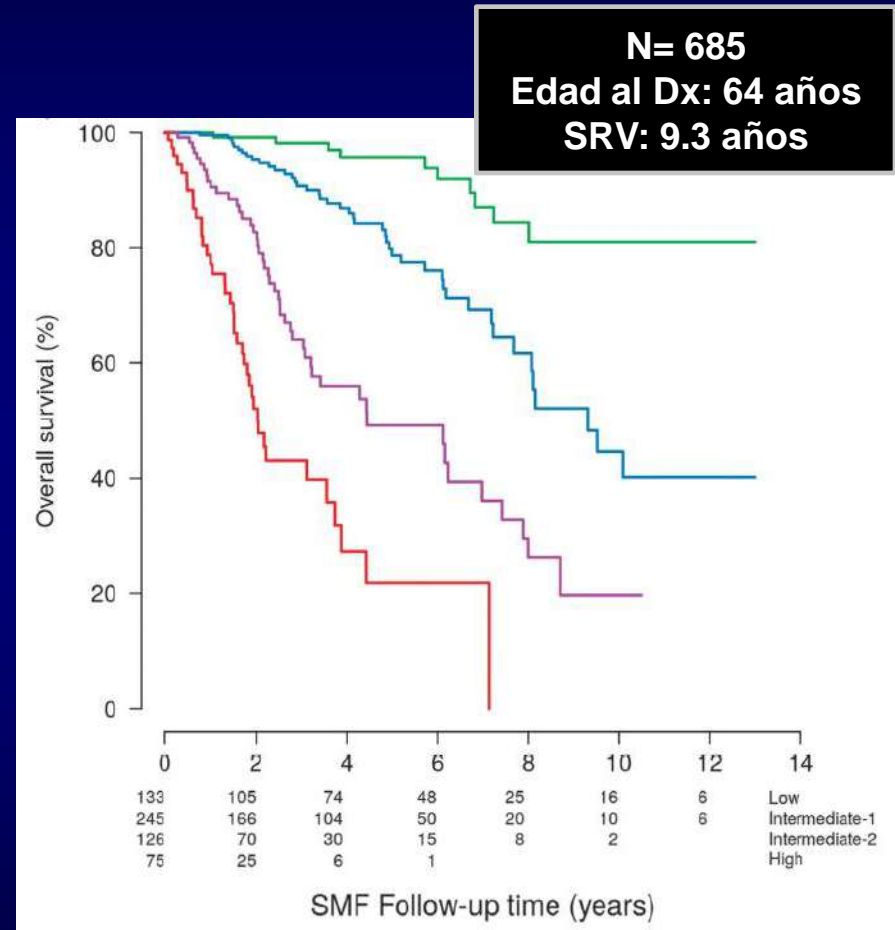
¹ Hernández-Boluda JC, *Haematologica* 2014; ² Tefferi A, *Leukemia* 2017; ³ Masarova L, *Leuk Res* 2017;

⁴ Passamonti F, *Leukemia* 2017; ⁵ Rotunno G, *AJH* 2016

Indice pronóstico para la MF post-TE/PV: MYSEC-PM

Factor de riesgo	Puntos
Sínt. constitucionales	1
Plaquetas < 150 x 10 ⁹ /L	1
Hb < 11 g/dL	2
Blastos SP ≥ 3%	2
CALR-negativa	2
Edad	0.15/año

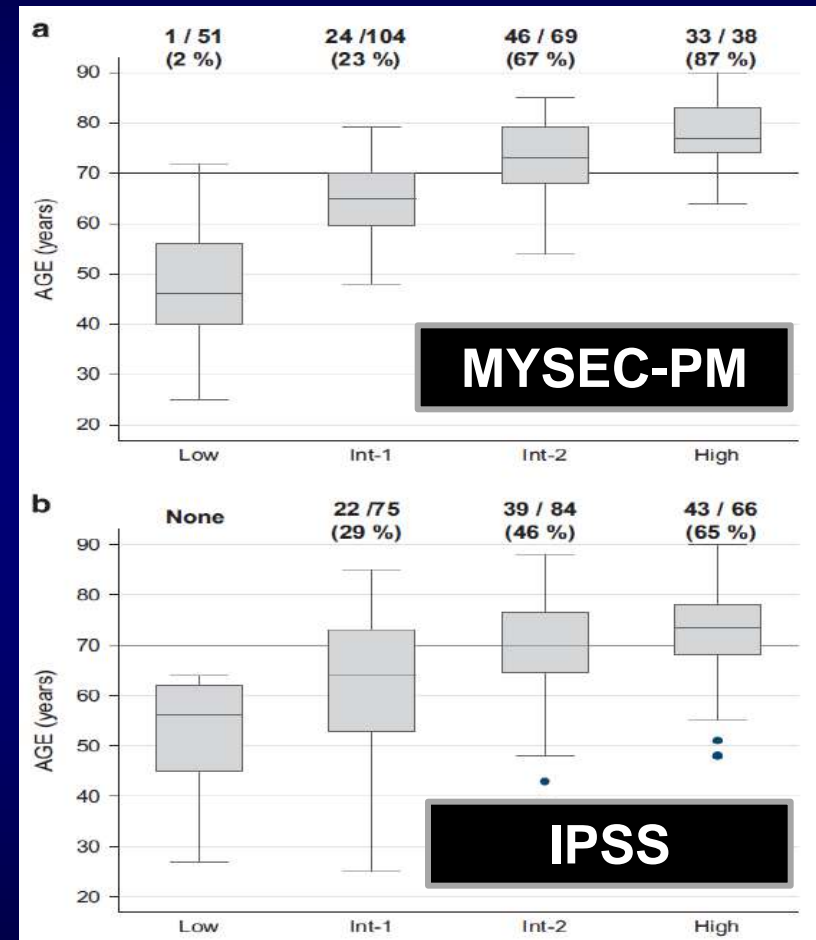
Grupo riesgo	Casos (%)	Mediana SRV (años)
Bajo	23	NA
Int-1	42	9.3
Int-2	22	4.4
Alto	13	2



Evaluación del MYSEC-PM en 262 pacientes con MF secundaria

Edad al Dx: 68 años
Mediana SRV: 7 años

Risk category	No. of patients (% of total)	Median survival, year (95% CI)	Hazard ratio ^a (95% CI)	P
<i>IPSS</i>				
Low	37 (14)	NR	5 (1.2–21.4)	0.008
Intermediate-1	75 (29)	10.6	2.2 (1.2–3.9)	0.005
Intermediate-2	84 (32)	4.9	1.4 (0.9–2.3)	0.12
High	66 (25)	3.1		
<i>MYSEC-PM</i>				
Low	51 (19)	NR	5.9 (1.8–19.4)	0.0002
Intermediate-1	104 (40)	9.3	2.4 (1.5–4.1)	0.0007
Intermediate-2	69 (26)	3.4	2.3 (1.3–3.95)	0.003
High	38 (15)	1.7		



Distribución de los pacientes con MFS de acuerdo al IPSS y al MYSEC-PM

52% de los pacientes son reclasificados

IPSS Bajo/Int-1 → MYSEC-PM Int-2/Alto: **14%**
IPSS Int-2/Alto → MYSEC-PM Bajo/Int-1: **40%**

Pacientes \leq 70 al Dx MF (n=158)

IPSS → riesgo Int-2/Alto: **43%**
MYSEC-PM → riesgo Int-2/Alto: **18%**

Caso clínico (1)

- **MFP JAK2+** Dx Mayo 2017

Al diagnóstico:

- Edad 59 años / No sínt. constitucionales / Esplenomegalia 4 cm
- Hb/plq N / leucocitos $43 \times 10^9/L$ (2% blastos)
- Fibrosis medular grado 2 (OMS)
- Cariotipo: 46,XY,t(7;13)(q35;q12)[20] / Deleción *ASXL1*
- Donantes haploidénticos

	IPSS	DIPSS+	MIPSS70	MIPSS70+	MIPSS70+ v2.0	GIPSS
Grupo riesgo	Int-2	Int-2	Alto	Muy alto	Muy alto	Alto
SRV mediana (años)	4 *	2.9 *	2.3	1.7	1.8	2

*Alrededor de 6.5 años en pacientes con MF ≤ 70 años del Registro Español

Caso clínico (2)

- **MF post-TE CALR+** Dx Feb 2014

Actualmente:

- Edad 61 años / No sínt. constitucionales / Esplenomegalia 10 cm
- Anemia (req. transfusional) / leucocitos N (1% blastos) / Plq 60 x 10⁹/L
- Fibrosis medular grado 2 (OMS)
- Cariotipo N / No alt. moleculares de riesgo
- Donante no familiar histocompatible

	MYSEC-PM	DIPSS	DIPSS+	MIPSS70
Grupo riesgo	Int-1	Int-2	Alto	Interm
SRV mediana (años)	9.3	4	1.3	7.1

Conclusiones

- La mielofibrosis es una enfermedad invalidante con un curso clínico muy heterogéneo. Por ello, es necesario disponer de herramientas pronósticas precisas para poder individualizar el tratamiento.
 - Disponemos de modelos pronósticos basados en factores clínicos y biológicos que permiten estimar el riesgo de leucemia y la supervivencia de los pacientes con tratamiento convencional. Asimismo, se han descrito una serie de factores clínicos que se asocian a los resultados del trasplante.
 - La evaluación periódica de esta información es imprescindible para la selección de candidatos al trasplante, así como para decidir el momento más adecuado para llevarlo a cabo.
-