

ICO-ICS

PRAXI

per al tractament de la mielofibrosi

V1 Abril 2020

TÍTOL

ICO-ICSPraxi per al tractament de la mielofibrosi

JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS

En l'actualitat s'estan produint canvis importants en el món del tractament oncològic amb la introducció de nous fàrmacs i noves dianes terapèutiques, de manera que hem d'assegurar la millor utilització dels recursos disponibles sobre la base de la màxima evidència possible. El gran repte actual és l'avaluació d'aquestes noves estratègies terapèutiques i tecnològiques amb criteris d'eficiència i amb un esforç continuat d'avaluació dels resultats.

En aquest escenari, és clau aconseguir un lideratge clínic potent mitjançant un model basat en el consens professional i la capacitat de col·laboració entre diferents centres. Les guies de pràctica clínica (GPC) són un instrument fonamental per oferir una atenció basada en l'evidència i que ens ajudi a mantenir l'equitat terapèutica entre els pacients. Per tant, el desenvolupament, la implantació i l'avaluació de resultats de les GPC es consideren eines idònies per a la pràctica de l'atenció basada en l'evidència. A més, les GPC constitueixen un element fonamental per a una discussió terapèutica amb el pacient que permeti arribar a una presa de decisions compartida. En el nostre àmbit les denominarem ICO-ICSPraxi.

Objectius:

- Desenvolupar, difondre, implementar i avaluar resultats de la ICO-ICSPraxi de la mielofibrosi.
- Disminuir la variabilitat terapèutica entre els pacients tractats en els diferents centres d'aquesta institució.
- Implementar els resultats de la terapèutica en els pacients amb mielofibrosi tractats d'acord amb les recomanacions d'aquesta guia.

DESCRIPCIÓ DE L'ENTITAT CLÍNICA OBJECTE DE LA GPC

Les neoplàsies mieloproliferatives (NMP) constitueixen una de les diferents categories de les neoplàsies mieloides dins de la classificació de les neoplàsies hematològiques establerta per l'Organització Mundial de la Salut (OMS). La classificació de 2017 de l'OMS inclou en les NMP la leucèmia mieloide crònica (LMC), associada a la reordenació BCR-ABL1, la policitemia vera (PV), la trombocitemia essencial (TE), la mielofibrosi primària (MFP), amb les fases prefibròtica i de fibrosi establerta, la mielofibrosi prefibròtica i altres entitats menys freqüents com la leucèmia neutrofílica crònica (LNC), la leucèmia eosinofílica crònica (LEC) i les neoplàsies mieloproliferatives inclassificables.

L'MFP es caracteritza per una proliferació de cèl·lules d'estirp mieloide, megacariòcits amb trets de displàsia, fibrosi de la medul·la òssia, hematopoesi extramedul·lar i leucoeritroblastosi en sang perifèrica. Té una incidència de 5-7 casos per cada 10⁶ habitants/any amb una edat mitjana de 65 anys en el moment del diagnòstic. La malaltia es pot presentar en dos estadis evolutius: una fase prefibròtica caracteritzada per hipercel·lularitat i escassa fibrosi, i una fase en la qual predomina la fibrosi reticulínica i/o col·làgena, que es pot acompanyar d'osteoesclerosi. Hi ha una forma de mielofibrosi secundària (MFS) a policitemia vera o trombocitemia essencial.

En aquesta guia ens centrarem en els criteris diagnòstics, les proves inicials i de seguiment, la clínica, el diagnòstic diferencial, el pronòstic i el tractament de l'MF.

EQUIP DE DESENVOLUPAMENT DE LA GUIA

Dra. Esther Alonso Sanz. Laboratori d'Hematologia. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Barcelona.

Dra. Carme Auñón Sanz. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Girona.

Dr. Josep Castellví Vives. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Dra. Concepción Boqué Genovard. Servei d'Hematologia. ICO-l'Hospitalet. Barcelona.

Dra. Fina Climent Esteller. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Barcelona.

Dra. Anna Farriols Danés. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Dra. María Laura Fox. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Dr. Armando Luaña Galán. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Dra. Isabel Granada Font. Unitat de Citogenètica. Laboratori d'Hematologia. ICO-Badalona. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras. Barcelona.

Dra. Maria López Brunsó. Servei de Farmàcia. ICO-Girona.

Dra. Carme Muñoz Sánchez. Servei de Farmàcia. ICO-l'Hospitalet. Barcelona.

Dr. Xavier Ortín Font. Servei d'Hematologia. ICO-Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre. Tarragona.

Dra. Judith Rius Perera. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Dr. Miguel Sagüés Serrano. Servei d'Hematologia. ICO-Girona.

Dra. Sílvia Saumell Tutusaus. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Dra. Montserrat Teixidó Amorós. Facultativa especialista en hematologia. Unitat de Citologia. Laboratori ICS Lleida. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Dr. Rolando Vallansot. Servei d'Hematologia. ICO-Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre. Tarragona.

Dra. María Vuelta. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Tarragona.

Dra. Blanca Xicoy Cirici. Servei d'Hematologia Clínica. ICO-Badalona. Barcelona.

Dra. Lourdes Zamora Plana. Unitat de Biologia Molecular. Laboratori d'Hematologia. ICO-Badalona. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras. Barcelona.

Coordinació: Consuelo Jordán de Luna. Servei de Farmàcia. ICO-l'Hospitalet. Barcelona.

Col·laboradors

Dra. Teresa Giménez Pérez. Laboratori de Citologia i Citometria de Flux. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Tarragona. Dra. Elisa Orna Montero. Unitat de Citologia. Laboratori d'Hematologia. Servei d'Hematologia. ICO-Badalona. Dra. Esperanza Tuset Andújar. Servei d'Hematologia. ICO-Girona.

Serveis de diagnòstic per la imatge. Membres: Dra. Elda Balliu Collgròs. Servei de Radiodiagnòstic. IDI Girona. Dra. Teresa Canela Coll. Servei de Medicina Nuclear. IDI Centre Lleida. Hospital Arnau de Vilanova de Lleida. Dra. Montserrat Cortés Romera. Servei de Medicina Nuclear. IDI Metro Sud. Dr. Javier Hernández Gañán. Servei de Radiodiagnòstic. IDI Metro Sud. Dr. Sergio Lafuente Carrasco. Servei de Medicina Nuclear. IDI Metro Nord. Dra. Glòria Moragas Freixa. Cap de servei. Servei de Medicina Nuclear. IDI Metro Nord. Dra. Montserrat Negre Busó. Unitat de Medicina Nuclear. IDI Girona. Dr. Marc Simó Perdigó. Medicina Nuclear. IDI Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Grup d'atenció farmacèutica de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica. Membres: Hospital Municipal de Badalona (Dra. Muro, Dra. Pascual), Hospital de Blanes-Calella (Dra. Parada, Dr. Albertí, Dra. Antón, Dr. Hernández), Hospital Esperit Sant (Dra. Torre, Dr. Fernández, Dr. Albiol), Hospital de Figueres (Dr. Quiñones, Dra. Gol), Hospital del Garraf (Dr. Asensio, Dra. Castany, Dra. Calafell), Hospital d'Igualada (Dr. Capdevila, Dr. Serrais), Institut d'Assistència Sanitària (Dra. Malla), Hospital de Mataró (Dra. Guerra, Dra. Lianes, Dra. Plensa), Hospital de Palamós (Dra. Camós, Dra. Magaña), Pius Hospital de Valls (Dra. Vidal), Hospital de Vilafranca (Dra. Cardells, Dra. Arranz), ICO-l'Hospitalet (Dra. Quer, Dra. Galán, Dra. Clapés), ICO-Moisès Broggi (Dr. Losa, Dra. Gràcia), ICO-Girona (Dra. López, Dr. Gallardo, Dr. Rubió), ICO-Badalona (Dr. López, Dra. Balaña, Dr. Ribera), ICO-Tarragona (Dra. Vuelta, Dr. Sarrà), ICO-Tortosa (Dra. Julián), ICO Corporatiu (Dra. Clopés, Dra. Fontanals, Dra. Jordán, Dr. Soler), Pla director d'oncologia (Dr. Espinàs), Servei Català de la Salut (Dra. Campanera, Dra. Casas, Dr. Llop, Dr. Ortín, Dra. Palacios, Dr. Peláez, Dra. Prat, Dra. Rey, Dra. Roig), Dr. Josep Maria Borràs Andrés (Pla director d'oncologia).

Revisors externs

Dr. Juan Carlos Hernández-Boluda. Servei d'Hematologia. Hospital Clínic Universitari de València. València.

Dra. Silvana Saavedra. Servei d'Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Responsables de l'àrea d'evidència

Dra. Ana Clopés Estela. Adjunta a la Direcció General. Institut Català d'Oncologia.

Dr. Josep Ramon Germà. Director d'Estratègia Clínica. Institut Català d'Oncologia.

Dr. Josep Tabernero. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Responsable de Direcció

Dra. Candela Calle Rodríguez. Direcció General. Institut Català d'Oncologia.

CONFLICTE D'INTERÈS

Els autors han fet una declaració de conflicte d'interès.

No hi ha hagut finançament extern i els finançadors de l'ICO-ICS no han influït en les recomanacions emeses en aquesta guia.

REVISIÓ DE LA LITERATURA: FONTS CONSULTADES

Fons per localitzar altres GPC

National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
Guíasalud	http://www.guiasalud.se/hombre.asp
Guidelines International Network (GIN)	http://www.g-y-n.net/
GPC del NICE	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	http://www.sign.ac.uk/
Tripdatabase	http://www.tripdatabase.com/index.html
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	http://www.nccn.org/
EUROPEAN LEUKEMIA NET	https://www.leukemia-net.org/content/home/index_eng.html
Cancer Care Ontario	http://www.cancercare.on.ca/index_practiceGuidelines.htm
ASCO	http://www.asco.org/guidelines
Agency for Health Research and Quality (AHQR)	http://www.ahrq.gov/

Bases de dades

Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>

Medline

Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

METODOLOGIA DE REVISIÓ SISTEMÀTICA DE L'EVIDÈNCIA CIENTÍFICA I GRADACIÓ DE L'EVIDÈNCIA

En general, preferim descriure els fonaments de les recomanacions en dues escales, una que descriu el nivell d'evidència i una altra sobre el grau de la recomanació.

Nivells d'evidència segons ESMO¹

Nivell	Tipus d'evidència
I	Evidència de, com a mínim, un assaig clínic de qualitat metodològica aleatoritzat, controlat, de baix potencial de biaix o de metanàlisis d'assaigs clínics ben dissenyats sense heterogeneïtat.
II	Assaigs clínics aleatoritzats petits o grans, però de poca qualitat metodològica (potencialment esbiaixats) o metanàlisis d'aquest tipus d'assaigs o d'assaigs amb heterogeneïtat.
III	Estudis prospectius de cohorts.
IV	Estudis retrospectius de cohorts o estudis de casos control.
V	Estudis sense grup de control, informes de casos i opinions d'experts

Graus de recomanació segons ESMO

Grau	Origen de l'evidència
A	Nivell d'evidència alt per eficàcia amb un benefici clínic substancial. Altament recomanable.
B	Nivell d'evidència alt o moderat per eficàcia, però amb un benefici clínic limitat, generalment recomanat.
C	Evidència moderada respecte a baixa eficàcia o resultat final advers, generalment no es recomana.
D	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per falta d'eficàcia o resultat final advers. No s'ha de recomanar mai.
E	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per falta d'eficàcia o resultat final advers. No s'ha de recomanar mai.

ÍNDEX

1. CRITERIS DIAGNÒSTICS	7
2. PROVES INICIALS I SEGUIMENT	8
3. CLÍNICA I DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL	14
4. PRONÒSTIC	15
5. TRACTAMENT	20
a. Tractament de l'anèmia	20
i. Agents estimulants de l'eritropoesi	21
ii. Tractament anabolitzant	21
iii. Agents immunomoduladors	21
iv. Tractament amb glucocorticoides	22
v. Quelació	22
b. Tractament de les manifestacions proliferatives	28
i. Fàrmacs citoreductors clàssics	28
ii. Inhibició de la via JAK/STAT: ruxolitinib	28
iii. Esplenectomia	31
iv. Tractament amb radioteràpia	32
c. Trasplantament de progenitors hematopoètics TPH al·logènica	35
i. Indicacions	35
ii. Esplenectomia/radioteràpia pre-TPH al·logènica	36
iii. Inhibidors de JAK pre-TPH al·logènica	37
iv. Característiques del trasplantament. Condicionament	38
v. Recaiguda	41
6. MIELOFIBROSI SECUNDÀRIA (MFS): ASPECTES ESENCIALS	52
Annex 1. Seguiments	55
Annex 2. Esquemes de tractament i recomanacions específiques	55
Annex 3. Escales recomanades per avaluació de comorbiditats en el pacient amb mielofibrosi	58
Annex 4. Escales oncogeriàtriques en el pacient amb mielofibrosi	59
Annex 5. Taula GEMFIN de diagnòstic diferencial de les neoplàsies mieloproliferatives	60
cromosoma Filadèlfia negatives	
Bibliografia	62

1. CRITERIS DIAGNÒSTICS

Els criteris diagnòstics establerts per l'OMS en l'última revisió del any 2017 es resumeixen a la taula següent.²

Taula 1. Criteris diagnòstics de l'MFP segons la classificació de l'OMS de 2017²

MFP	
Pre-MFP (Es requereixen els tres criteris majors i com a mínim un criteri menor.)	MFP en fase fibròtica^{VI} (Es requereixen els tres criteris majors i com a mínim un criteri menor.)
Criteris majors	Criteris majors
Proliferació megacariocítica i atípia, ^I sense fibrosi reticulínica superior a grau 1, ^{II} acompanyada d'hipercel·lularitat de la medul·la òssia ajustada segons l'edat, proliferació de la sèrie granulopoètica i, sovint, sèrie eritropoètica disminuïda.	Proliferació de megacariòcits i atípia ^I acompanyada de fibrosi reticulínica i/o col·làgena (grau 2 o 3).
No es compleixen els criteris de l'OMS per a LMC BCR-ABL1+, PV, TE, SMD o una altra neoplàsia mieloide.	No es compleixen els criteris de l'OMS per a LMC BCR-ABL1+, PV, TE, SMD o una altra neoplàsia mieloide.
Presència de la mutació JAK2, CALR o MPL o, en absència d'aquestes mutacions, presència d'un altre marcador clonal ^{III} o absència de fibrosi reticulínica reactiva de la medul·la òssia. ^{IV}	Presència de la mutació JAK2, CALR o MPL o, en absència d'aquestes mutacions, presència d'un altre marcador clonal ^{III} o absència d'evidència de fibrosi reactiva. ^{VII}
Criteris menors	Criteris menors
Presència d'un o més dels criteris següents: ^V - Anèmia no atribuïda a una altra malaltia - Leucocitosi $\geq 11 \times 10^9/L$ - Esplenomegàlia palpable - LDH elevada ^{VI}	Presència d'un o més dels criteris següents: ^V - Anèmia no atribuïda a una altra malaltia - Leucocitosi $\geq 11 \times 10^9/L$ - Esplenomegàlia palpable - LDH elevada ^{VI} - Leucoeritroblastosi

OMS: Organització Mundial de la Salut; MFP: mielofibrosi primària; LMC: leucèmia mieloide crònica; PV: policitemia vera; TE: trombocitèmia essencial; SMD: síndrome mielodisplàstica.

- I** Megacariòcits de grandària petita-gran amb una relació nucli/citoplasma aberrant, nuclis hipercromàtics i núcli irregular amb agrupació densa.
- II** En presència de fibrosi reticulínica grau 1, els canvis en els megacariòcits han d'anar acompanyats d'un augment de cel·lularitat de la medul·la òssia, hiperplàsia granulopoètica i, sovint, disminució de l'eritropoesi (és a dir, pre-MFP).
- III** En absència de qualsevol de les tres principals mutacions *driver* (JAK2, CALR, MPL), la cerca de mutacions acompanyants en els gens més freqüentment afectats (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2, SRSF2, SF3B1) és útil per determinar la naturalesa clonal de la malaltia.
- IV** Fibrosi reticulínica menor (grau 1) secundària a infecció, una alteració autoimmunitària o una altra afecció inflammatòria crònica.
- V** Confirmada en dues determinacions consecutives.
- VI** Per sobre del límit superior del valor de referència institucional.
- VII** Fibrosi de la medul·la òssia secundària a infecció, una alteració autoimmunitària o una altra afecció inflammatòria crònica.

2. PROVES INICIALS I SEGUIMENT

a. Proves inicials

i. Obligatòries

Anamnesi i exploració física

Antecedents familiars i patològics, hàbits tòxics, medicació habitual.

Síntomatologia.

L'exploració física ha de descartar específicament esplenomegàlia i/o hepatomegàlia palpables, presents en el 80% i 40-70% dels pacients, respectivament.

Analítica general

Hemograma

Presència d'anèmia normocítica inferior a 10 g/dl i 8 g/dl en el 50% i el 20% dels casos, respectivament. La xifra de plaquetes i leucòcits pot ser molt variable d'un pacient a l'altre. La leucocitosi intensa ($>25 \times 10^9/L$) s'observa en un 10% dels pacients, la leucopènia en un 8% i la trombocitopènia en un 26%. Els reticulòcits poden estar augmentats i tendeixen a disminuir des del diagnòstic a causa del caràcter arregeneratiu d'aquesta fase de la malaltia.

Frotis de sang perifèrica

Tot i que el frotis de sang perifèrica pot ser normal, la morfologia de la sang perifèrica és molt útil per a un correcte recompte diferencial dels leucòcits i constatar un quadre leucoeritroblàstic (presència d'elements immadurs de la sèrie granulopoètica i eritroblasts circulants) que pot aparèixer fins en un 75% dels casos. A més a més, la sèrie vermella mostra com a troballes característiques: anisopoiquilocitosi, eritroblasts circulants, grau variable de policromàsia i dacriòcits (aquesta última troballa és de gran ajuda per al diagnòstic de l'MF).³ El percentatge de blasts en sang perifèrica és habitualment inferior al 5%.

Proves bàsiques de coagulació

Habitualment són normals. Permeten detectar dèficits associats a factors de la coagulació. En presència de trombocitosi extrema hi pot haver un dèficit de factor Von Willebrand i hi pot haver paràmetres compatibles amb coagulació intravascular disseminada crònica, però aquestes alteracions rares vegades donen lloc a clínica hemorràgica.

Bioquímica sèrica

Funció renal, funció hepàtica (aspartatoaminotransferasa, alaninoaminotransferasa, gamma GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina), lactat-deshidrogenasa, patró fèrric (ferritina, transferrina, índex de saturació de la transferrina, siderèmia), haptoglobina, cobalamina i àcid fòlic, prova d'antiglobulina directa.

Estudi molecular

S'ha de descartar en primer lloc el reordenament BCR-ABL1 i fer tot seguit l'estudi de les mutacions *drivers* (JAK2 V617F, CALR, MPL), per ordre de freqüència, presents en aproximadament el 90% dels casos. Els

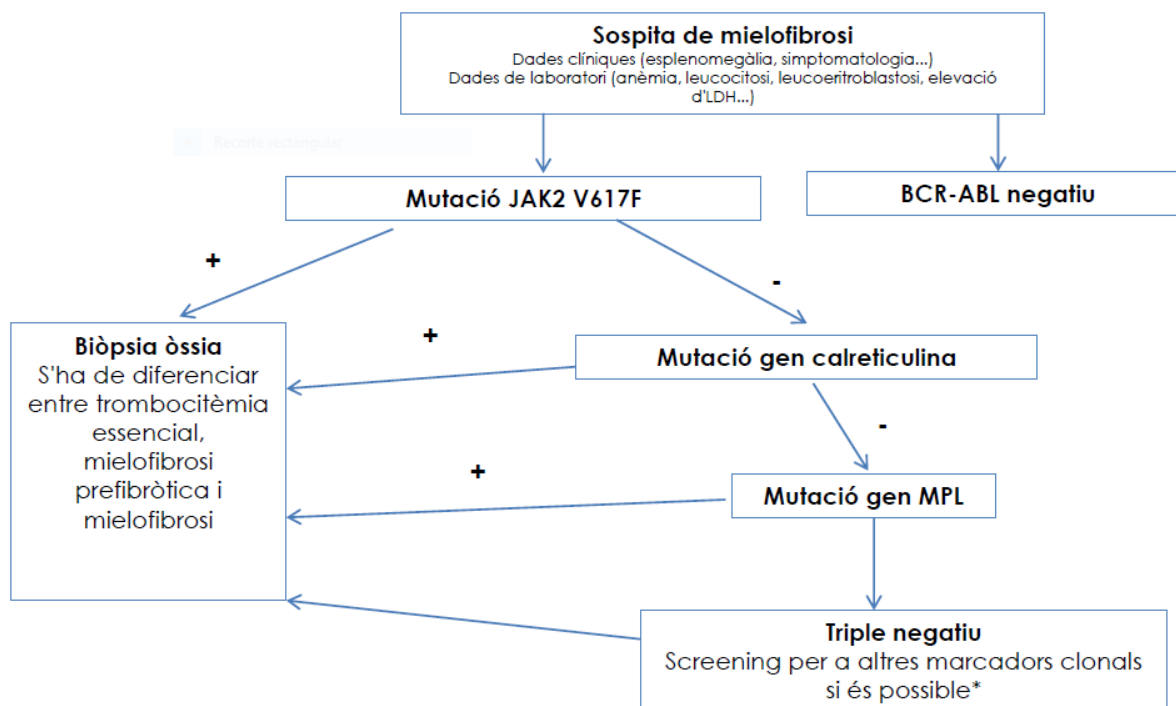
estudis moleculars es practiquen en sang perifèrica, tot i que opcionalment es podrien practicar en medul·la òssia:

- Estudi de la mutació puntual V617F de l'exó 14 del gen JAK2 (positiva en el 43%-63% dels pacients).
- Estudi de mutacions de l'exó 9 del gen de la calreticulina (CALR) (positives en el 25%-35% dels pacients). S'ha de fer en absència de mutació JAK2 V617F.
- Estudi de mutacions en l'exó 10 del gen codificador del receptor de la trombopoetina (MPL) (positiu en el 5%-10% dels casos). S'ha de fer en absència de la mutació JAK2 V617F i de CALR.⁴

Aquestes tres mutacions *drivers* formen part dels criteris majors del diagnòstic d'MF i s'associen a determinats fenotips: les MFP JAK2 V617F acostumen a presentar-se en pacients d'edat més avançada i mostren nivells més elevats d'hemoglobina i leucòcits i un nombre més baix de plaquetes. Els pacients amb MFP i mutació a CALR suelen ser més joves i presenten nivells més alts de plaquetes i menys freqüència d'anèmia i leucocitosi. D'altra banda, el risc cardiovascular és significativament més alt en els pacients JAK2 V617F o MPL mutats que en els pacients CALR mutats o triple negatius.

Fora de la pràctica clínica i en absència de les mutacions *drivers* (JAK2 V617F, CALR i MPL), però en presència d'altres dades clíniques o biològiques suggestives d'MF es recomana la cerca d'altres marcadors de clonalitat atès que més del 80% dels pacients amb MFP presenten mutacions en algun gen mioide.

Figura 1. Proposta d'algorisme molecular



*Estudi de panel de gens mieloides amb tècniques de seqüenciació de nova generació (per exemple).

Mielograma, biòpsia i estudi citogenètic de medul·la òssia

Aspirat medul·lar

Sol presentar dificultats i de vegades no s'obté material ("aspirat sec").

Quan és possible obtenir material, **aquest no és mai diagnòstic** i s'observa la presència d'una hiperplàsia de les sèries granulopoètica i megacariocítica, amb trets displàstics característics com micro-macro megacariòcits i hipersegmentació dels neutròfils.

Biòpsia de medul·la òssia

La biòpsia de medul·la òssia és essencial per al diagnòstic de l'MF perquè permet valorar:

- La cel·lularitat.
- La proliferació granulocitària i el grau de maduració.
- La proliferació megacariocítica amb atípies.
- La presència i el grau de fibrosi (habitualment reticulínica i col·làgena en estadis molt avançats).

Per fer un correcte diagnòstic histològic es recomana seguir el consens d'experts de les societats científiques **SEAP/SEHH** (Societat Espanyola d'Anatomia Patològica/Societat Espanyola d'Hematologia i Hemoteràpia)³ en el qual s'especifiquen les dades clíniques i de laboratori requerides per a l'informe histopatològic.

Informe histopatològic. Medul·la òssia: biòpsia

Descripció macroscòpica:

- Tipus de fixació
- Tipus de calcificació
- Nombre de cilindres
- Longitud dels cilindres (cm)

Descripció microscòpica:

- Qualitat de la mostra. Nombre d'espais intertrabeculars avaluables.
- Valoració de la cel·lularitat hematopoètica global en relació amb l'edat del pacient.
- Descripció de la cel·lularitat de cada línia cel·lular:
 - Topografia (localització, agregats sí/no, laxos/densos) i morfologia dels megacariòcits.
 - Quantitat i localització de la cel·lularitat granulopoètica.
 - Quantitat i localització de la cel·lularitat eritropoètica.
- Presència d'hematopoesi intrasinusoidal.
- Valoració de la fibrosi:
 - Tinció de reticulina (control intern de la tinció).
 - Gradació del dipòsit de reticulina segons l'escala EUMNET/OMS. Presència de fibres de col·lagen (tricròmic de Masson).
 - Presència o absència d'osteoesclerosi i descripció de la quantitat i morfologia de les trabècules òssies.
 - Presència de dilatació sinusoidal.
 - Proliferació vascular (tinció immunohistoquímica per a CD34/factor VIII).
 - Presència de blasts (tinció immunohistoquímica per a CD34 i CD117).

Tots els informes han de contenir un epígraf amb el diagnòstic histopatològic final elaborat pel patòleg d'acord amb la denominació de les NMP recollides a la classificació de l'OMS i que inclogui el grau de fibrosi segons l'escala EUMNET/OMS:

A) Diagnòstic histopatològic:

- NMP tipus MFP en fase fibròtica.
- NMP tipus MFP en fase prefibròtica.
- NMP tipus TE.
- NMP tipus PV.
- NMP tipus LMC BCR-ABL 1 positiva.
- NMP inclassificable.
- Neoplàsia mielodisplàstica/mieloproliferativa (SMD/NMP) tipus leucèmia mielomonocítica crònica (LMMC).
- SMD/NMP tipus LMC atípica (BCR-ABL1 negativa).
- SMD/NMP inclassificable (inclou l'SMD/NMP amb sideroblasts en anell i trombocitosi).
- Canvis compatibles amb SMD (se n'ha d'especificar el subtipus segons OMS 2017).
- Neoplàsies mieloides/limfoides amb eosinofília i reordenaments PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1/JAK2.
- Leucèmia mieloide aguda i neoplàsies mieloides relacionades amb el tractament (OMS 2017).

B) Grau de fibrosi (segons EUMNET/WHO): MF-0 a MF-3.

Taula 2. Escala EUMET/OMS de valoració de l'MF⁵

MF0	Fibrosi reticulínica lineal dispersa, sense interseccions
MF1	Trama de reticulina poc densa, amb moltes interseccions
MF2	Augment difús i dens de la trama reticulínica amb abundants interseccions i focus de col·lagen ocasionals
MF3	Augment difús i dens de reticulina amb abundants interseccions; presència de fibres denses de col·lagen, sovint amb osteoesclerosi marcada

Només s'han de valorar les àrees amb hematopoesi.

EUMNET: European Network for Myelofibrosis Consensus on Definition of Disease Improvement and Biological Impact of New Therapies;
OMS: Organització Mundial de la Salut.

En el moment d'elaborar el diagnòstic, **el patòleg ha de prestar especial atenció** al diagnòstic diferencial amb altres NMP amb característiques que poden portar a confusió i que també es poden associar a MF, entre les quals cal destacar la PV i la TE de llarga evolució, com també prestar especial atenció a distingir els casos d'MFP en fase prefibròtica de la TE i de la PV, ja que totes dues es poden associar a fibrosi lleu (MF1).⁶

Estudi citogenètic en medul·la òssia

Aproximadament el 45% dels pacients amb MFP presenten un cariotip alterat en el moment del diagnòstic. El 70% dels casos presenten una alteració única i el 14% presenten un cariotip complex (tres o més alteracions),

menys de la meitat de les quals (6%) presenten un cariotip monosòmic (dues monosomies o una monosomia més una alteració estructural).

Les alteracions citogenètiques més freqüents són, per ordre d'incidència, delecions de 20q (23%) i de 13q (18%), trisomia dels cromosomes 8 i 9 (11% i 10%, respectivament), 1q+ (10%) i pèrdua del cromosoma Y. Les alteracions que es presenten amb menys freqüència, però que tenen rellevància pronòstica són: alteracions del cromosoma 7 (-7/7q-), delecions de 5q, 12p i 11q, trisomia del cromosoma 21, isocromosoma 17p, inversió de 3q i trisomia parcial d'1q.⁷⁻⁹ Algunes d'aquestes alteracions s'han correlacionat amb característiques fenotípiques: en pacients d'edat avançada són freqüents el 20q-, +9 i +8, un nivell d'hemoglobina baix s'associa amb 20q- i +8, la leucocitosi s'associa amb +9 i 13q-, la trombocitosi amb 13q- i les mutacions a ASXL1 amb +9 i 20q-.⁸

Un cariotip anòmal associat a la presència d'una mutació *driver* es presenta en el 43% dels casos amb mutació JAK2 V617F, en el 42% dels casos amb mutació a CALR, en el 33% dels casos amb MPL mutat i en el 34% dels casos triple negatius. Les delecions de 13q s'associen amb mutacions a CALR i la +9 amb la mutació JAK2 V617F.

La freqüència de mutacionals no *drivers* (ASXL1, EZH2, IDH1, IDH2, SRSF2, U2AF1 i SF3B1) és més alta en pacients amb cariotip normal; les més freqüents són ASXL1 i U2AF1. Les delecions de 20q s'associen amb mutacions a SRSF2.⁷

Valoració de la situació basal i comorbiditats

En el moment del diagnòstic s'hauria d'avaluar la situació basal del pacient i identificar la presència de comorbiditats abans de decidir el tractament, atès que tenen influència en el pronòstic (mortalitat no relacionada amb la malaltia).

L'aplicació d'escalas de comorbiditat és especialment important en pacients amb MF de risc baix, atès que permet identificar un subgrup de pacients amb probabilitat de transformació molt baixa però, no obstant això, amb una esperança de vida més curta per la presència de comorbiditats. Aquest subgrup de pacients no es beneficia d'un tractament curatiu com el trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH) al·logènica, però sí que es podrien beneficiar de mesures que millorin aquestes comorbiditats.

Malgrat no disposar de punts de tall per categoritzar la càrrega de malaltia, probablement la *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) és actualment la millor eina per avaluar la comorbiditat en ancians amb criteris de tractament, atès que aquesta escala pot predir el risc d'hospitalització i l'adherència al tractament. A més a més permet identificar els pacients amb puntuació elevada segons aquest índex que requeriran uns seguiments més estrets i, de vegades, l'ajust de dosis del tractament.

En el link <https://eforms.moffitt.org/cirsgscore.aspx> es descriuen les variables i es pot calcular el CIRS de forma automàtica.¹⁰

L'avaluació geriàtrica sempre s'ha de fer en pacients d'edat superior a 80 anys i en els d'edat compresa entre 70 i 80 anys quan la puntuació de la prova de cribratge (escala G8 o VES-13) sigui patològica.

És altament recomanable així mateix l'avaluació dels símptomes amb l'escala de símptomes MPN-SAT TSS desenvolupada per a pacients amb NMP (Taula 3).

Taula 3. Escala MPN-SAT TSS¹¹

(Tots els símptomes s'avaluen a l'última setmana, excepte la fatiga que s'avalua a les últimes 24 h)												
Fatiga (últimes 24 hores)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Dolor abdominal (i molèsties)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Inactivitat (capacitat de moure's i caminar)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Sacietat precoç	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Sudoració nocturna	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pruïja	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Dolor ossi (dolor difús no articular/artritis)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Febre (absent)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(diària)
Pèrdua de pes	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Problemes de concentració	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

ii. Proves opcionals

Ecografia abdominal

Es tracta d'una exploració recomanable en el moment del diagnòstic a fi de disposar d'una grandària objectiva de la melsa i facilitar la comparació amb exploracions ulteriors de manera individualitzada.

Estudis moleculars

Si les tres mutacions *driver* (JAK2 V617F, CALR i MPL) son negatives però el pacient presenta trets clínics o medul·lars que suggereixen el diagnòstic d'MF, es recomana buscar altres marcadors de clonalitat mitjançant tècniques de seqüenciació massiva (NGS) atès que més del 80% dels pacients amb MFP presenten mutacions en un o més dels gens mieloides següents: ASXL1 (36%), SRSF2 (18%), U2AF1 (16%), IDH1/IDH2 (5-10%), EZH2 (5-10%) i SF3B1 (5-10%) (amb menys freqüència LNK, IKZF1 i NFE2), així com mutacions no canòniques d'MPL o JAK2 (fora de l'exó 10 i de l'exó 14, respectivament).¹²⁻¹⁴ Per contra, tot i que també s'han descrit en aquesta entitat, no hi ha consens sobre la utilitat de buscar marcadors clonals addicionals en els gens TET2 i DNMT3A perquè sovint s'han reportat en persones sanes d'edat avançada amb hematopoesi clonal de significat incert (CHIP).¹⁵

Citometria de flux

Quantificació de cèl·lules CD34+ en sang perifèrica (>10/μL és suggestiva d'MF).

b. Proves en el seguiment

1. Anamnesi i exploració física (és important la palpació de la melsa) en cada visita.
2. Anàlisi general, amb hemograma i bioquímica sèrica així com lactat-deshidrogenasa (LDH) i àcid úric.

3. Valoració de l'evolució dels símptomes amb l'escala MPN-SAT TSS sempre que es consideri indicat perquè es produeixin canvis importants en l'evolució.
4. Seguiment radiològic (ecografia) davant la sospita d'infarts esplènics, hipertensió portal o trombosi.
5. Estudi molecular i citogenètic en les situacions següents:
 - Sospita de transformació a leucèmia secundària (que inclogui estudi citogenètic i immunofenotípic).
 - Canvi d'actitud terapèutica i sospita de canvis rellevants.
 - Replantejament del diagnòstic a causa d'una evolució atípica o una resposta inadequada al tractament.

3. CLÍNICA I DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL

3.1 Clínica

La presentació clínica de l'MF és heterogènia i inicialment un 30% de pacients poden no presentar símptomes,¹⁶ encara que la major part presenten simptomatologia anèmica, esplenomegàlia i simptomatologia constitucional. Hi ha altres manifestacions que poden acompanyar la presentació clínica de la malaltia com ara pruija aquagènica, dolor ossi difús i esdeveniments trombòtics (especialment a la fase prefibròtica). En fases avançades de la malaltia es desenvolupa insuficiència medul·lar i aparició d'hematopoesi extramedul·lar, la qual cosa provoca creixement de la grandària de la melsa i el fetge i, com a conseqüència d'això, símptomes com ara sacietat precoç i empitjorament del quadre constitucional amb pèrdua no intencionada de pes, sudoració nocturna i febrícula de predomini vespertí. La causa final de la mort del pacient sol ser conseqüència de la insuficiència medul·lar (hemorràgies per trombocitopènia greu, insuficiència cardíaca/respiratòria per anèmia greu i/o infeccions per neutropènia greu) o la transformació a leucèmia secundària.¹⁷

L'escala MPN-SAT TSS és útil per avaluar els símptomes que presenta el pacient (Taula 6).

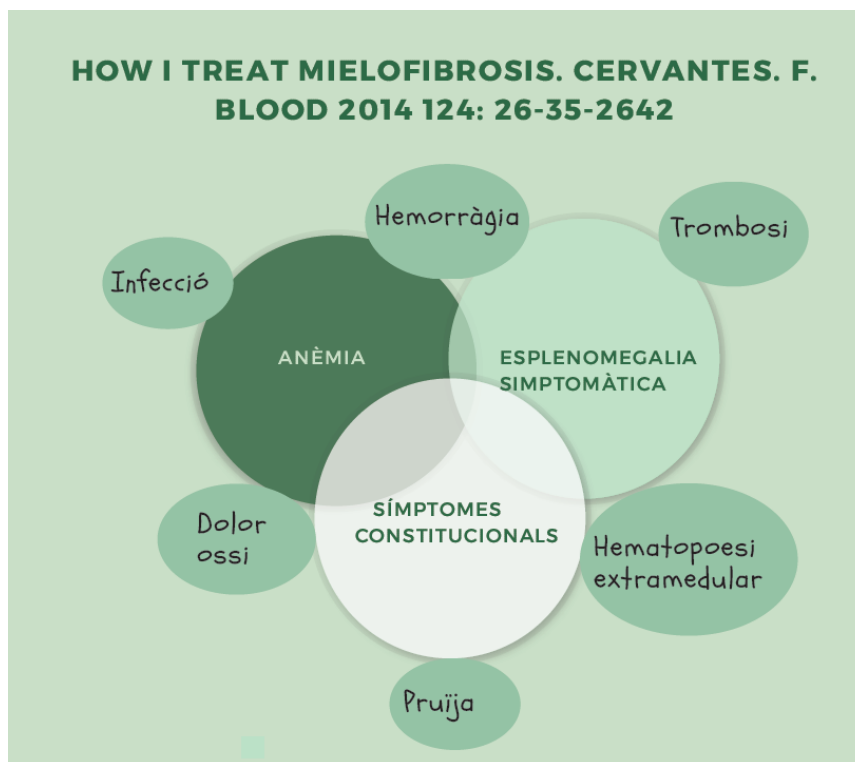


Figura 2. Visió global del tractament de la mielofibrosi pel Dr. Cervantes.

3.2. Diagnòstic diferencial

Inicialment s'ha de fer el diagnòstic diferencial amb altres processos que puguin produir síndrome leucoeritroblàstica i/o fibrosi a la medul·la òssia:²

1. Infeccions.
2. Tòxics.
3. Malalties autoimmunes o situacions amb inflamació crònica.
4. Metàstasis de neoplàsies sòlides.
5. Infiltració medul·lar per neoplàsies limfoides (tricoleucèmia, limfomes, etc.).
6. Osteodistròfia renal.
7. Altres neoplàsies mieloides

A partir de l'examen histològic/citològic/citogenètic/de biologia molecular, i d'acord amb la classificació de l'OMS 2008 i la revisió de 2017,² és obligat excloure les patologies següents:

- LMC BCR-ABL1 positiva.
- NMP tipus PV o TE.
- Leucèmia neutrofílica crònica (LNC).
- Neoplàsies mieloides/limfoides amb eosinofília i reordenament dels gens PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1/JAK2.
- SMD.
- SMD/NMP (especialment l'LMMC i l'SMD/NMP amb sideroblasts en anell i trombocitosi).
- Panmielosi aguda amb MF.
- Mastocitosi.
- Leucèmies mieloblàstiques agudes amb fibrosi medul·lar (leucèmia aguda megacarioblàstica, entre d'altres).

Vegeu a l'ANNEX 5 la taula del diagnòstic diferencial de les NMP cromosoma FILADELFIA negatives (pàg. 60).

4. PRONÒSTIC

Els models pronòstics actuals de l'MFP es basen principalment en paràmetres hematològics i clínics que s'inclouen en l'International Prognostic Scoring System (IPSS),¹⁶ aplicable en el moment del diagnòstic, el *Dynamic IPSS* (DIPSS),¹⁸ aplicable en qualsevol moment de la malaltia, i els *mutation-enhanced IPSS* (MIPSS70, MIPSS70-plus i MIPSS70-plus v2.0), que incorporen l'estat mutacional de diversos gens i milloren els índexs clàssics,^{19,20} aplicables a la selecció de pacients candidats a un TPH al·logènic. A més a més, també hi ha un índex pronòstic basat només en marcadors genètics (citogenètics i moleculars) (GIPSS).²¹

A la taula 7 es descriuen les variables i els grups de risc dels índexs pronòstics IPSS, DIPSS i DIPSS-plus, així com la supervivència global segons cada grup de risc.

Taula 4. Estratificació del risc en l'MFP segons IPSS, DIPSS i DIPSS-plus

Model pronòstic	Grup de risc	Supervivència global
IPSS		
Factors de risc (pes)		
Edat >65 anys (1 punt)	Baix risc: 0 punts	11,3 anys
Síntomes constitucionals ^a (1 punt)	Intermedi 1: 1 punt	7,9 anys
Hemoglobina <10 g/dl (1 punt)	Intermedi 2: 2 punts	4 anys
WBC nivells >25 x10 ⁹ /L (1 punt)	Alt risc: ≥3 punts	2,3 anys
Blasts circulants >1% (1 punt)		
DIPSS		
Factors de risc (pes)		
Edat >65 anys (1 punt)	Baix risc: 0 punts	Mediana no assolida
Síntomes constitucionals (1 punt)	Intermedi 1: 1-2 punts	14,2 anys
Hemoglobina <10 g/dl (2 punts)	Intermedi 2: 3-4 punts	4 anys
WBC nivells >25 x10 ⁹ /L (1 punt)	Alt risc: 5-6 punts	1,5 anys
Blasts circulants >1% (1 punt)		
DIPSS-plus		
Factors de risc (pes)		
Edat >65 anys (1 punt)	Baix risc: 0 punts	15,4 anys
Síntomes constitucionals (1 punt)	Intermedi 1: 1 punt	6,5 anys
Hemoglobina <10 g/dl (2 punts)	Intermedi 2: 2-3 punts	2,9 anys
WBC nivells >25 x10 ⁹ /L (1 punt)	Alt risc: ≥4 punts	1,3 anys
Blasts circulants >1% (1 punt)		
Requeriments transfusionals ^b (1 punt)		
Xifra de plaquetes <100 x10 ⁹ /L (1 punt)		
Cariotip desfavorable ^c (1 punt)		

^a Pèrdua de pes >10% basal, febre i sudoració l'últim mes; ^b concentrats d'hematies; ^c (+8, -7/7q, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), reordenaments 11q23).

A l'MFP hi ha un model pronòstic basat en la citogenètica que inicialment tenia quatre categories: baix (cariotip normal o +9, del(13q), -Y com a única alteració); intermedi 1 del(20q), duplicació 1q, cromosomes sexuals extra, translocacions com a úniques alteracions); intermedi 2 (+8 o altres trisomies autosòmiques, 5q- com a única alteració, altres alteracions úniques no incloses en les categories de risc baix o intermedi-1, cariotip complex no monosòmic, i >2 alteracions que no són d'alt risc), i alt risc (cariotip monosòmic o qualsevol de les alteracions següents: inv(3)/i(17q), -7/7q, 12p-, reordenaments 11q23).⁸ Cadascun d'aquests quatre grups presenta una mediana de supervivència diferent, 4,6 anys; 3,8 anys; 2,6 anys, i 0,9 anys, respectivament.

Aquestes quatre categories s'han redefinit recentment en només tres (Taula 5). La influència en la supervivència és independent d'altres índexs pronòstics i de la presència de mutacions *drivers* i en ASXL1 o SRSF2.

Taula 5. Estratificació revisada de risc citogenètic per a l'MFP

Categoria de risc	Alteracions específiques	Supervivència mediana
Risc favorable	Cariotip normal o amb alteracions úniques de 20q-, 13q-, +9, -Y o translocació/duplicació cromosoma 1	4,4 anys
Risc desfavorable	+8 única, 7q- únic, translocacions úniques que no impliquin el cromosoma 1, 2 alteracions que no incloguin les de molt alt risc (MAR), 5q- única/múltiple, cariotip complex sense alteracions de MAR, cariotip monosòmic sense alteracions de MAR, la resta d'alteracions no classificades d'una altra manera	2,9 anys (HR 1,7, IC95% 1,4 – 2,0)
Molt alt risc (MAR)	-7 única/múltiple, inv (3) /3q21 única/múltiple, i(17q) única/múltiples, 12p-/12p11.2 única/múltiple, 11q-/11q23 única/múltiples, trisomies autosòmiques amb excepció de +8 o +9 (per exemple, +21, +19)	1,2 anys (HR 3,8, IC95% 2,9 – 4,9)

El model revisat també va ser predictiu de transformació leucèmica: l'HR (IC95%) va ser de 4,4 (2,0 - 9,4) per a la categoria de MAR i de 2,0 (IC95% 1,2 - 3,4) per als cariotips desfavorables.²²

Des del desenvolupament de l'índex DIPSS-plus s'han descrit altres factors de risc amb valor pronòstic independent, com la combinació de mutacions *driver* (JAK2 V617F, CALR o MPL) i mutacions no-*driver* (IDH1/2, EZH2, SRSF2, ASXL1). Els pacients amb MFP i mutació CALR amb ASXL1 *wild-type* (CALR+/ASXL1-) tenen una supervivència més llarga (mediana 10,4 anys) mentre que els pacients CALR-/ASXL1+ tenen una supervivència més curta (mediana de 2,3 anys). Els pacients CALR+/ASXL1+ o CALR-/ASXL1- tenen supervivències similars i s'agrupen conjuntament en una categoria de risc intermedi (mediana de supervivència de 5,8 anys).²³

Estudis posteriors han demostrat que les mutacions de CALR tipus 1/tipus 1 *like* tenen una influència favorable en la supervivència, a diferència de la presència de les mutacions de CALR tipus 2/tipus 2 *like*, JAK2 V617F, MPL i els pacients triple negatius, situacions que no s'associen a cap valor pronòstic, encara que els pacients triple negatius tenen un risc més elevat de transformació leucèmica.^{24,25}

Estudis més recents de seqüenciació de nova generació han identificat mutacions addicionals amb efecte advers en l'anàlisi univariada, entre les quals es troben ASXL1, SRSF2, CBL, KIT, RUNX1 i SH2B3. La presència de qualsevol d'aquestes mutacions influeix negativament en la supervivència (3,6 anys vs 8,5 anys) i en la supervivència lliure de leucèmia (transformació leucèmica als 7 anys del 4% vs 25%).²⁶⁻²⁸ A més a més, també s'ha descrit que el nombre de mutacions té una influència pronòstica, amb una mitjanana de supervivència de 8,5 anys en els pacients sense cap mutació adversa vs 0,7 anys en els pacients amb tres o més mutacions adverses.²⁹

Tots aquests estudis han demostrat que la informació genètica té potencial per integrar i millorar els índexs pronòstics actuals.³⁰ No obstant això, hi ha dubtes sobre la seva utilitat clínica general en la presa de decisions terapèutiques en l'MFP, excepte en l'àmbit del TPH al·logènic.²⁰

L'índex MIPSS70 és aplicable a pacients candidats a TPH al·logènic.²⁰ Si es disposa d'informació citogenètica, és preferible aplicar l'índex MIPSS70-plus. Els dos índexs van ser validats amb una cohort independent.

A la Taula 6 es descriuen les variables i grups de risc dels índexs pronòstics MIPSS70 i MIPSS70-plus, així com la supervivència global segons cada grup de risc.

Malgrat que aquests índexs (MIPSS70 i MIPSS70-plus (Tabla 6) s'han dissenyat per a pacients d'edat ≤70 anys a fi d'avaluar si està indicat practicar-los un TPH al·logènic, també són aplicables a qualsevol edat. Els dos models són així mateix predictius de transformació a leucèmia. A causa de la inclusió d'informació citogenètica, el MIPSS70-plus sembla oferir el millor rendiment en la identificació d'una categoria de risc molt alt, en la qual el 23% dels pacients progressen a leucèmia aguda en comparació amb el 17,3% del grup de risc alt.

Taula 6. Estratificació del risc en l'MFP segons MIPSS70 i MIPSS70-plus

Model pronòstic	Grup de risc	Supervivència global
MIPSS70		
Factors de risc (pes)		
- Hemoglobina <10 g/dl (1 punt)	Baix risc: 0-1 punts	27,7 anys
- WBC nivells >25 x10 ⁹ /L (2 punts)	Intermedi: 2-4 punts	7,1 anys
- Plaquetes <100 x10 ⁹ /L (2 punts)	Alt risc: ≥5 punts	2,3 anys
- Blasts circulants ≥2% (1 punt)		
- Fibrosi grau ≥2 (1 punt)		
- Síntomes constitucionals (1 punt)		
- Absència de mutació tipus 1/like CALR (1 punt)		
- Presència d'alguna mutació HMR (1 punt)		
- ≥2 mutacions HMR (2 punts)		
MIPSS70-plus		
Factors de risc (pes)		
- Hemoglobina <10 g/dl (1 punt)	Baix risc: 0-2 punts	20 anys
- Blasts circulants ≥2% (1 punt)	Intermedi: 3 punts	6,3 anys
- Síntomes constitucionals (1 punt)	Alt risc: 4-6 punts	3,9 anys
- Absència de mutació tipus 1/like CALR (2 punts)	Molt alt: ≥7 punts	1,7 anys
- Presència d'alguna mutació HMR (1 punt)		
- ≥2 mutacions HMR (3 punts)		
- Cariotip desfavorable*		

HMR: alt risc molecular (ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2).

* Qualsevol cariotip alterat que no presenti com a alteració única el 20q-, 13q-, +9, t/dup (1), -Y o altres alteracions sexuals.

Tot i que el valor pronòstic de MIPSS70-Plus està reforçat pel fet d'incloure informació citogenètica, el model no va distingir entre el cariotip de MAR i el desfavorable. A més a més, des de la publicació original de MIPSS70/MIPSS70-Plus es va identificar la mutació U2AF1 Q157 com una mutació HMR i també es van definir nous llindars de gravetat de l'anèmia ajustats per sexe amb un valor pronòstic superior al de la xifra d'hemoglobina <10 g/dl. Per aquest motiu es va revisar el MIPSS70-Plus per poder incloure aquests nous paràmetres en el MIPSS70-Plus versió 2.0.³¹ Amb aquestes modificacions es van assignar 4 punts al cariotip de MAR, 3 punts al cariotip desfavorable, 3 punts a tenir dues o més mutacions HMR (ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1/2 i U2AF1 Q157), 2 punts a tenir una mutació HMR, a no tenir mutació tipus 1//like de CALR, a la presència de símptomes constitucionals i a anèmia intensa (<8 g/dl en dones i <9 g/dl en homes), i 1 punt a l'anèmia moderada (8-9,9 g/dl en dones i 9-10,9 g/dl en homes) i a tenir ≥2% de blasts circulants. La puntuació final dona lloc a cinc grups de risc amb diferent supervivència global als 10 anys: risc molt alt, ≥9 punts (1,8 anys); risc alt, 5 a 8 punts (4,1 anys); risc intermedi, 3 a 4 punts (7,7 anys); baix risc, 1 a 2 punts (16,4 anys); risc molt baix, 0 punts (mediana no assolida).

Finalment, recentment s'ha considerat la viabilitat d'un índex pronòstic que es basa exclusivament en marcadors genètics (GIPSS).²¹ És una eina pronòstica senzilla atès que només inclou factors de risc genètics (cariotip i mutacions) que es pot utilitzar sempre que s'obtingui material suficient per ser estudiat en l'aspirat de medul·la òssia. En aquest índex, les variables amb valor predictiu independent per a la supervivència global són: cariotip de MAR,⁸ cariotip desfavorable,⁸ absència de mutació CALR tipus 1//like i presència de mutacions en ASXL1, SRSF2 o U2AF1 Q157 (només les mutacions a la posició 157). En aquest índex, les mutacions a IDH1/2 i EZH2 no es consideren de mal pronòstic a diferència dels altres índexs pronòstics. El model GIPSS defineix quatre grups de risc: baix (0 punts), intermedi-1 (1 punt), intermedi-2 (2 punts) i alt (≥3 punts), amb supervivències a 5 anys del 94%, 73%, 40% i 14%, respectivament. El model va ser validat internament per *bootstrapping* i es va demostrar que té un valor predictiu comparable al del MIPSS70-Plus.

Els pacients que puntuen com d'alt risc han de ser considerats candidats a TPH al·logènic mentre que els que puntuen com a baix risc només necessiten seguiment o una mínima intervenció terapèutica; en aquests dos grups els altres índexs pronòstics (MIPSS70-Plus, IPSS i DIPSS) no aportarien informació addicional. Per contra, en els grups de GIPSS de risc intermedi 1 o 2, els altres índexs pronòstics aportarien informació addicional que permetria reclassificar millor els pacients. Així, aproximadament el 20% dels pacients amb GIPSS intermedi-1 es reclassifiquen com d'alt risc d'acord amb MIPSS70-Plus, la qual cosa suposaria un canvi important de l'enfocament terapèutic.

En resum, en l'estratificació pronòstica de l'MF, l'European Leukemia Net (ELN) del 2018 recomana:³²

- L'IPSS, basat en variables hematològiques i clíniques ha de ser calculat en tots els pacients en el moment del diagnòstic.
- Hi ha una evidència cada vegada més gran que la integració de l'IPSS amb informació genètica addicional com, per exemple, la citogenètica i la biologia molecular, permet una millor estratificació pronòstica dels pacients. Per aquesta raó, en la pràctica clínica habitual se sol practicar l'estudi citogenètic, la classificació de les mutacions de CALR en tipus 1/like i tipus 2/like, així com l'estudi de mutacions addicionals *non-driver* (incloent-hi com a mínim ASXL1 i SRSF2). Seria recomanable fer una avaluació genètica completa en tots els pacients per establir el pronòstic en el moment del diagnòstic, tot i que no fer-la és, ara com ara, acceptable en la pràctica clínica.

El DIPSS, basat en variables hematològiques i clíniques, o el DIPSS-plus, basat en variables hematològiques, clíniques i citogenètiques, són els sistemes recomanats per a la reavaluació pronòstica durant el curs de la malaltia.

Es recomana l'avaluació molecular durant el curs de la malaltia (almenys mutacions en ASXL1) per a la presa de decisions terapèutiques en determinats pacients amb MF, com per exemple per indicar un TPH al·logènic en aquells que tenen una categoria de risc intermedi-1 segons els índexs DIPSS o DIPSS-plus.

NOTA. Per a l'avaluació més concreta dels pacients candidats a un TPH al·logènic es recomana aplicar el sistema MIPSS70, MIPSS70-plus 2.0 o GIPSS.

5. TRACTAMENT

a. Tractament de l'anèmia

Tractament de l'anèmia

L'anèmia és la manifestació clínica més freqüent de l'MF. Segons un estudi retrospectiu³³ en què es van analitzar 1.000 pacients, un 38% tenia anèmia (Hb <10 g/dl) en el moment del diagnòstic, percentatge que va augmentar al 58% durant el primer any de seguiment i posteriorment va arribar al 64%. En aquestes situacions, requerien suport transfusional el 24%, el 46% i el 45% dels pacients, respectivament.

L'anèmia (Hb <10 g/dl) influeix negativament en la supervivència global perquè està inclosa en diferents índexs pronòstics validats com l'IPSS i el DIPSS, mentre que la dependència transfusional també està inclosa en el DIPSS-plus com a factor pronòstic advers. L'aparició d'anèmia durant el tractament amb ruxolitinib no afecta la supervivència global, tal com va demostrar una subanàlisi dels assaigs clínics COMFORT.³⁴

En el diagnòstic diferencial de l'anèmia s'han de descartar, en primer lloc, les causes corregibles encara que infreqüents d'anèmia com ara el dèficit de ferro, àcid fòlic i vitamina B₁₂ i la presència d'hemòlisi.¹⁷

L'International Working Group for Myelofibrosis Treatment and Research ha establert els següents criteris de resposta de l'anèmia:³⁵

- a. Pacients que requereixen transfusió: independència transfusional.
- b. Pacients que no requereixen transfusió: augment dels nivells d'Hb de 2 g/dl.

Resposta parcial: descens del requeriment transfusional (<50% transfusions) o augment dels nivells d'Hb d'almenys 1 g/dl.

Cal assenyalar que per considerar que hi ha resposta, aquesta ha de durar com a mínim 12 setmanes.

Fins ara no hi ha cap assaig clínic que hagi comparat les diferents opcions de tractament de l'anèmia. Les opcions disponibles són:

i. Agents estimulants de l'eritropoesi (AEE)

És important determinar els nivells basals d'eritropoetina(EPO) sèrica, ja que els pacients amb nivells inadequats (<125 U/L) solen tenir millors respostes, així com els pacients que no requereixen suport transfusional de concentrats d'hematies.³⁶ Amb 30.000 UI s.c. setmanals s'han descrit respostes globals en el 45% dels casos (completes en el 20%). En funció de l'AEE disponible es detallen les dosis a l'ANNEX 2.

ii. Tractament anabolitzant

L'ús de danazol, un androgen sintètic, produeix respostes del 40% aproximadament i pot millorar així mateix la trombocitopènia segons un estudi retrospectiu que va incloure 30 pacients.³⁷ L'ús de danazol està contraindicat en pacients amb hepatopatia així com en els que presenten hiperplàsia benigna o càncer de pròstata, per la qual cosa abans de començar el tractament es recomana determinar l'antigen prostàtic específic (PSA) i un perfil hepàtic.

En general, com a tractament de primera línia es prefereix EPO (o danazol si el nivell basal d'EPO és elevat).

iii. Agents immunomoduladors

- a. **Talidomida.** La utilitat de la talidomida com a fàrmac únic per al tractament de l'anèmia és qüestionada a causa de la falta d'eficàcia i la baixa tolerància, que obliga a la suspensió del tractament en la majoria de pacients.³⁸ Els millors resultats amb aquest fàrmac s'han obtingut a dosis baixes (50 mg al dia p. o.) i en combinació amb prednisona durant els primers tres mesos, posteriorment en pauta descendent. Un estudi prospectiu fase II³⁹ va incloure 21 pacients tractats amb talidomida associada a prednisona. El 95% dels pacients van completar almenys tres mesos de tractament. El 65% hi van respondre i el 40% dels que necessitaven suport transfusional en van poder prescindir. D'altra banda, es va observar un augment de la xifra de plaquetes en tots els pacients amb trombocitopènia i fins i tot es va objectivar un esdeveniment de tromboembolisme pulmonar. A més a més, el 19% dels pacients va mostrar una reducció de l'esplenomegàlia de com a mínim el 50%. Els efectes adversos més freqüents van ser restrenyiment, leucocitosi, neuropatia i somnolència. Un altre estudi que va incloure 15 pacients va mostrar una freqüència de resposta del 40% en les primeres 12 setmanes de tractament, tot i que la meitat dels pacients van perdre la resposta en suspendre la prednisona als tres mesos.⁴⁰

- b. **Lenalidomida.** La dosi utilitzada de lenalidomida en MF és de 10 mg/dia p. o. (o 5 mg/dia p. o. en pacients amb una xifra de plaquetes inferior a $100 \times 10^9/L$). Associada a prednisona durant els primers tres cicles de tractament produeix respostes d'entre el 19% i el 30%.^{41,42} Tanmateix, la toxicitat, especialment hematològica, obliga a reduir la dosi en més de la meitat dels pacients. En alguns malalts s'observa així mateix una reducció significativa de la grandària de la melsa.
- c. **Pomalidomida.** L'ús de pomalidomida com a fàrmac únic en pacients amb MF i dependència transfusional de concentrats d'hematies no va demostrar benefici respecte a placebo en un estudi aleatoritzat doble cec fase III.⁴³ D'altra banda, la pomalidomida associada a prednisona durant els primers tres cicles ha mostrat una freqüència de resposta del 19% amb un perfil de toxicitat acceptable.⁴⁴ Aquest fàrmac no es fa servir en la pràctica clínica en MF.

iv. Tractament amb glucocorticoides

El tractament amb glucocorticoides es reserva generalment per a situacions en què les altres alternatives terapèutiques han fracassat i el pacient no és candidat a TPH al·logènic. Un estudi retrospectiu espanyol va analitzar 30 pacients que havien fracassat amb altres tractaments i que van rebre una dosi inicial de prednisona de 0,5-1 mg/kg/dia p. o. Es van observar un 40% de respostes, en general, durant el primer mes de tractament, amb una durada de la resposta de 12 mesos. Els pacients responedors van mostrar millor supervivència global respecte als no responedors.⁴⁵

Per consegüent, es recomana iniciar tractament amb prednisona 0,5-1 mg/kg/d durant almenys un mes. En els pacients que responen al tractament (augment de com a mínim 1 g/dl d'Hb) la dosi es pot disminuir progressivament fins a arribar la mínima dosi efectiva, que s'ha d'administrar mentre el pacient manté la resposta.

v. Quelació

Una anàlisi retrospectiva en el qual es van analitzar 41 pacients, alguns sense requeriment transfusional i d'altres que rebien suport transfusional periòdicament, va mostrar una supervivència global significativament superior en el grup de pacients que van rebre tractament quelant.⁴⁶ A més a més, alguns casos referits sobre l'experiència del tractament quelant amb deferasirox en la mielofibrosi van mostrar un augment de nivells d'hemoglobina. Així, en un grup de 10 pacients que van rebre una dosi mitjana de 10 mg/kg/dia de deferasirox, la meitat van aconseguir independència transfusional i, al seu torn, aquesta resposta es va correlacionar amb un descens de les xifres de ferritina.⁴⁷

És per això que es recomana l'ús de tractament quelant amb una dosi inicial de deferasirox de 10 mg/kg/dia en pacients amb dependència transfusional (ferritina >1.000 ng/ml i IST >60%) que siguin candidats a TP al·logènic, o bé en pacients no-candidats que tinguin un ECOG <2, ClCreat >60 ml/min i una esperança de vida superior a un any.

Taula 7. Tractament de l'anèmia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions	
					Paràmetres d'eficàcia		Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
36	Cervantes <i>et al. Br J Haematol.</i> 2004	- Estudi fase II, prospectiu - Pacients amb mielofibrosi amb metaplàsia mioide (MMM)	20	EPO recombinant 10.000 UI 3 vegades/setmana	Objectiu principal						Seguiment mitjà: 12,5 m (4-21).	
					Taxa de resposta		Resposta favorable: 45% (9/20); RC 20% (4/20); RP 25% (5/20)					
					RC: fi dels requeriments transfusionals i Hb normal; RP: increment d'Hb ≥ 1,5 g/dl amb independència transfusional, disminució dels requeriments transfusionals en ≥50% i Hb >10 g/dl mantinguda durant almenys 8 setmanes; resposta favorable: RC+RP)							
					Factors pretractament relacionats amb resposta favorable: no hi ha requeriment transfusional (p = 0,002); Hb més elevada a l'inici del tractament (p = 0,01)							
37	Cervantes <i>et al. Br J Haematol.</i> 2005	- Estudi retrospectiu - Pacients amb mielofibrosi, metaplàsia mioide i anèmia	30	Danazol 600 mg/dia (reduint-lo a la mínima dosi eficaç després de 6 mesos)	Objectiu principal						Seguiment mitjà: 20,5 mesos (rang: 3,5-58 mesos).	
					Taxa de resposta		Resposta favorable: 37% (11/30) RC: 27% (8/30) RP: 10% (3/30)					
					Temps mitjà fins a la resposta		5 mesos (rang: 1-9 mesos)					
					(RC: cessament de requeriments transfusionals i Hb >11 g/dl; RP: increment d'Hb ≥ 1,5 g/dl amb independència transfusional i valors Hb >10 g/dl mantinguts durant almenys 8 setmanes; resposta favorable: RC + RP)							
					4 dels 11 pacients que van respondre al tractament van rebre tractament concomitant: hidroxiurea (n = 2; anagrelide (1 pacient), hidroxiurea + anagrelide (1 pacient)							
					Factors pretractament relacionats amb resposta favorable: fi del requeriment transfusional (p = 0,001); Hb més elevada a l'inici del tractament (p = 0,02)							
38	Abgrall <i>et al. Haematologic a.</i> 2006	- Estudi fase II B, randomitzat, doble cec, comparatiu	52	Talidomida TALI (n = 26) vs placebo PBO (n = 26)	Objectiu principal						Sense diferències significatives en grandària melsa, ECOG, recompte plaquetes, recompte leucòcits, massa eritrocítica i volum plasmàtic.	
					P que aconseguixen un increment en l'hemoglobina ≥ 2 g/L		1	0				
					P amb reducció del 20% en requeriment de les transfusions		3	5		ns		

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions			
					Paràmetres d'eficàcia		Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)		
		- Pacients amb mielofibrosi amb metaplàsia mieloide			Dies que reben tractament	180 d =10 p 60 d = 4 p 30 d = 9 p		180 d = 15 p						
					Objectius secundaris									
					Increment grandària melsa	0,4 ± 2,7 cm		2,1 ± 2,3 cm			< 0,05			
39	Mesa <i>et al.</i> <i>Blood.</i> 2003	- Estudi fase II, prospectiu - Pacients amb mielofibrosis amb metaplàsia mieloide	21	Talidomida 50 mg/d + prednisona (0,5 mg/kg/d el 1r mes; 0,25 mg/kg/d el 2n mes; 0,125 mg/kg/d 3r mes). Si es produïa resposta podien continuar durant 3 mesos més amb talidomida en monoteràpia	Objectiu principal									
					Taxa de resposta clínica (anèmia, trombocitopènia, hepatoesplenomegàlia)	62% (13/21) millora anèmia								
						40% (4/10) van aconseguir independència transfusional								
						70% (7/10) pacients van disminuir els requeriments transfusionals								
						75% (6/8) van augmentar ≥50% el recompte de plaquetes								
						Esplenomegàlia: 19% (4/21) van experimentar una reducció de ≥50%								
					Objectius secundaris									
Síntomes constitucionals Troballes en medul·la òssia de MMM Evidència radiogràfica d'hematopoesi extramedul·lar						Sense canvis significatius								
40	Weinkov <i>et al.</i> <i>Haematologic</i> <i>a.</i> 2008	- Estudi prospectiu d'una sèrie de casos (durant 8 mesos) - Pacient: MF (primària i post- PV/TE)	15	Talidomida 50 mg/d ± prednisona 30-60 mg (0,5-1 mg/kg) durant els tres primers mesos en pauta descendent	Taxa de resposta de l'anèmia (criteris EUMNET)	Completa: 0% Major: 33% Moderada: 7% Menor: 33% Sense resposta: 27%								
					Resposta major o moderada = 40%, observada en les primeres 12 setmanes de tractament. La meitat dels pacients van perdre la resposta en suspendre la prednisona al final del tercer mes.									

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions	
					Paràmetres d'eficàcia		Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
41	Mesa <i>et al.</i> <i>Blood.</i> 2010	- Estudi fase II, multicèntric - Pacient: MF (primària i post- PV/TE) amb Hb <10 o amb dependència transfusional	42	Lenalidomida 10 mg/d c/28 d + prednisona en dosi descendent*	Objectiu principal						* Primers tres cicles de tractament (30 mg/d durant 1r cicle; 15 mg/d durant 2n cicle; 15 mg/48 h durant 3r cicle).	
					Taxa de resposta de l'anèmia (criteris IWG-MRT)		19%					
					Objectius secundaris							
					Proporció de pacients que redueixen el volum de la melsa ≥ 50% durant ≥ 2 mesos (criteris IWG-MRT)		10%					
					Toxicitat		Toxicitat hematològica g ≥3 = 88% i no hematològica = 45%					
42	Quintás- Cardama <i>et al.</i> <i>JCO.</i> 2009	- Fase II, obert - Pacient: MFP	40	Lenalidomida 10 mg/d (5 mg/d si PLQ <100 x 10(9)/L) d1-21 c/28 d + prednisona en dosi descendent*	Objectiu principal						* Primers tres cicles de tractament (30 mg/d durante 1r cicle; 15 mg/d durant 2n cicle; 15 mg/48 h durant 3r cicle).	
					Taxa de resposta de l'anèmia (criteris IWG-MRT)		30%					
					Objectius secundaris							
					% pacients que redueixen el volum de la melsa ≥50% durant ≥2 m (criteris IWG-MRT)		42%					
43	Tefferi <i>et al.</i> <i>Leukemia.</i> 2017	- Fase III, doble cec, aleatoritzat 2:1, multicèntric - Pacients MF (primària i post- PV/TE) que requereixen transfusió	229	Pomalidomida 0,5 mg/d vs placebo	Objectiu principal						IndT ≥84 dies consecutius sense requerir transfusió.	
					% [IC95%] pacients que aconsegueixen independència transfusional IndT		16% [11-23]	16% [8-26]		0,8		
					Objectius secundaris							
					Mediana (setm.) requerida per assolir la IndT		7 (0-20)	2 (0-15)		0,22		
					Durada (m) del manteniment de la IndT		no analitzable	5,5		0,44		

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions	
					Paràmetres d'eficàcia		Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
44	Daver <i>et al.</i> <i>Leuk Res.</i> 2014	- Fase II - Pacients MF (primària i post- PV/TE) amb Hb<10 o amb dependència transfusional	29	Pomalidomida 0,5 mg/d c/28 d associada a prednisona*	Objectiu principal						* Els primers tres cicles (30 mg/d durant 1r cicle; 15 mg/d durante 2n cicle; 15 mg/48 h durant 3r cicle).	
					Taxa de resposta de l'anèmia (criteris IWG-MRT) + % P que aconseguixen IndT (RAND-Delphi *)		(19% + 22%) 21%		Dels 29 pacients, n =18 amb dependència transfusional. En aquests pacients la resposta es va avaluar amb el RAND-Delphi			
					Objectius secundaris							
					Mediana durada de la resposta (m)		11,4					
48	Hernández- Boluda <i>et al.</i> <i>Leukemia & Lymphoma.</i> 2016	- Estudi retrospectiu - Pacients amb mielofibrosi amb anèmia greu	30	Prednisona 0,5-1 mg/kg/dia (reduint-la a la mínima dosi eficaç si hi ha resposta)	Objectiu principal						Es va permetre hidroxiurea per a control de manifestacions hiperproliferatives (n = 7).	
					Resposta anèmia (benefici durant 12 setmanes com a mínim)	Increment Hb ≥ 2 g/dl en pacients amb independència transfusional		55% (6/11)				
						Interrupció transfusions en pacients amb dependència transfusional		32% (6/19)				
						Temps mitjà fins a millora anèmia (m)		1,1 (0,9-1,6)				
						Durada mitjana de resposta anèmia		12,3 mesos (9,3-29,7)				
					Objectius secundaris							
					Resposta plaquetes	Augment ≥50 x 10 ⁹ /L si basal <100 x 10 ⁹ /L		27% (3/11)				
						Augment ≥50 x 10 ⁹ /L si basal <50 x 10 ⁹ /L		29% (2/7)				
47	Elli <i>et al.</i> <i>Mediterr J Hematol Infect Dis.</i> 2014	- Estudi retrospectiu d'una sèrie de casos (durant 27 mesos)	10	Deferasirox, dosi mitjana de 10 mg/kg/dia	Taxa de resposta de l'anèmia (criteris IWG-MRT 2006)		40%					
					Taxa de resposta 40% (la meitat van aconseguir independència transfusional i, al seu torn, aquesta resposta es va correlacionar amb un descens en les xifres de ferritina)							

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
		- Pacients MFP amb dependència transfusional									

m = mesos; P = pacients; TALi = talidomida; PBO = placebo; Tt = tractament; IndT = independència transfusional.

***RAND-Delphi expert-consensus panel definitions.** Dependència transfusional: transfusió mensual de com a mínim dos concentrats en els últims tres mesos amb un nivell d'hemoglobina inferior a 8,5 g/dl no associat a hemorràgies clínicament evidents. Independència transfusional de tres mesos.

b. Tractament de les manifestacions proliferatives

i. Fàrmacs citoreductors clàssics

Hidroxiurea. Durant molts anys, la hidroxiurea va ser el tractament d'elecció per a les manifestacions mieloproliferatives (síndrome leucoeritroblàstica i esplenomegàlia) d'aquesta malaltia. Sol iniciar-se a dosis de 500 mg al dia p. o., ajustant-la segons la tolerància i les xifres hemoperifèriques.¹⁷ Martínez-Trillos A et al.⁴⁹ van observar, en una cohort de 40 pacients, una resposta del dolor ossi difús en el 100% d'aquests, de la simptomatologia constitucional en el 82%, de la pruija en el 50%, de l'esplenomegàlia en el 40% i de l'anèmia en el 12,5%. La resposta clínica global sobre la base dels criteris de l'International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment va ser del 40%. Per això la hidroxiurea és un fàrmac útil en el tractament de la semiologia secundària a la mieloproliferació.

Busulfan i melfalan poden ser una opció terapèutica en pacients d'edat avançada.

ii. Inhibició de la via JAK/STAT: ruxolitinib

El descobriment de la mutació JAK2 V617F i el coneixement de la disregulació de la via del JAK-STAT en la patogènesi de les NMP cromosoma Filadèlfia negatives va suposar el primer pas per al desenvolupament de molècules dirigides a inhibir aquesta mutació. Els fàrmacs inhibidors de les tirsincinases de la família del JAK, a diferència dels inhibidors del BCR-ABL1, no són selectius contra el JAK2 mutat, la qual cosa n'explicaria l'eficàcia en l'MF JAK2 V617F no mutada i també la toxicitat hematològica atesa la importància de la via JAK-STAT en l'hematopoesi.⁵⁰

Ruxolitinib indueix una reducció ràpida i marcada en els nivells circulants de citocines proangiogèniques i inflamatòries, la qual cosa implica una millora en la simptomatologia, fonamentalment de la fatiga i de la pruija que presenten els pacients. El seu efecte no selectiu sobre les vies JAK1-JAK2 i la inhibició de les citocines podrien controlar l'esplenomegàlia i l'hematopoesi extramedul·lar.⁵¹

Els estudis fase III (COMFORT I i II, ruxolitinib vs placebo i ruxolitinib vs millor tractament disponible, respectivament) portats a terme en pacients amb MF i índex pronòstic de risc intermedi-2 o alt, i independentment de l'estat mutacional de JAK2,^{52,53} van evidenciar una disminució del >35% de la grandària de la melsa mesurada amb tècniques d'imatge a les 24 o 48 setmanes de l'inici del tractament en el 28%-41% dels pacients que van rebre ruxolitinib vs 0%-0,7% dels pacients que van rebre placebo/millor tractament disponible. La millora simptomàtica a les 24 setmanes va ser del 50% vs 5,3% (Taula 9).

Una anàlisi específica de supervivència a més llarg termini practicada en els dos estudis suggereix, malgrat l'encreuament dels grups, que ruxolitinib ofereix un avantatge en supervivència global.^{54,55} Una actualització de l'estudi COMFORT I va evidenciar un temps de resposta de la disminució de la melsa de 168,3 setmanes i un augment de la supervivència respecte a placebo, amb una mediana no assolida en el grup de ruxolitinib vs 200 setmanes del grup placebo (HR 0,69, IC95%, 0,5-0,96, p = 0,025).

Sobre la base d'aquests estudis, ruxolitinib va ser aprovat per la Food and Drug Administration en el tractament dels pacients amb MF de risc intermedi-2 i alt amb símptomes constitucionals i/o esplenomegàlia. A Europa

està indicat per al tractament de l'esplenomegàlia o els símptomes relacionats amb la malaltia en pacients adults amb MF.

El Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica recomana, en l'àmbit del CatSalut, uns criteris clínics d'ús per a ruxolitinib en el tractament de la mielofibrosi primària o secundària:

- Pacients que presentin un ECOG 0-3, risc intermedi-2 o alt segons l'IPSS, esplenomegàlia simptomàtica i/o símptomes constitucionals i que aquests símptomes no es controlin amb tractament convencional o aquest tractament estigui contraindicat.

En pacients que estan en tractament amb ruxolitinib es recomanen els controls clínics i analítics següents:

- Control setmanal inicial per valorar la tolerància fins a assolir la dosi òptima.
- Posteriorment, cada 2-3 setmanes durant 2 mesos.
- A partir del tercer mes, control cada 4-12 setmanes de manera individualitzada.

A l'annex 2 es detallen les recomanacions sobre l'ús de ruxolitinib.

Criteris de resposta

Actualment no hi ha recomanacions per valorar la resposta en la pràctica clínica habitual, només disposem dels criteris de resposta de l'International Working Group (IWG),³⁵ els quals van ser dissenyats per avaluar la resposta als fàrmacs en context d'assaig clínic (vegeu taula 8).

En pacients en recaiguda o progressió, el tractament s'ha de suspendre (vegeu taula 8).³⁵

Taula 8. Criteris revisats de resposta d'IWG-MRT i ELN per a MF

RC	Medul·la òssia: *normocel·lularitat ajustada a l'edat; <5% blasts; ≤grau 1 MF† i sang perifèrica: hemoglobina ≥100 g/L i <LSR; xifra de neutròfils ≥1×10 ⁹ /L i <LSR; xifra de plaquetes ≥100 ×10 ⁹ /L i <LSR; <2% de cèl·lules mieloides immadures ‡ i clínica: resolució dels símptomes de la malaltia; la melsa i el fetge no són palpables; no hi ha evidència d'HEM.
RP	Sang perifèrica: hemoglobina ≥100 g/L i <LSR; xifra de neutròfils ≥ 1 × 10 ⁹ /L i <LSR; xifra de plaquetes ≥100 ×10 ⁹ /L i <LSR; <2% de cèl·lules mieloides immadures ‡ i clínica: resolució dels símptomes de la malaltia; la melsa i el fetge no són palpables; no hi ha evidència d'EMH o medul·la òssia: *normocel·lularitat ajustada a l'edat; <5% blasts; ≤grau 1 MF †, i sang perifèrica: hemoglobina ≥85 però <100 g/L i <LSR; xifra de neutròfils ≥ 1 ×10 ⁹ /L i <LSR; xifra de plaquetes ≥50, però <100 ×10 ⁹ /L i <LSR; <2% de cèl·lules mieloides immadures ‡ i clínica: resolució dels símptomes de la malaltia; la melsa i el fetge no són palpables; no hi ha evidència d'HEM.
Millora clínica (MC)	Resposta de l'anèmia, melsa o resposta als símptomes sense malaltia progressiva o augment en la severitat de l'anèmia, trombocitopènia o neutropènia §.
Resposta de la melsa#	Esplenomegàlia palpable a 5-10 cm, no es pot palpar ** o esplenomegàlia palpable a 10 >cm, disminueix en ≥50% **. Una esplenomegàlia palpable a <5 cm no és elegible per a la resposta de la melsa. Una resposta de melsa requereix confirmació per MRI o tomografia computada que mostri ≥35% de reducció del volum de la melsa.
Resposta dels símptomes	Una reducció de ≥50% en el MPN-SAF TSS ††.

Malaltia progressiva ‡‡	Aparició d'una nova esplenomegàlia que és palpable com a mínim 5 cm, o un augment de $\geq 100\%$ per a l'esplenomegàlia de referència de 5-10 cm, o un augment del 50%, per a l'esplenomegàlia de referència de 10 >cm o transformació leucèmica confirmada per una xifra de blasts a la medul·la òssia de $\geq 20\%$ o una xifra de blasts en sang perifèrica de $\geq 20\%$ associada a un a xifra de blasts absoluta de $\geq 1 \times 10^9/L$ durant 2 setmanes com a mínim.
Malaltia estable	No pertànyer a cap de les categories de resposta esmentades anteriorment.
Recaiguda	Ja no compleix criteris d'MC després d'assolir RC, RP o MC, o pèrdua de la resposta a l'anèmia durant almenys 1 mes o pèrdua de la resposta a la melsa durant almenys 1 mes.
Recomanacions per avaluar els canvis citogenètics i moleculars induïts pel tractament	
Remissió citogenètica	S'han d'analitzar almenys 10 metafases per avaluar la resposta citogenètica i requereix confirmació en un període de 6 mesos. RC: erradicació d'una anomalia preexistent. PR: $\geq 50\%$ de reducció en metafases anormals. (La resposta parcial s'aplica només a pacients amb un mínim de deu metafases anormals al començament de l'estudi.)
Remissió molecular	L'avaluació de la resposta molecular s'ha d'analitzar en granulòcits de sang perifèrica i requereix confirmació en els 6 mesos següents. RC: erradicació d'una anomalia preexistent. PR: $\geq 50\%$ de disminució en la càrrega al·lèlica. (La resposta parcial s'aplica només als pacients amb un mínim del 20% de càrrega al·lèlica a l'inici de l'estudi.)
Recaiguda citogenètica/molecular	Reaparició d'una anomalia citogenètica o molecular preexistent que es confirma en repetir la prova.

HEM: hematopoesi extramedul·lar (que no hi hagi evidència d'HEM implica l'absència d'HEM no hepatoesplènica per estudi histològic o d'imatge); LSR: límit superior normal.

*Les làmines de medul·la òssia pre i posttractament han de ser interpretades mitjançant un procés de revisió central. Les respostes citogenètiques i moleculars no són necessàries per a l'assignació de la categoria d'RC.

† La qualificació d'MF és segons la classificació europea.⁵

La definició de consens d'una medul·la òssia en RC només s'ha d'utilitzar en aquells pacients en els quals es compleixen tots els altres criteris, incloent-hi la resolució de la leucoeritroblastosi. També cal tenir en compte que va ser una tasca particularment difícil per al grup de treball arribar a un consens sobre el que representa una remissió histològica completa.

‡ Les cèl·lules mieloides immadures constitueixen blasts + promielòcits + mielòcits + metamielòcits + eritroblasts. En pacients esplenectomitzats es permet $< 5\%$ de cèl·lules mieloides immadures.

§ Vegeu més amunt les definicions de resposta d'anèmia, resposta de la melsa i malaltia progressiva. L'augment de la gravetat de l'anèmia constitueix l'aparició d'una nova dependència transfusional o una disminució de ≥ 20 g/L en el nivell d'hemoglobina des de l'inici del tractament previ d'almenys 12 setmanes de durada. L'augment de la gravetat de la trombocitopènia o la neutropènia es defineix com una disminució de 2 graus des de l'inici del tractament previ en la xifra de plaquetes o la xifra absoluta de neutròfils, d'acord amb els Criteris de Terminologia Comuna per a Esdeveniments Adversos (CTCAE) versió 4.0. A més a més, l'assignació de CI requereix una xifra de plaquetes mínima de $\geq 25 \times 10^9/L$ i una xifra absoluta de neutròfils de $\geq 0,5 \times 10^9/L$.

|| Aplicable només a pacients amb hemoglobina basal de $100 < g/L$. En pacients que no compleixin estrictament els criteris de dependència de la transfusió en el moment de la inclusió a l'estudi (vegeu més avall), però que hagin rebut transfusions el mes anterior, s'ha d'utilitzar com a referència el nivell d'hemoglobina previ a la transfusió.

¶ La dependència transfusional abans de la inclusió a l'estudi es defineix com a transfusions de com a mínim 6 unitats de concentrats d'hematies (CH) a les 12 setmanes prèvies a la inclusió a l'estudi, per a un nivell d'hemoglobina de $85 < \text{g/L}$, en absència d'hemorràgia o anèmia secundària al tractament. A més a més, la transfusió més recent s'ha d'haver practicat en els 28 dies anteriors a la inclusió a l'estudi. La resposta en pacients amb dependència transfusional requereix l'absència de qualsevol transfusió de CH durant qualsevol interval de 12 setmanes "consecutives" durant la fase de tractament, limitada per un nivell d'hemoglobina de $\geq 85 \text{ g/L}$.

En pacients esplenectomitzats es considera l'hepatomegàlia palpable amb la mateixa estratègia de mesurament.

**Respostes a la melsa o el fetge: han de ser confirmades per estudis d'imatge en els quals es requereix una reducció $\geq 35\%$ del volum de la melsa, segons el que s'ha avaluat per RMI o TC. A més a més, una reducció de volum $\geq 35\%$ de la melsa o el fetge per RM o TC es considera resposta amb independència de l'examen físic.

††Els símptomes són avaluats per l'MPN-SAF TSS¹⁷. Els mateixos pacients avaluen l'MPN-SAF TSS, que inclou fatiga, dificultat de concentració, sacietat precoç, inactivitat, suor nocturna, picor, dolor ossi, malestar abdominal, pèrdua de pes i febre. La puntuació és de 0 (absent/tan bé com sigui possible) a 10 (el pitjor imaginable/el pitjor possible) per a cada element. El TSN MPN-SAF és la suma de tots els punts individuals (escala 0-100). La resposta als símptomes requereix una reducció de $\geq 50\%$ en el TSS MPN-SAF.

‡‡ L'assignació progressiva de la malaltia per esplenomegàlia requereix confirmació mitjançant RM o tomografia computada que mostri un augment de $\geq 25\%$ en el volum de la melsa des del començament. Els valors de referència tant per a l'exploració física com per als estudis d'imatge es refereixen al valor basal previ al tractament i no als mesuraments posteriors al tractament.

És fonamental considerar que la suspensió brusca del tractament pot produir un efecte rebot amb augment de l'esplenomegàlia i aparició de la simptomatologia constitucional a causa d'un alliberament important de citocines, per la qual cosa es recomana la disminució de la dosi de manera gradual i valorar l'ús concomitant de glucocorticoides.

Per a l'avaluació de la resposta es recomana:

- Control de la simptomatologia: és recomanable l'ús de l'escala MPN-SAFTSS:
 - Mensual durant els primers tres mesos.
 - Trimestral posteriorment.
- Control de la resposta esplènica, per palpació (seguiment amb ecografia abdominal opcional):
 - Trimestral durant el primer semestre.
 - Semestral posteriorment (posteriorment anual en cas de resposta completa).

iii. Esplenectomia

Es tracta d'una alternativa terapèutica pal·liativa amb les indicacions següents:

- Esplenomegàlia simptomàtica refractària al tractament citoreductor.
- Hipertensió portal simptomàtica.
- Necessitat de suport transfusional freqüent amb falta de resposta al tractament farmacològic.

Els principals beneficis d'aquest procediment són la millora de l'anèmia i de la simptomatologia constitucional. Ocasionalment, alguns pacients presenten millora de la trombopènia, però sol ser de curta durada.

No obstant això és una alternativa terapèutica que no està exempta de riscos i presenta una mortalitat peroperatoria del 5%-10%, si bé aquestes xifres han millorat amb la introducció de la cirurgia laparoscòpica (en molts casos l'elevada grandària de la melsa impedeix utilitzar la via laparoscòpica). Les complicacions peroperatories (infeccions, trombosis venoses abdominals i hemorràgies) es presenten en un 25% dels casos i les complicacions postoperatories (hemorràgia, trombosi, abscessos subfrènics, hepatomegàlia) en el 50%. La supervivència dels pacients després del procediment és de 12-24 mesos.

No es recomana l'embolització esplènica per falta d'evidència d'eficàcia d'aquesta.^{17,56}

iv. Tractament amb radioteràpia

L'MF es pot associar a hematopoesi extramedul·lar, fonamentalment al fetge i la melsa, amb un augment significatiu de la grandària d'aquest darrer. L'esplenomegàlia simptomàtica (compressió gastrointestinal, dolor, trombocitopènia amb requeriments transfusionals...) es pot tractar amb radioteràpia en pacients refractaris a inhibidors de JAK i no-candidats a cirurgia. El tractament amb radioteràpia pot reduir la grandària de la melsa de manera transitòria, però també s'associa a pancitopènia greu,⁵⁷ per la qual cosa s'utilitza de manera molt ocasional.

La dosi de radioteràpia varia segons les sèries publicades, des de 0,3 a 16 Gy en fraccions de 0,1 a 2 Gy/dia.^{17,57-60}

L'hematopoesi extramedul·lar no hepatoesplènica es pot presentar en diferents teixits i òrgans (columna vertebral, ganglis limfàtics, pleura, abdominal, peritoneu, pelvis...). Es poden utilitzar dosis baixes de radioteràpia (1-10 Gy en 1-10 fraccions).⁶¹ La radioteràpia també és una opció en l'MF associada a hipertensió pulmonar amb una única fracció de 1 Gy en tot el volum pulmonar.⁶² En el dolor ossi intens a les extremitats, una única fracció de 1 a 6 Gy en el camp afectat ha demostrat ser efectiva i ben tolerada.⁶³

La radioteràpia pot ser una opció terapèutica en el context del TPH al·logènic (vegeu apartat: Trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH) al·logènic).

Taula 9. Tractament de les manifestacions mieloproliferatives

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions			
					Paràmetres d'eficàcia		Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)		
52	Verstovsek S. COMFORT I	Fase III, doble cec, multicèntric	309	Ruxolitinib (155) Placebo (154)	Objectiu principal						Mediana de seguiment 51 setmanes.			
					Reducció de la grandària de la melsa (≤35%) en 24 setmanes ¹		41,9%	0,7%						
					Objectius secundaris									
					Durada de la reducció del volum de la melsa ≥48 setmanes		67,0 [46,4-81,1]							
					50% en una escala de símptomes		45,9	5,3						
					Mortalitat (51 setmanes)		8,4%	15,6%						
54	Verstovsek S. COMFORT I	(Actualització a 5 anys dels pacients tractats amb ruxolitinib)			Objectiu principal						2 mesurat per RM o TAC.			
					Reducció de la grandària de la melsa (≤35%)	Setmanes	24	48	96	144		192	240	264
						%3	41,9	36,6	34,9	28,5		22,6	20,1	28,5
					Objectius secundaris									
					Supervivència global (mediana)		NA	108 semanas						
					Mort (qualsevol causa)		69	82						
53	Harrison C.	Fase III, obert, multicèntric	219	Ruxolitinib (146) (15 si PQT ≤200.000 PQT o 20 mg si PQT >200.000) o MTS (73)	Objectiu principal									
					Reducció de la grandària de la melsa (≤35%) en les setmanes 24 ²		28%	0%						

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
					Objectius secundaris						
					Durada de la reducció del volum de la melsa $\geq$ 48 setmanes	NA (80% en resposta als 12 m)			<0,001		
					Progressió a les 48 setmanes	44 (30%)	19 (26%)			0,81[0,47-1,39]	

c. Trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH) al·logènic

i. Indicacions

El trasplantament de progenitors hematopoètics al·logènic, a més d'allargar la supervivència, és l'únic tractament potencialment curatiu per a l'MFP i l'MFS.⁶⁴ Les dades més recents descriuen una supervivència lliure de progressió als tres anys d'entre el 40 i el 50% després del trasplantament.⁶⁵

No obstant això, el TPH al·logènic s'associa a un risc significatiu de morbi-mortalitat relacionat amb el procediment. Per tot això, el moment òptim de practicar-lo i les indicacions són motiu de debat, especialment després de la incorporació dels fàrmacs inhibidors de JAK a l'algorisme terapèutic.⁶⁶

En la pràctica, són pocs els pacients amb MF que reben un TPH al·logènic (~10%), fonamentalment a causa de l'edat avançada de la majoria (l'edat mitjana al diagnòstic és de 65 anys i aquesta edat sol ser el límit establert per a la indicació d'un TPH al·logènic).⁵¹

No hi ha assajos clínics prospectius que hagin comparat el TPH al·logènic amb altres opcions terapèutiques o que hagin comparat prospectivament diferents modalitats del procediment.⁴ En la selecció dels pacients candidats hi ha controvèrsia sobre aspectes com ara l'edat, l'estat general i el grup de risc. El mal estat general o la hipertensió portal o pulmonar, que poden ser secundaris a la malaltia, prediuen una supervivència més curta després del TPH al·logènic.⁶⁶

Per indicar un TPH al·logènic s'ha de valorar el grup pronòstic al qual pertany el pacient sobre la base dels índexs pronòstics desenvolupats en aquesta malaltia. Si bé els resultats del TPH al·logènic són millors en els malalts de pronòstic menys desfavorable, no es considera indicat en els pacients de risc baix o intermedi-1 atesa la seva llarga esperança de vida i el risc de mortalitat associat al procediment.^{17,51,65-70} Les guies ELN actuals recomanen que el TPH sigui ofert a pacients d'edat inferior a 70 anys, de risc intermedi-2 o alt segons l'IPSS, DIPSS o DIPSS-Plus i amb relatiu bon estat general per la curta supervivència que presenten (mediana de supervivència inferior a cinc anys) i perquè els resultats són superiors als d'altres opcions terapèutiques.^{17,51,66,68-71} Aquesta diferència en els resultats no s'observa en els pacients amb risc baix o risc intermedi-1, per la qual cosa en aquest grup de pacients el TPH al·logènic quedaria reservat als menors de 65 anys amb algun dels factors següents: anèmia amb dependència transfusional resistent al tractament, blasts en sang perifèrica >2%, citogenètica desfavorable (definida a l'índex DIPSS-plus) o perfil molecular "triple negatiu".^{17,51,66,68-71} La presència d'alt risc obliga a un estret seguiment del pacient a fi de detectar precoçment una possible transformació leucèmica però ara com ara no és criteri per si mateix per indicar un TPH al·logènic.¹⁷

Recentement, l'EBMT/ELN ha proposat les indicacions següents del TPH al·logènic en l'MF:

1. Tots els pacients amb IPSS, DIPSS o DIPSS-plus de risc intermedi-2 o alt amb edat menor de 70 anys i bon estat general.

2. Els pacients amb risc intermedi-1 i edat menor de 65 anys si presenten algun dels factors de mal pronòstic següents: malaltia refractària a altres tractaments, anèmia amb dependència transfusional, presència de més de 2% de blasts en sang perifèrica i/o citogenètica adversa segons la classificació DIPSS-plus.

Altres consideracions:

- Els pacients amb malaltia de baix risc no haurien de ser considerats per a la pràctica d'un TPH al·logènic.
- Els pacients amb transformació a leucèmia secundària no són candidats a TPH al·logènic d'entrada i haurien de rebre tractament intensiu i considerar el procediment una vegada assoleixin una remissió parcial o completa.⁶⁷
- Una vegada indicat el TPH seria recomanable aplicar el MTTTS (Myelofibrosis Transplant Scoring System) perquè té en compte factors no sols relacionats amb la malaltia sinó també factors específics del TPH, encara que el seu valor en la millora de l'estratificació pronòstica dels pacients ha de ser validat.⁷²
- Finalment, l'evidència del TPH autogènic en MF és escassa. Un estudi al respecte es va tancar prematurament per fracàs de l'empelt o recuperació hematopoètica incompleta en un 21% dels pacients. Les recaigudes en el TPH autogènic són freqüents, probablement a causa de la presència de cèl·lules de la malaltia residuals.

ii. Esplenectomia/radioteràpia pre-TPH al·logènic

La presència d'esplenomegàlia abans del TPH al·logènic s'associa a una recuperació hematopoètica més lenta i més risc de fracàs de l'empelt i és un factor de mal pronòstic si és més gran de 22 cm.

Hi ha controvèrsia pel que fa als beneficis que aporta l'esplenectomia abans del TPH al·logènic perquè en algunes sèries no sembla avançar l'empelt ni tenir influència en la supervivència lliure de malaltia;⁷³ l'ús de sang perifèrica com a font de progenitors pot contrarestar l'efecte negatiu de l'esplenomegàlia.⁷⁴ En estudis retrospectius s'ha evidenciat una recuperació de neutròfils més precoç, menys requeriment transfusional⁷⁵ i una supervivència global i una supervivència lliure de malaltia més llargues en pacients esplenectomitzats.^{76,77} La principal limitació dels resultats d'aquestes sèries és que en el grup comparador (pacients no esplenectomitzats) el percentatge de pacients amb esplenomegàlia de més de 20 cm és baix o desconegut. Una sèrie de pacients que van rebre un TPH al·logènic previ a 1990 suggereix que l'esplenectomia es podria associar a més gravetat de la malaltia d'empelt contra receptor aguda, però aquestes troballes no s'han reproduït en sèries més recents.⁷⁸

D'altra banda, l'esplenectomia s'associa a una freqüència elevada de complicacions (25%-50% de risc d'hemorràgies, trombosis o infeccions en el postoperatori) i fins i tot pot tenir una mortalitat del 5%-10%; és possible que els pacients d'aquestes sèries publicades tinguin un estat general més dolent que els que són candidats a TPH al·logènic, perquè l'esplenectomia sol indica-se quan l'objectiu del tractament és pal·liatiu.^{79,80}

Per tot això, la indicació d'esplenectomia abans del TPH al·logènic es reserva als pacients amb esplenomegàlia important refractària a altres tractaments o no-candidats a fàrmacs inhibidors de JAK. Això

no obstant, en molts centres l'esplenectomia ha caigut en desús a causa de les altes taxes de complicacions i l'acceptable taxa d'èxit de l'empelt després del TPH al·logènic, fins i tot en pacients amb esplenomegàlia. En aquest sentit, està creixent la indicació de radioteràpia a dosis baixes abans del TPH al·logènic per intentar reduir la grandària de la melsa i millorar la recuperació post-TPH sense la morbiditat de l'esplenectomia, encara que l'evidència és limitada i amb sèries petites.^{81,82} En un estudi portat a terme en vuit pacients, la dosi mediana utilitzada va ser de 4,5 Gi (extrems 3,0–6,0 Gi) en 3–6 fraccions durant 6 dies (extrems 3-9 dies) i van acabar el tractament una medana de 14 dies abans del TPH al·logènic (extrems 7-24 d). La toxicitat aguda va ser lleu i s'esperava que les baixes dosis utilitzades no causessin toxicitat tardana. Els resultats d'aquest estudi suggerien un benefici en la cinètica de recuperació hemoperifèrica post-TPH. L'hematopoesi extramedul·lar no hepatoesplènica es pot presentar en diferents teixits i òrgans (columna vertebral, ganglis limfàtics, pleura, abdominal, peritoneu, pelvis...). Es poden utilitzar dosis baixes de radioteràpia (1-10 Gy en 1-10 fraccions).⁶¹ La radioteràpia també és una opció en l'MF associada a hipertensió pulmonar amb una única fracció de 1 Gy en tot el volum pulmonar.⁶² En el dolor ossi intens a les extremitats, una única fracció de 1 a 6 Gy en el camp afectat ha demostrat ser efectiva i ben tolerada. És per això que el benefici d'aquesta estratègia terapèutica és controvertit encara avui.^{81,82}

iii. Inhibidors de JAK pre-TPH al·logènic

Ruxolitinib no és capaç d'eliminar el clon neoplàsic, encara que els resultats dels estudis aleatoritzats COMFORT suggereixen un increment de la supervivència dels pacients afectats d'MF tractats amb ruxolitinib respecte als tractats amb placebo o amb el millor tractament disponible, la qual cosa s'ha atribuït a una millora de l'estat general i al fet que els pacients desenvolupen menys complicacions relacionades amb la malaltia.

Els efectes beneficiosos potencials de l'ús d'un inhibidor de JAK abans del TPH al·logènic són:

1. Millora de l'estat general del pacient.
2. Reducció de l'esplenomegàlia.
3. Reducció del risc de malaltia d'empelt contra receptor.

Per contra, els efectes potencialment negatius d'aquest tractament són:

1. Alliberament de citocines quan se suspèn just abans del TPH.
2. Retard de la recuperació hemoperifèrica post-TPH al·logènic.
3. Increment del risc de complicacions infeccioses.
4. Disminució de l'efecte de l'empelt contra la malaltia.
5. Interaccions farmacològiques.
6. Possible aparició de síndrome de lisi tumoral.^{51,64,70}

Els resultats preliminars d'un estudi prospectiu (JAK-ALLO) que va avaluar l'eficàcia d'inhibidors de JAK en el TPH al·logènic van evidenciar l'aparició d'efectes adversos greus (xoc cardiogènic i síndrome de lisi tumoral, entre d'altres). La suspensió brusca del fàrmac i l'esplenectomia prèvia podrien haver contribuït a l'aparició d'aquestes complicacions. Aquests efectes adversos no es van observar en altres estudis

retrospectius ni a curt ni a llarg termini. A l'estudi retrospectiu més ampli es van produir efectes adversos en dos dels 66 pacients que van rebre inhibidors de JAK abans del TPH al·logènic.

El Myeloproliferative Disorders Research Consortium ha portat a terme estudis prospectius fase II per avaluar l'estratègia de disminució de l'inhibidor de JAK abans del TPH al·logènic.^{64,83} D'acord amb l'evidència disponible es recomana mantenir la inhibició de JAK fins a l'inici del tractament de condicionament a fi d'evitar la reaparició brusca dels símptomes per augment de citocines en suspendre el fàrmac. Es recomana disminuir de manera progressiva la dosi entre 5-15 dies en funció de la que s'estigui administrant al pacient i associar-hi glucocorticoides per evitar la síndrome d'alliberament de citocines.

Estudis retrospectius descriuen una supervivència més llarga i menys mortalitat relacionada amb el procediment en pacients que van respondre a inhibidors de JAK abans del TPH al·logènic, probablement a causa d'una millora de l'estat general en el moment de practicar el procediment.^{67,84} En aquest sentit, en pacients candidats a TPH al·logènic que responen a inhibidors de JAK es recomana no posposar el procediment fins al fracàs del tractament i fer-lo quan el pacient està en tractament en les millors condicions.^{17,51,67,69,84} Tota aquesta evidència ha de ser validada en assajos clínics prospectius per incorporar el tractament amb inhibidors de JAK en el període previ al TPH al·logènic i, així mateix, se n'ha d'avaluar més a fons l'ús en el post-TPH.^{51,64}

Hi ha diferents estratègies de suspensió de ruxolitinib pre-TPH al·logènic, però l'estratègia òptima de suspensió encara no està ben definida:

- Disminució progressiva durant dues setmanes a 5 mg/12 h fins a l'inici del condicionament (n =14). Aquesta estratègia no es va associar a complicacions.⁸⁵
- A l'estudi JAK ALLO, la retirada de ruxolitinib es va fer en un període de 10 dies, associada a glucocorticoides 0,5 mg/kg/dia i profilaxi de lisis tumoral (n = 22).⁸⁶ Amb aquesta estratègia es van observar efectes adversos greus com ara xoc cardiològic i síndrome de lisi tumoral, entre d'altres.
- Tractament amb ruxolitinib fins al dia abans de l'inici del condicionament, sense disminució progressiva (n = 22); amb aquesta estratègia no es van observar complicacions.⁸⁷

iv. Característiques del trasplantament. Condicionament

Atès que la indicació de TPH al·logènic és relativament poc freqüent en l'MF, la majoria de la informació prové de sèries retrospectives, caracteritzades per una gran heterogeneïtat de procediments.

Taula 10. Factors de mal pronòstic

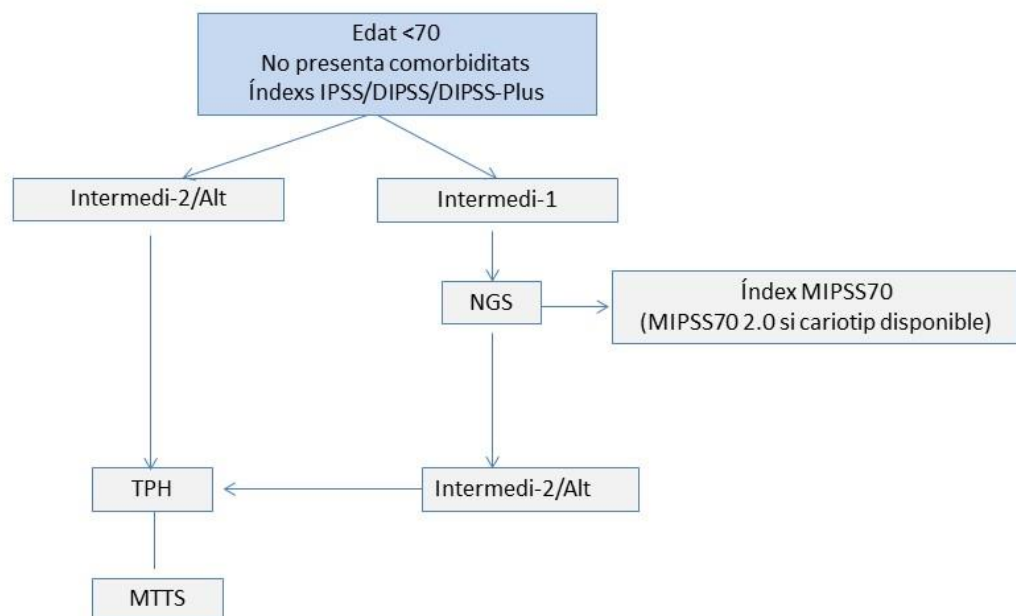
Donant HLA no idèntic/>55anys	SG	Kröger ⁸⁸
Esplenomegàlia i transfusió de 20 >concentrats d'hematies.	SG Fracàs de l'empelt	Bacigalupo ⁸⁹
Donants alternatius (no emparentats)	Fracàs de l'empelt	Bacigalupo ⁸⁹ , Patriarca ⁹⁰
DIPSS d'alt risc	SG	Scott ⁷⁷

Triple negatiu	SG	Panagiota ⁹¹
ASXL1/IDH2	Pitjor SLI	Kroger ⁷⁶
CALR	Millor SG	
Donante HLA idèntic, inexistència de blasts, índex de Karnovski >90%	SG	Ballen ⁹²
>57 anys en el moment del TPH al·logènic, JAK2 V617F negatiu, símptomes constitucionals	SG	Alchalby ¹²

TPH: trasplantament de progenitors hematopoètics; DIPSS: Dynamic IPSS (International Prognostic Score System); SG: supervivència global; SLM: supervivència lliure de malaltia.

Figura 3. Algorisme d'avaluació de pacients candidats a TPH

Avaluació de pacients candidats a TPH segons índexs pronòstics



NGS: Next Generation Sequencing; TPH: trasplantament de progenitors hematopoètics al·logènic; MTTs: Myelofibrosis Transplant Scoring System (factors relacionats amb la malaltia i el TPH).

Donant

També és controvertit el tipus de donant òptim per al procediment. El TPH al·logènic practicat amb un donant HLA no idèntic obté pitjors resultats i una mortalitat més elevada que quan el donant és HLA idèntic (incidència acumulada de mortalitat no relacionada amb la recaiguda del 38% vs 12%, respectivament).⁹³

La primera opció és el TPH al·logènic de donant emparentat (DE) HLA idèntic. En absència de donant familiar HLA idèntic, la millor opció és el donant no emparentat (DNE) 8/8, encara que els procediments amb aquest tipus de donant s'associen a pitjors resultats en la majoria d'estudis.^{94-96,73,97} Davant l'absència de DE o DNE HLA idèntic, la indicació de TPH al·logènic amb fonts alternatives es reserva per a pacients que

no responen al tractament mèdic o que presenten alt risc de transformació a leucèmia secundària. Una opció és el donant haploidèntic familiar, si bé la informació sobre els resultats d'aquesta modalitat de trasplantament és limitada. En una sèrie recent de l'EBMT, els resultats van ser comparables als del trasplantament de DNE HLA idèntic.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Font

Com a font de progenitors s'utilitza amb més freqüència la sang perifèrica, que se associa a un empelt més ràpid que amb progenitors de medul·la òssia.⁸⁶

Els resultats del trasplantament de sang de cordó umbilical en mielofibrosi són discrets.¹⁰¹

Condicionament

La intensitat del condicionament (mieloablatiu [AMA] vs intensitat reduïda [AIR]) no s'ha comparat en estudis prospectius; l'evidència disponible procedeix de sèries retrospectives.^{86,102} Considerant que l'edat mitjana de presentació d'aquesta malaltia és superior a 60 anys, l'ús d'AIR afavoreix la possible realització del TPH al·logènic en aquests pacients. Els resultats globals d'aquest tipus de condicionament han millorat en les últimes dècades, però la mortalitat relacionada amb el procediment continua sent alta (30% el primer any), similar a la descrita en altres indicacions amb AMA. L'ús de condicionaments mieloablatius es reserva per a pacients joves amb un índex de comorbiditat de Sorror (HCT-CI) baix o en el context d'assajos.^{64,103}

Recomanacions

AIR (>45 i <65 anys/HCT>3): no hi ha evidència per recomanar un règim de condicionament o l'altre:^{104,105}

- Fludarabina i busulfan^{104,106}
- Fludarabina i melfalan¹⁰⁷

L'experiència amb TPH al·logènic haploidèntic encara és escassa, però va en augment; se solen utilitzar esquemes d'AIR com busulfan 3,2 mg/kg, 2 dosis (3 dosis en menors de 60 anys), fludarabina 150 mg/m² en 3 dies i tiotepa 10 mg/kg en 2 dies.^{104,108}

AMA (condicionament mieloablatiu) (<45 anys):

Fludarabina i busulfan (combinació més freqüent d'acord amb les dades de l'EBMT, vegeu manuscrit de McLornan).

- Ciclofosfamida 60 mg/kg al dia durant dos dies consecutius i busulfan oral a una dosi inicial a 4 mg/kg/dia ajustada segons l'àrea sota la corba (Css 800-900 ng/ml) durant 4 dies.⁹³
- Ciclofosfamida 60 mg/kg al dia durant dos dies i irradiació corporal total (10 Gy en quatre dosis); aquests condicionaments s'associen a una toxicitat elevada.¹⁰⁹ Ús infreqüent en aquest context (vegeu article de McLornan).

Fàrmacs associats a la quimioteràpia de condicionament (aquesta informació potser no és necessària en aquesta guia de maneig general de l'MF)

En cas d'utilitzar busulfan en el règim de condicionament s'hi ha d'associar fenitoïna.^{110,111}

Per prevenir la malaltia venooclusiva hepàtica (EVOH) s'utilitza l'àcid ursodeoxicòlic.¹¹²

En la profilaxi d'EICR se solen utilitzar els inhibidors de calcineurina i metotrexat. També s'ha demostrat la seguretat de tacrolimús i rapamicina en condicionaments com Flu-Mel/Flu-Bu.¹¹³

Seguiment

Es recomana el monitoratge de les mutacions *driver* prèviament identificades (JAK2 V617F, CALR, MPL), atès que són un marcador de persistència de malaltia o de recaiguda, amb la periodificació següent: dia +30, dia +100, +6 mesos, + 12 mesos post-TPH al·logènic; posteriorment, monitoratge anual.

La persistència de JAK2 V617F als sis mesos del TPH al·logènic s'associa a alt risc de recaiguda hematològica.¹¹⁴ Fins i tot una càrrega al·lèlica superior a l'1% en el dia +28 del TPH al·logènic s'associa a una supervivència lliure de malaltia més baixa i a un risc de progressió més elevat.¹¹⁵ La mutació CALR també pot ser un marcador de recaiguda post-TPH al·logènic.¹¹⁶

Paral·lelament, s'ha de fer un estudi de quimerisme segons el protocol de cada centre.

Finalment, es recomana practicar una biòpsia de medul·la òssia als 6 i 12 mesos per avaluar la fibrosi medul·lar. En un estudi prospectiu⁸⁸ es va avaluar una sèrie de 16 pacients després de l'empelt de progenitors (+30-50 dies), als 100 i 365 dies post-TPH al·logènic, i es va evidenciar una millora o la desaparició de la fibrosi medul·lar en el 57%, 69% i 93% dels pacients, respectivament.

v. Recaiguda

Davant la recaiguda morfològica o molecular es plantegen estratègies de retirada ràpida de la immunodepressió i fins i tot infusions de limfòcits de donant (ILD) en dosis ascendents.^{114,117,118} El quimerisme de poblacions granulocitàries/limfocitàries pot ajudar a la selecció de la millor estratègia de rescat en aquesta situació.

L'ús d'ILD pot ser útil tant com a profilaxi (per la persistència de la mutació JAK2 V617F) com per recaiguda de la malaltia (molecular o hematològica). Els resultats són favorables quan s'utilitza ILD en presència de recaiguda molecular o persistència de la mutació *driver*, amb respostes moleculars de fins al 68%. Davant una recaiguda franca de la malaltia només s'ha aconseguit una millora simptomàtica. Davant el fracàs a les ILD es pot valorar un segon TPH al·logènic.^{95,119} L'ús de ruxolitinib post-TPH al·logènic té un paper limitat i només es valora en cas de recaiguda simptomàtica i/o amb esplenomegàlia per a control de símptomes, ja que la seva activitat contra el clon leucèmic és molt limitada.¹²⁰

Recomanacions de profilaxi generals i en relació amb tractaments específics (ruxolitinib)

1. En els estudis COMFORT-I i II, es va observar una baixa incidència d'infeccions (la majoria broncopulmonars i urinàries). Posteriorment, amb l'ús més generalitzat de ruxolitinib s'han descrit infeccions oportunistes com reactivacions de virus d'hepatitis B i tuberculosi. Aquestes són molt infreqüents però greus.
2. Recomanacions de profilaxi i seguiment:¹²¹⁻¹²⁵

Prova	Cribatge	Profilaxi
HBV AgS +/- càrrega viral negativa	Abans de l'inici del tractament (càrrega viral cada 3 mesos durant el tractament)	Lamivudina 100 mg/dia Detecció precoç S'ha d'utilitzar la mínima dosi de ruxolitinib
HCV IgG +	Abans de l'inici del tractament (càrrega viral cada 3 mesos)	Cap
Tuberculosi (quantiferon positiu)	Quantiferon abans de l'inici del tractament	Profilaxi individualitzada (la isoniacida augmenta els nivells de ruxolitinib)
Toxoplasma IgG+/IgM-	Abans de l'inici del tractament (poc habitual en pràctica clínica)	Cotrimoxazol p. o. si hi ha limfopènia associada (poc habitual en pràctica clínica)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	No hi ha prova de cribatge	Septrin forte (poc habitual en pràctica clínica)
HSV i/o VZV IgG+/ infeccions de repetició	Abans de l'inici del tractament	Aciclovir 400/12 p. o. (profilaxi secundària)
CMV-, EBV IgG +	Abans de l'inici del tractament (PCR cada 3 mesos durant el tractament, en pacients que tinguin un altre immunodepressor (p. ex.: glucocorticoides). No sol fer-se de rutina.	Cap

Taula 11. Estudis en TPH

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
92	K. Ballen <i>et al.</i> <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2010	Estudi observacional de cohorts Informació de més de 450 centres Tots els pacients amb mielofibrosi primària	289	Tipus de donant i tipus d'al·lo-TPH. 56% (n = 162) DE HLA-id. 83% AMA i 17% AIR. 18% de pacients amb esplenectomia 35% (n = 101) DNE (37% HLA-id). 71% AMA i 29% AIR. 38% de pacients amb esplenectomia 9% (n = 26). Donant familiar parcialment compatible. 88% AMA i 12% AIR. 13% de pacients amb esplenectomia Variabilitat en els règims de condicionament	Objectiu principal DE HLA-id (n = 162) DNE (n = 101) DE no HLA-id (n = 26)						Igual fallada d'empelt amb o sense esplenectomia (13,3% vs 13,2%). No hi ha increment de fallada d' <i>engraftment</i> en esplenomegàlia. Factors de bon pronòstic: DE HLA-id, PS >90% i absència de blasts perifèrics.
					Recuperació (<i>empelt</i>) hematopoètica:				83% (76-90)%		
					Empelt neutròfils 0,5 x 10 ⁹ /L (100 d)	95% (91-98)% 79% (72-85)%	83% (76-90)% 59% (49-69)%		59% (49-69)% 40% (31-50)%		
					Empelt plaquetes 20 x 10 ⁹ /L (12 setmanes)	43% (35-50)% 40% (32-48)%	40% (31-50)% 32% (23-41)%		32% (23-41)%		
					MICH a (100 d)						
					MICH c (24 mesos)	54% (46-62)% 44% (36-52)% 37% (26-46)%	41% (31-51)% 33% (23-43)% 30% (20-40)%		41% (31-51)% 33% (23-43)% 30% (20-40)%		
					SG 1r a SG 3r a SG 5è a	25% (18-32)% 32% (24-41)%	21% (2-28)% 23% (15-32)%		21% (2-28)% 23% (15-32)%	p = 0,65 (DE HLA-id vs altres donants)	
					Recaiguda 1r a Recaiguda 5è a						
					Objectius secundaris DE HLA-id DNE						
					Mortalitat relacionada amb el trasplantament 1 any	27%	43%	p = 0,02			
					Mortalitat relacionada amb el trasplantament 5 anys	35%	50%				

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
75	Zihai Li <i>et al.</i> <i>Blood</i> . 2001	Estudi retrospectiu Pacients amb esplenomegàlia amb o sense esplenectomia abans de l'al·lo-TPH.	26	46% (n = 12) DE HLA-id 31% DNE 23% donant familiar parcialment compatible Variabilitat en els règims de condicionament	Objectiu principal amb esplenectomia (n = 11). Sense esplenectomia (n = 15)						En pacients esplenectomitzats s'observa una recuperació de neutròfils més precoç.
					Dia de la recuperació hematopoètica						
					Empelt neutròfils 0,5 x 10 ⁹ /L	18 (14-51)		23 (19-85)		p = 0,04	
					Empelt neutròfils 1 x 10 ⁹ /L	22 (15-54)		25 (20-28)		p = 0,03	
					Empelt plaquetes 20 x 10 ⁹ /L	15,5 (8-93)		19 (11-48)		ns	
80	M. Robin <i>et al.</i> <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2017	Estudi retrospectiu Pacients amb esplenomegàlia amb o sense esplenectomia abans de l'al·lo-TPH. Mielofibrosi primària en un 78% Resta MF secundària 46% (n = 39) esplenectomitzats	85	Tipus de donant i tipus d'al·lo-TPH. <u>Cohort NE</u> DE HLA-id 56% DNE HLA-id 15% DNE HLA discordant 28% AIR 78% <u>Cohort E</u> DE HLA-id 54% DNE HLA-id 23% DNE HLA discordant 20% AIR 87%	Objectiu principal. Amb esplenectomia. Sense esplenectomia						No hi va haver més risc de recaiguda, mortalitat sense recaiguda o mort en pacients esplenectomitzats. DNE continua sent factor de mal pronòstic.
					Dia de la recuperació hematopoètica						
					Empelt neutròfils 0,5 x 10 ⁹ /L	14		18			
					Empelt plaquetes 20 x 10 ⁹ /L	14		19			
					Recuperació (empelt) Hematopoètica						
80	M. Robin <i>et al.</i> <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2017	Estudi retrospectiu Pacients amb esplenomegàlia amb o sense esplenectomia abans de l'al·lo-TPH. Mielofibrosi primària en un 78% Resta MF secundària 46% (n = 39) esplenectomitzats	85	Tipus de donant i tipus d'al·lo-TPH. <u>Cohort NE</u> DE HLA-id 56% DNE HLA-id 15% DNE HLA discordant 28% AIR 78% <u>Cohort E</u> DE HLA-id 54% DNE HLA-id 23% DNE HLA discordant 20% AIR 87%	Objectiu secundaris. Amb esplenectomia (n = 11). Sense esplenectomia (n = 15)						
					MICH aguda II-IV	63%		66%			
					MICH crònica	6/10		5/13			
					SLP 3 anys	73%		64%		ns	

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions	
					Paràmetres d'eficàcia		Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
					Objectius secundaris. Amb esplenectomia. Sense esplenectomia							
					SG (5 anys) non-relapse mortality 2 a		61,2% (47,6-78,7)% 23,1%		40,6% (27,1-60,8)% p = 0,071 32,6% p = 0,62			
					Recaiguda 2 a		10,2%		21,9% p = 0,10			
					Els esdeveniments adversos posteriors a la cirurgia van ser principalment trombosi i hemorràgia. Hi va haver una recuperació hematològica més curta, particularment recuperació de neutròfils, en pacients amb esplenectomia.							
84	M. Shanavas <i>et al. Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2016	Estudi retrospectiu multicèntric	100	En funció de la resposta a l'inhibidor JAK1/2 previ a l'al·lo-TPH. Cohort A: millora clínica (n = 23) Cohort B: malaltia estable (n = 31) Cohort C: citopènia de nova aparició, augment de blasts o intolerància (n = 15) Cohort D: progressió de la malaltia i esplenomegàlia (n = 18) Cohort E: progressió de la malaltia i T leucèmia (n = 13).	Objectiu principal. Cohort A. Cohort B. Cohort BCD n = 23 n = 31 n = 64						A l'anàlisi multivariant, la resposta als inhibidors de JAK1/2 (p = 0,03), la puntuació del DIPSS (p = 0,003) i el tipus de donant (p = 0,006) van ser predictors independents de supervivència.	
					SG 2a		91% (69%-8%)	54% (32%-2%)	55% (39%-68%)			Diferència d'SG entre la cohort A i BCD i E Estadística ment significativ a (p = 0,01)
					Totalitat de cohorts ABCDE							
					MICH aguda II-IV 100 d MICH crònica 2 a SG 2 a		37% (27%-47%) 48% (35%-62%) 61% (49%-71%)				Una conclusió de l'estudi és que els inhibidors s'han de continuar prop de l'inici de la teràpia de condicionament.	
					Recaiguda 2 a		17% (6%-27%)					

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions				
					Paràmetres d'eficàcia		Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)			
5	E. Klyuchnikov et al. <i>British Journal of Haematology</i> . 2012	Estudi retrospectiu multicèntric	30	Pacients en recaiguda o amb fallada de l'empelt post al·lo-TPH Grup de pacients sotmesos a ILD (n = 26) i grup de pacients sotmèss a un segon al·lo-TPH (n = 17, inclou pacients sense resposta a ILD)	Objectiu principal Grup ILD (n = 26). Grup 2n al·lo-TPH (n = 17)						L'estudi inclou pacients amb recaiguda molecular, pacients amb recaiguda morfològica i pacients amb fallada d'empelt (n = 3).				
					Resposta		39% (n = 10)	71% (n = 12)							
					Sense resposta		61%	29%							
					MICH aguda II-IV		12%	47%							
					MICH crònica		36%	46%							
SG 1 a		82% (58%-100%)													
SLP		70% (35-100%)													
Objectius secundaris Grup ILD + Grup 2n al·lo-TPH (n total = 30)															
SG 2 a		70% (49%-89%)													
SLP		67% (48%-86%)													
6	V. Gupta et al. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> . 2014	Estudi observacional de cohorts Informació de més de 450 centres Pacients amb MFP sotmesos a TPH amb condicionament d'intensitat reduïda	233	Règims de condicionament: - Basat en FluTBI (n = 51; 22%) - Basat en FluMel (n = 65; 28%) - Basat en FluBu (n = 89; 38%) - Altres (n = 28; 12%)	Objectiu principal						No és un EC. 50 m de seguiment pacients vius.				
					SG 1r a		62% (55%-68%)		Comparació règims condicionament: FluMel va mostrar tendència a menys mortalitat en comparació amb FluBu (59% vs 41%) (RR, 0,63; P = 0,06) Anàlisi multivariant: SG a 5 a més alta amb donant emparentat vs no emparentat (p = 0,002)						
					SG 3r a		52% (45%-58%)								
					SG 5è a		47% (40%-53%)								
					Objectius secundaris										
					Recuperació hematopoètica: - Empelt neutròfils (28 d/100 d)		84% (78%-88%)/97% (92%-99%) 47% (40%-53%)/77%(70%-82%)		No hi ha diferències respecte al tipus de donant						

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
					- Empelt plaquetes (28 d/100 d)						
					MICH a G II-IV/GIII-IV 100 d	37% (30%-43%)	19%(15%-25%)			Risc més alt en donant no emparentat (p = 0,02)	
					MICH crònica 5 anys	51%(44%-58%)				No hi ha diferències respecte al tipus de donant	
					Recaiguda/progressió 5 anys	48%(42%-55%)				No hi ha diferències respecte al tipus de donant	
					Mortalitat sense recaiguda a 5 anys	24%(18%-31%)				Tipus de donant associat amb superior NRM (P <0,0001)	
					SLP a 5 anys	27%(21%-34%)				Tipus de donant impacte significatiu en SLP (P = 0,03), inferior per a emparellat / no coincident	
7	M. Robin <i>et al.</i> <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2016	Estudi prospectiu descriptiu Pacients amb MF primària i secundària	160	FM règim vs FB règim ± ATG 30 mg/kg en DE i 60 mg/kg per a DNE FM: Flu 90 mg/m ² i Mel 140 mg/m ² FB: Bu iv (o oral equivalent) 8 mg/kg + Flu 180 mg/m ² ATG		Grup FM (55)	Grup FB (105)				No és un EC.
					SLP 7 a	52% (40,1-67,9)	32,8% (21,8-49,4)			L'anàlisi multivariant no mostra diferències entre els dos grups	Grups discordants en grandària de mostra.
					SG 7 a	52% (39,9-67,8)	58,7% (48,3-71,4)				Mediana de seguiment de 63 mesos.
					Mortalitat sense recaiguda	43,8% (28,7-55,7)	31,5% (20,3-41,5)				
					Taxa de recaiguda	Inferior en grup FM			0,008	9,21 (1,81-46,9)	
					Incidència d'MICH aguda G II-IV	61,8% (46,6-72,79)	31,4% (22-39,7)		0,001		No hi ha diferències estadísticament significatives en SG ni SLP.
					Incidència d'MICH crònica	48,9% (33,6-60,7)	53,5% (42-62,4)				

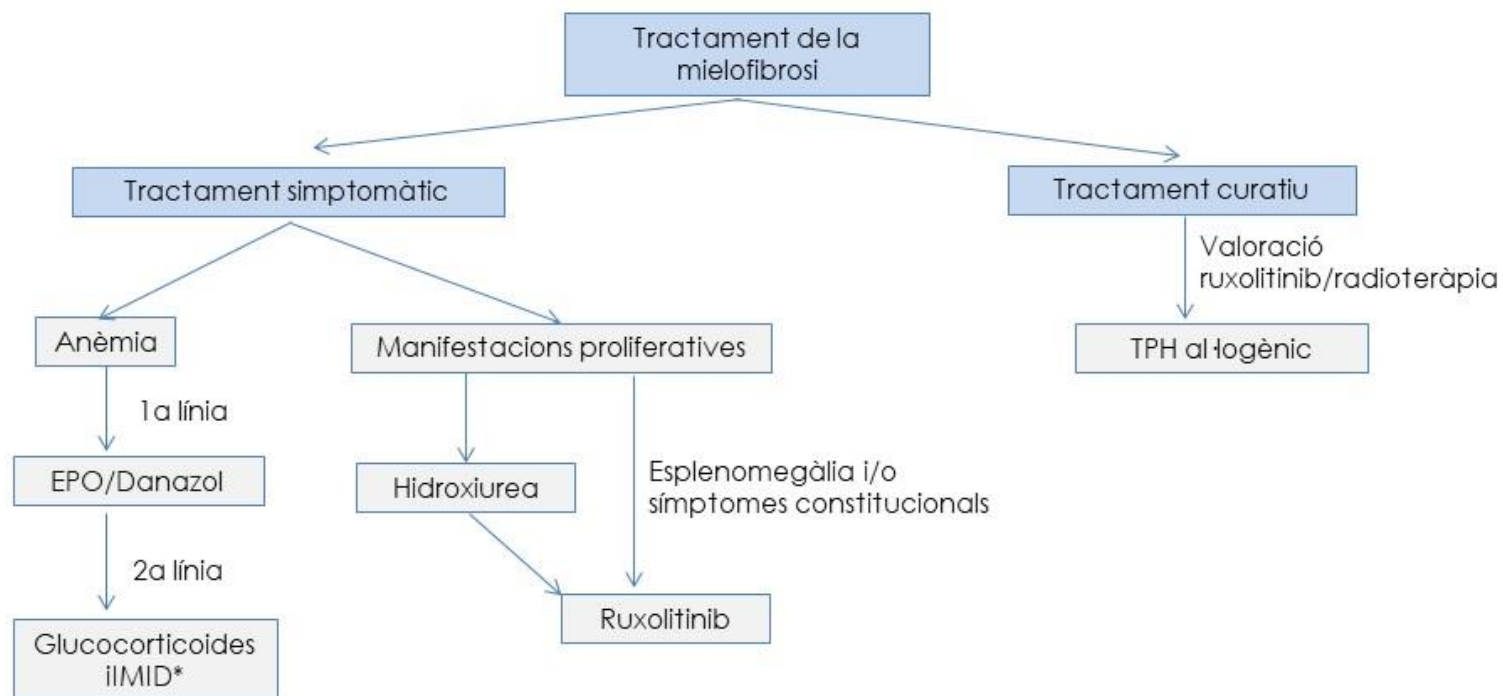
Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions		
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)			
8	N. Kröger et al. Blood. 2009	Fase II, prospectiu, multicèntric, obert, no controlat	103	Bu 10 mg/kg oral (o iv dosi equivalent) en 10 dosis x 3 dies/Flu 180 mg/m² (30 mg/m² x 6 dies) + ATG 3x10 mg/kg (en DNE) o 3x20 mg/kg DNE seguit d'al·lo-TPH DE (33) vs DNE (70)	Objectiu principal						EC obert no comparatiu.		
					Mortalitat sense recaiguda a 1 any de l'al·lo-TPH	16% (9%-23%)		FR que ↑ mortalitat sense recaiguda: edat >55 a, HLA no compatible i estadi de la malaltia					
					HLA comp vs HLA no comp	12% (5-19) vs 38% (15-61)			0,003				
						Mortalitat sense recaiguda inferior significativament en pac. amb DE							
					Objectius secundaris						Anàlisi univariant i multivariant.		
					Incidència MICH aguda				No hi ha diferències en MICH aguda entre donant emparentat o no				
					- gr 2-4	27%							
					- gr 3-4	11%							
					Incidència MICH crònica	49%							
					SG a 5 a	67%							
					- Edat <55 a vs >55a	82% vs 48%				0,003		Pacients JAK2 + millor SG i SLM que els pacients JAK2	
						- HLA compatible vs HLA no compatible	74% vs 38%						0,003
					SLM a 5 a		51%						
					SLM a 3 a:	59% vs 40%				0,01			
					HLA comp vs HLA no comp	80% vs 61% vs 41%				0,01			
					Lilla score (baix – interm - alt)								
					Incidència recaiguda post-al·lo-TPH a 3 a	22% (13%-31%)						No hi ha diferències en recaiguda post al·lo-TPH en funció del tipus de donant (DNE o DE)	
51% (20-82) vs 20% (10-30)				0,05									
14%-22%-34%				0,02									
- Esplenectomia vs no													
- Lilla score (baix – interm - alt)													

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments		Resultats						Validesa/ Observacions
						Paràmetres d'eficàcia		Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	
					Incidència recaiguda post al·lo-TPH a 5 a		29% (16%-42%)					
9	A.M. Raiola <i>et al. Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2013	Anàlisi retrospectiva de dos anys Malalts hematològics d'alt risc que reben tractament a altes dosis de CFM post-TPH amb condicionament MA Tractats segons protocol de cada centre	50	Condicionament MA: tiotepa, Bu, Flu o TBI + Flu		Incidència acumulada injert		90% per a neutròfils el dia +32 86% per a plaquetes el dia +60				No és un EC. Utilització de diferents règims de condicionament.
						Complicacions relacionades amb el TPH		30% cistitis hemorràgica; 26% sèpsia per G+; 10% infecció invasiva per <i>Aspergillus</i> 50% reactivació CMV				
						MICH aguda GIII (% pac.)		6%		No hi ha correlació entre el nombre de cèl·lules CD3+ infoses i MICH aguda		
						MICH crònica moderada (% pac.)		10%				
						TRM (% pac.)		18%				
						IC recaiguda vs resposta completa		26% vs 9%		0,1		
						Recaiguda (% pac.)		26%		0,1		
						IC malaltia activa vs resposta completa		33% vs 17%				
						SG 18 m post-TPH		62%				
SLM 18 m post-TPH		51%										
Pacients en remissió vs malaltia activa (22 m)		68% vs 37%				0,001						
10	M. Ditschkowski <i>et al. Haematologic a.</i> 2012	Anàlisi retrospectiva Pacientes amb MF primària (n = 47) o secundària (n = 29) Avaluació factors de risc que influeixen en el resultat post-TPH	47	MICH crònica		Inferior en pacients que reben tractament pre-TPH (P = 0,004) o anticossos per a immunoprofilaxi (P = 0,015)						
				Incidència acumulada Mortalitat sense recaiguda	1 a 3 a 5 a	26% (17-38%) 33% (22-35%) 36% (35-50%)		MICH aguda incrementa la incidència (p = 0,006)				
						Recaiguda (n = 12)		5,5 m		Factors de risc predictius: - Anormalitats citogenètiques amb cariotip aberrant (p = 0,004) - Tractament immunoprofilaxi amb alemtuzumab (p = 0,009) - Absència MICH crònica (p = 0,001)		
				IC a 5 a		19% (11-32%)						

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions	
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
		16 anys seguiment		Supervivència global (mitjana)	96,2 m	SG més alta en pacients sense malaltia avançada (p = 0,008)						
		5 anys				53% (40-85%)	Puntuacions baixes DIPSS superior taxa SG a 5 a (76%) en comparació amb intermedi-1 (48%) o intermedi-2 o alt (38%)					
				Recaiguda lliure de malaltia			SG reduïda en pacients sense MICH crònica (p <0,001) o amb tractament farmacològic pre-TPH (p = 0,007)					
		Factors favorables: 1) Malaltia no avançada (HR 2,5 (1,2-4,9) p = 0,01). 2) Baix risc escala DIPPS 1,4 (1,1-1,7) (p = 0,014). 3) Sense tractament pre-TPH (HR = 2,7 (1,3-5,7) p = 0,009)										
11	D.S. Snyder <i>et al. Biology of Blood and Marrow Transplantatio</i> n. 2009	Sèrie prospectiva	23	Tacrolimús/sirolimús ± MTX (grup exp.) vs CsA/MMF ± MTX (grup ctr)		14	9				No és EC	
		Empelt neutròfils			Dia +8 a 26 post-TPH (16,5 dies mitjana) (n = 22)					Sèrie petita de pacients.		
		Empelt plaquetes			Dia +10 a 110 (18 dies mitjana) (n = 18)						Mitjana de seguiment dels pacients de 29 m.	
		TRM 100 dies			0	33,3%	0,02					
		MICH aguda GIII-IV			10%	60%	0,01					
		SG 2 a			92,9% (63,3-98,8)	55,6% (36-71,3)	0,047					
No hi ha diferències entre pacients esplenectomitzats o no abans pre-TPH												

MPF: mielofibrosi primària; TE: trombocitèmia essencial; PV: policitèmia vera; al-lo-TPH: trasplantament al·logènic de cèl·lules mare; MICH: malaltia de l'empelt contra l'hoste; SG: supervivència global; SLM: supervivència lliure de malaltia; HLA: *human leukocyte antigens*; DT.: mieloablatiu; TRM: mortalitat relacionada amb el trasplantament/tractament; TBI: irradiació corporal total; IC: incidència acumulada; DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System; MTX: metotrexat; CsA: ciclosporina; MMF: micofenolat de mofetil; DNE: donant no emparentat; DE: donant emparentat; ATG: globulina antitímocítica; Bu: Bu; Flu: Flu; FR: factors de risc; Tt: tractament; CFM: ciclofosfamida; pac.: pacient.

Figura 4. Algorisme terapèutic



En la mesura del possible, els pacients han de ser inclosos en assajos clínics.

*A la Subcomissió de Medicaments Especials.

6. MIELOFIBROSI SECUNDÀRIA (MFS): ASPECTES ESPECIALS

La policitèmia vera (PV) i la trombocitèmia essencial (TE) són neoplàsies mieloproliferatives amb risc variable d'evolució a MF post-PV i post-TE, també anomenada mielofibrosi secundària (MFS).

La clínica de l'MFS varia en funció del grau de fibrosi i de citopènies que es desenvolupen de manera progressiva, és a dir, síndrome anèmica, infeccions i hemorràgies. Són freqüents l'esplenomegàlia i els símptomes constitucionals. També es poden produir esdeveniments trombòtics, hemorràgies i transformació a leucèmia secundària.

Disposem de dades d'un estudi que va comparar les característiques clíniques de pacients amb MF post-PV (n = 352) i MF post-TE (n = 333). Els pacients amb MF post-PV eren més grans, tenien valors més elevats de leucòcits i hemoglobina, la melsa més grossa i una xifra de plaquetes més baixa que els diagnosticats de mielofibrosi post-TE. Els pacients amb MF post-PV tenien una freqüència significativament superior de símptomes constitucionals, cariotip anormal i trombosi prèvia que els diagnosticats d'MF post-TE. Un nombre significativament superior de pacients amb MF post-PV havien rebut tractaments citoreductors (231 amb MF post-TE, 287 mielofibrosi post-PV, $p < 0,001$).¹²⁶ Després del diagnòstic d'MFS, i considerant el TPH al·logènic i la mort com a riscos competitiu, els esdeveniments trombòtics es van produir en 67 pacients (12%; 29 mielofibrosi post-TE i 38 mielofibrosi post-PV), progressió a leucèmia secundària 52 (7,5%, 30 mielofibrosi post-TE i 22 mielofibrosi post-PV) i èxitus en 169 (25%, 69 mielofibrosi post-TE i 100 mielofibrosi post-PV). Es va conèixer la causa de l'èxitus en 136 dels 169 pacients que van morir: progressió no clonal de la malaltia en 52 (38%), leucèmia secundària en 43 (32%), segona neoplàsia en 10 (7%), infecció en 12 (9%), insuficiència cardíaca en 11 (8%), complicacions vasculars en set (5%) i altres en un (1%). La mediana de supervivència va ser de 14,5 anys (IC 95%: 8 no assolida) en mielofibrosi post-TE i 8,1 anys (IC 95%: 7,2-10,1) en mielofibrosi post-PV.¹²⁶

El diagnòstic de l'MFS es fa segons els criteris del Grup Internacional de Treball sobre Recerca i Tractament de Neoplàsies Mieloproliferatives (IWG-MRT).¹²⁷

Taula 12. IWG-MRT criteris recomanats per al diagnòstic de la mielofibrosi post-PV i la mielofibrosi post-TE

Mielofibrosi post-PV	Mielofibrosi post-TE
Criteris requerits	Criteris requerits
1. Diagnòstic previ documentat de PV segons els criteris de l'OMS. 2. Fibrosi de medul·la òssia grau 2-3 (en una escala de 0-3) o grau 3-4 (en una escala de 0-4).	1. Diagnòstic previ documentat de TE segons els criteris de l'OMS. 2. Fibrosi de medul·la òssia grau 2-3 (en una escala de 0-3) o grau 3-4 (en una escala de 0-4).
Criteris addicionals (mínim dos criteris)	Criteris addicionals (mínim dos criteris)
1. Anèmia o pèrdua significativa de requeriments de flebotomies (en absència de tractament citoreductor) o tractament citoreductor per a l'eritrocitosi. 2. Quadre leucoeritroblàstic en sang perifèrica. 3. Augment de l'esplenomegàlia ≥ 5 cm (per sota de la vora costal) o aparició d'esplenomegàlia palpable. 4. Desenvolupament de ≥ 1 dels símptomes constitucionals: pèrdua de pes $>10\%$ en sis mesos, suor nocturna, febre inexplicada ($>37,5$ °C).	1. Anèmia o descens ≥ 2 g/dl de l'hemoglobina basal. 2. Quadre leucoeritroblàstic en sang perifèrica. 3. Augment de l'esplenomegàlia ≥ 5 cm (per sota de la vora costal) o aparició d'esplenomegàlia palpable. 4. Augment de LDH (sobre el valor de referència). 5. Desenvolupament de ≥ 1 dels símptomes constitucionals: pèrdua de pes $>10\%$ en sis mesos, suor nocturna, febre inexplicada ($>37,5$ °C).

OMS: Organització Mundial de la Salut; LDH: lactat-deshidrogenasa.

Per establir el pronòstic en aquesta situació s'han utilitzat clàssicament els índexs pronòstics desenvolupats per a l'MFP, però el mateix estudi va elaborar un nou model de pronòstic per abordar específicament la predicció de la supervivència en pacients amb MFS, el Myelofibrosis Secondary to PV and ET-Prognostic Model (MYSEC-PM). Es van estudiar 685 pacients amb MFS (es coneixia l'estat mutacional de JAK2 V617F, CALR i MPL en 685 d'ells). La mediana de supervivència de tota la cohort va ser de 9,3 anys (IC 95%: 8 no assolida).

Es van identificar cinc predictors amb influència negativa en la supervivència. D'acord amb els coeficients de risc beta es van assignar 2 punts a la xifra d'hemoglobina <11 g/dl, blasts en sang perifèrica $\geq 3\%$ i al genotip sense mutació CALR, 1 punt a la xifra de plaquetes $<150 \times 10^9/l$ i als símptomes constitucionals, i 0,15 punts per cada any d'edat. El model pronòstic MYSEC-PM va estratificar als pacients en quatre categories de risc amb diferent supervivència ($p < 0,0001$): baixa (supervivència mediana no assolida, 133 pacients), intermedi-1 (9,3 anys, IC 95%: 8,1 no assolida, 245 pacients), intermedi-2 (4,4 anys, IC 95%: 3,2-7,9, 126 pacients) i alt risc (2 anys, IC 95%: 1,7-3,9, 75 pacients). Amb la puntuació final, i tenint en compte l'edat, el grup de risc al qual pertany el pacient s'assigna mitjançant un nomograma. El MYSEC-PM seria l'eina més apropiada per a la presa de decisions terapèutiques en l'MFS.¹²⁶

Taula 13. Model clinicomolecular per predir la supervivència en pacients amb mielofibrosi post-PV i TE¹²⁸

Covariables	HR	IC 95%	p	Coeficient beta	Puntuació
Edat al diagnòstic	1,07	1,05-1,09	<0,0001	0,068	0,15
Hemoglobina <11 g/L	2,3	1,6-3,3	<0,0001	0,8	2
Plaquetes >150 x10 ⁹ /L	1,7	1,2-2,5	0,006	0,5	1
Blasts en s. p. ≥3%	2,9	1,8-4,8	<0,0001	1,1	2
CALR no mutada	2,6	1,2-5,3	0,001	0,9	2
Síntomes constitucionals	1,5	1,0-2,0	0,03	0,4	1

s. p.: sang perifèrica.

Per al càlcul final del risc, consulteu el nomograma de Passamonti F, Giorgino T, Mora B, Guglielmelli P, Rumi E, Maffioli M, *et al.*¹²⁶

Aquest model va ser validat en 262 pacients del registre espanyol d'MF.¹²⁹

El tractament de l'MFS es dirigeix a millorar la clínica derivada de les citopènies, els símptomes constitucionals, l'esplenomegàlia i els esdeveniments trombòtics, igual que en la mielofibrosi primària.

ANNEX 1. Seguiments

És raonable visitar el pacient cada tres mesos practicant-li: anamnesi, exploració física (incloent-hi palpació de la melsa), hemograma i bioquímica. Se li ha de fer una ecografia en cas de dubte sobre la grandària de la melsa o davant la sospita d'infarts esplènics, hipertensió portal o trombosi.

- Anamnesi i exploració física (és important la palpació de la melsa) en cada visita.
- Analítica general amb hemograma i bioquímica sèrica, lactat-deshidrogenasa (LDH) i àcid úric.
- Valoració de l'evolució dels símptomes (escala MPN-SAT TSS) sempre que es consideri indicat per canvis importants en l'evolució.
- Seguiment radiològic (preferiblement ecografia) davant la sospita d'infarts esplènics, hipertensió portal, trombosi...
- Estudi medul·lar (AMO + BMO) en les situacions següents:
 - Sospita de transformació a leucèmia secundària (que inclogui estudi citogenètic i immunofenotípic).
 - Canvi d'actitud terapèutica i sospita de canvis rellevants.
 - Replantejament del diagnòstic per evolució atípica o resposta inadequada al tractament.

ANNEX 2. Esquemes de tractament i recomanacions específiques

Règim	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
<i>Anèmia</i>		
Darbepoetina- α	150 μ g	Setmanal
EPO recombinant humana	450 UI/kg	Setmanal
Si la concentració d'hemoglobina augmenta almenys 1 g/dl per sobre del valor inicial després de quatre setmanes de tractament, la dosi s'ha de mantenir. Si l'augment de la concentració d'hemoglobina és <1 g/dl, la dosi es pot duplicar. Si després de 4 setmanes més l'Hb augmenta menys d'1 g/dl per sobre del valor inicial, el tractament s'ha de suspendre. En qualsevol cas, no és convenient que les xifres d'Hb superin de manera sostinguda 12 g/dl.		
La dosi setmanal inicial de darbepoetina-a (μ g/setmana) es pot calcular dividint entre 200 la dosi setmanal total d'r-HuEPO (IU/setmana). La dosi inicial de darbepoetina-a administrada cada dues setmanes (μ g/cada dues setmanes) es pot calcular dividint entre 200 la dosi total acumulada d'r-HuEPO administrada durant un període de dues setmanes. Atesa la variabilitat individual, la dosi s'ha d'ajustar a la dosi òptima per a cada pacient. Quan es faci la substitució d'r-HuEPO per darbepoetina-a, l'hemoglobina s'ha de monitorar cada setmana o cada dues setmanes i s'ha de mantenir la via d'administració.		
Danazol	La dosi màxima de danazol és de 600 mg. *Monitoratge estricte del perfil hepàtic. S'ha de mantenir durant 6 mesos com a mínim.	Una vegada al dia repartida en tres preses.
<i>Manifestacions mieloproliferatives</i>		
Hidroxiurea	5 a 15 mg/kg	Al dia, repartida segons tolerància.
Ruxolitinib	*Vegeu recomanacions de ruxolitinib.	

Recomanacions de ruxolitinib

Dosi inicial:

- Segons fitxa tècnica del medicament.

Xifra de plaquetes inicial	Dosi de ruxolitinib cada 12 hores p. o.
50-100 $\times 10^9/L$	5 mg/12 hores p. o. Informació limitada per recomanar una dosi inicial
100-200 $\times 10^9/L$	15 mg/12 hores p. o.
>200 $\times 10^9/L$	20 g/12 hores p. o.

*Dosi màxima: 25 mg/12 hores p. o.

Pel que fa a l'ajust de la dosi i el maneig dels efectes adversos hematològics, l'assaig clínic JUMP va mostrar els resultats següents (vegeu taula). No obstant això, a la pràctica clínica diària s'han de valorar moltes altres circumstàncies com la tolerància, la resposta o l'aparició d'altres efectes secundaris, per la qual cosa les normes descrites només són orientatives.¹³⁰

Xifra de plaquetes	Normes per al reinici de dosi o augment de dosi
<50 $\times 10^9/L$	S'ha de mantenir suspès.
50-75 $\times 10^9/L$	5 mg/12 h durant 2 setmanes com a mínim; si es manté estable es pot augmentar a 10 mg/12 h p. o.
75-100 $\times 10^9/L$	10 mg/12 h durant 2 setmanes com a mínim; si es manté estable es pot augmentar a 15 mg/12 h p. o.
100-125 $\times 10^9/L$	15 mg/12 h p. o.
>125 $\times 10^9/L$	20 mg/12 h però no més de 5 mg per sota d'una dosi que prèviament ha determinat una xifra de plaquetes <100 $\times 10^9/L$.
>200 $\times 10^9/L$	20 mg/12 h durant 2 setmanes com a mínim; si es manté estable es pot augmentar fins a una dosi màxima de 25 mg/12 h p. o.
Xifra de neutròfils	Normes per al reinici de dosi o augment de dosi
<500 $\times 10^9/L$	S'ha de mantenir suspès.
500-750 $\times 10^9/L$	5 mg/12 h durant 2 setmanes com a mínim; si es manté estable es pot augmentar a 10 mg/12 h p. o.
750-1.000 $\times 10^9/L$	10 mg/12 h durant 2 setmanes com a mínim; si es manté estable es pot augmentar a 15 mg/12 h p. o.
1.000-1.500 $\times 10^9/L$	15 mg/12 h durant 2 setmanes com a mínim; si es manté estable es pot augmentar a 20 mg/12 h p. o.
>1.500 $\times 10^9/L$	20 mg/12 h durant 2 setmanes com a mínim; si es manté estable es pot augmentar fins a una dosi màxima de 25 mg/12 h p. o.

La dosi es pot augmentar 5 mg cada 12 hores si es considera que l'eficàcia és insuficient i la xifra de plaquetes i neutròfils és adequada. Es recomana no modificar la dosi inicial a les primeres quatre setmanes i esperar intervals de dues setmanes per a posteriors modificacions de dosis.

En pacients que reben ruxolitinib i presenten citopènies es pot disminuir la dosi i, una vegada recuperats els valors, augmentar la dosi 5 mg/12 hores p. o. cada 15 dies. En presència d'anèmia es pot associar EPO. Rarament cal suspendre l'administració del fàrmac a causa de citopènies intenses. No obstant això, davant nivells mantinguts d'hemoglobina $\leq 6,5$ g/dl o xifres de neutròfils inferiors a $0,5 \times 10^9/L$ s'ha de suspendre l'administració del fàrmac i es pot valorar l'ús de G-CSF en casos de gravetat clínica. Si se suspèn completament, es pot reiniciar a una dosi de 5 mg/12 hores p. o. una vegada solucionat l'efecte advers i posteriorment valorar la possibilitat d'augmentar la dosi.

El tractament s'ha d'interrompre quan la xifra de plaquetes és inferior a $50.000/mm^3$ o la xifra absoluta de neutròfils és inferior a $500/mm^3$. Després de la recuperació de les xifres per sobre d'aquests nivells es pot reprendre el tractament a la dosi de 5 mg dues vegades al dia i augmentar-la gradualment d'acord amb els resultats de l'hemograma.

Per a un recompte absolut de neutròfils de $0,5 - 1,0 \times 10^9 /L$:

DOSI PREEXISTENT (dosi de ruxolitinib cada 12 hores p. o.)	NOVA DOSI (dosi de ruxolitinib cada 12 hores p. o.)		
	Plaquetes $100-125 \times 10^9/L$	Plaquetes $75-99 \times 10^9/L$	Plaquetes $50-74 \times 10^9/L$
25	20	10	5
20	15	10	5
15	15	10	5
10	10	10	5
5	5	5	5

Si es considera que l'eficàcia és insuficient i les xifres hemoperifèriques adequades, la dosi es pot augmentar 5 mg dues vegades al dia com a màxim, fins a una dosi màxima de 25 mg dues vegades al dia.

La dosi inicial no s'ha d'augmentar durant les primeres quatre setmanes de tractament i després no més freqüentment que en intervals de dues setmanes.

Ajust de dosi en IR

CLcr (ml/min)	Plaquetes $\times 10^9/L$	Dosi Inicial (dosi de ruxolitinib cada 12 hores p. o.)
<50	≥ 100	10 mg
	<100	S'ha d'evitar

Vacunació

No hi ha recomanacions específiques respecte a vacunació en pacients amb mielofibrosi. Es recomana seguir les mateixes recomanacions que en la resta de pacients hematològics.^{131,132}

ANNEX 3. Escales recomanades per a avaluació de comorbiditats en el pacient amb mielofibrosi

CIRS-G Score Calculator

This calculator is based on Miller et al. Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric: Miller et al., Psychiatry Res, 41,237-48, 1992. We corrected some discrepancies in the manual and added some comments.

Pubmed ID: [1594710](#)

* Please click on each link to view/close help on assigning scores

Patient: Age:

Rater: Date: 1/16/2019

Heart Score

Vascular Score

Hematopoietic Score

Respiratory Score

Eyes, Ears, Nose, Throat & Larynx

Upper GI Score

Lower GI Score

Liver Score

Renal Score

Genitourinary Score

Musculoskeletal/Integument Score

Neurological Score

Endocrine/Metabolic & Breast Score

Psychiatric Score

Rating Malignancies

Unlisted Diseases

ANNEX 4. Escales oncogeriàtriques en el pacient amb mielofibrosi

Escala G8

ÍTEMS G8	Respostes/puntuació Total 0-17
MNA: ha disminuït la ingesta durant els últims tres mesos per falta de gana, problemes digestius, problemes de masticació o de salivació?	0: Disminució severa de la ingesta 1: Disminució moderada 2: No ha disminuït la ingesta
Pèrdua de pes durant els últims tres mesos.	0: Pèrdua de pes > 3 kg 1: Ho desconeix 2: Pèrdua entre 1 i 3 kg 3: No ha perdut pes
Índex de massa corporal (IMC = pes en kg/altura en m ²)	0: IMC < 19 1: IMC entre 19 i 21 2: IMC entre 21 i 23 3: IMC ≥ 23
Situació psicològica	0: Demència/Depressió severa 1: Lleu 2: No té problemes psicològics
Mobilitat	0: Llit o cadira 1: S'aixeca del llit/cadira, no surt fora 2: Surt fora
Pren >3 medicaments al dia	0: Sí / 1: No
Comparat amb altres persones de la mateixa edat, com considera el pacient el seu estat de salut?	0: Pitjor / 0,5: Ho desconeix / 1: Igual / 2: Millor
Edat	0: > 85 / 1: 80-85 / 2: < 80

- Una puntuació ≤14 punts: requereix VGI
- Desenvolupada específicament en pacients amb càncer, té sensibilitat elevada i VPN però especificitat baixa
- Escales geriàtriques validades
- 5 minuts

A) VES-13¹³³

Activitats bàsiques i instrumentals de la vida diària. Necessita ajuda per?

- 1: Anar a comprar
- 1: Utilitzar diners
- 1: Fer treballs lleugers a casa
- 1: Transport
- 1: Banyar-se

Activitats addicionals. Necessita ajuda per?

- 1: Ajupir-se, posar-se a la gatzoneta o de genolls
- 1: Aixecar-se o agafar un objecte de 10 kg
- 1: Escriure o manipular objectes petits
- 1: Estendre els braços per sobre de l'espatlla
- 1: Caminar 500 metres
- 1: Fer treballs pesats a casa

Autopercepció de l'estat de salut. Comparat amb el d'altres persones de la seva mateixa edat, com considera el seu estat de salut?

- 0: Bo/excel·lent
- 1: Regular/dolent

Edat 1: 75-84

3: ≥ 85 anys

Un resultat de 3+ vs 0-2 identifica individus vulnerables candidats a una valoració geriàtrica integral.

ANNEX 5. Taula GEMFIN de diagnòstic diferencial de les neoplàsies mieloproliferatives cromosoma Filadèlfia negatives

Diagnòstic diferencial histopatològic	PV	TE	MF prefibròtica	MF cel·lular	MF posfibròtica
Cel·lularitat global	↑↑↑	N	↑/↑↑	↑↑↑	↓
Granulopoesi	↑	N	↑	↑↑	↓
Eritropoesi	↑↑↑	N	N/ ↓	N/ ↓	↓
Quantitat de megacariòcits	N a ↑	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	↑ a ↓
Grandària dels megacariòcits	N	N a ↑↑	↑ a ↓	↑ a ↓	↑ a ↓
Lobulació nuclear dels megacariòcits	N	↑	Variable	↓	↓
Agregats de megacariòcits	Laxos	Laxos	Laxos i densos	Densos	Densos
Relació nucli/citoplasma de megacariòcits	N	N	N/ ↑	↑	↑
Nuclis nus de megacariòcits	No	No	Ocasionals	Sí	Sí
Distòpia paratrabecular dels megacariòcits	No	No	Ocasionals	Sí	Sí
Megacariòcits intrasinusoidals	Infreqüents	Molt infreqüents	Infreqüents	Freqüents	Freqüents
Fibrosi	0-1	0-1	0-1	2-3	2-3
Vasculatura	↑/↑↑	N	N/ ↑	↑↑	↑↑
Èctasi vascular	Sí	No	Ocasional	Sí	Sí
Ferro medul·lar	Absent	N	N	N/ ↑	↑/↑↑
Nòduls limfoides	No	No	Ocasionals	Freqüents	Ocasionals
Osteoesclerosi	No	No	No	Incipient	Evident

PV: policitemia vera; TE: trombocitemia essencial; MF: mielofibrosi.

PROPOSTA D'INDICADORS PER AVALUAR EL SEGUIMENT DELS RESULTATS

S'estableixen els indicadors de qualitat esmentats a continuació per avaluar els resultats derivats de la implantació de la ICO-ICSPraxi per al tractament de la mielofibrosi a partir de la data inicial d'aplicació. Seria desitjable que l'avaluació i el seguiment d'aquests indicadors fossin portats a terme pels membres responsables de l'elaboració d'aquesta ICO-ICSPraxi, amb la col·laboració complementària necessària en cada cas (*personal data manager*, comitè d'avaluació extern, etc.).

Indicadors de resultat

- Resposta hematològica a les 24 i 48 setmanes (excloent-ne tractament EPO).

Indicadors de procés

- Percentatge de pacients tractats segons la ICO-ICSPraxi.
- Indicació adequada de l'estudi mutacional mitjançant la tècnica SGN.

PROFESSIONALS ALS QUALS VA DIRIGIDA LA GUIA

Professionals de la xarxa oncològica catalana, hematòlegs clínics i de laboratori, citogenetistes, patòlegs, oncòlegs radioteràpics, farmacèutics i infermeres.

DATA D'EDICIÓ/ÚLTIMA ACTUALITZACIÓ

Primera edició: 2019.

PREVISIÓ SOBRE L'ACTUALITZACIÓ DE LA GUIA

Es preveu revisar i actualitzar les recomanacions establertes en aquesta guia, segons els criteris emprats en el moment de l'elaboració, cada tres anys o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi en la pràctica clínica diària.

BIBLIOGRAFIA

1. Society for Medical Oncology E. SOPs/Instructions for Authors and templates for standard ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores. 2015 [citado 16 de marzo de 2018]; Disponible en: <http://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf>
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H TJ. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition. 4th ed. IARC, editor. 2017. 586 p.
3. Montes-Moreno S, Acevedo A, Besses C, Ferrández A, Fraga M, García JF, et al. Patología Evaluación sistemática de la biopsia de médula ósea en casos de sospecha de mielofibrosis primaria. Propuesta de informe diagnóstico estandarizado. Consenso de expertos de las SEAP/SEHH. Rev Esp Patol [Internet]. 2014 [citado 21 de junio de 2018];47(4):210-7. Disponible en: www.elsevier.es/patologia
4. Vannucchi AM, Guglielmelli P. Molecular Genetics in Diagnosis and Prognosis Myeloproliferative Neoplasms Molecular genetics in MPNs. :146-51.
5. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. Haematologica [Internet]. agosto de 2005 [citado 21 de junio de 2018];90(8):1128-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079113>
6. Mudireddy M, Shah S, Lasho T, Barraco D, Hanson CA, Ketterling RP, et al. Prefibrotic versus overtly fibrotic primary myelofibrosis: Clinical, cytogenetic, molecular and prognostic comparisons. Br J Haematol. 2017;1:1-4.
7. Wassie E, Finke C, Gangat N, Lasho TL, Pardanani A, Hanson CA, et al. A compendium of cytogenetic abnormalities in myelofibrosis: molecular and phenotypic correlates in 826 patients. Br J Haematol [Internet]. abril de 2015 [citado 21 de junio de 2018];169(1):71-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25521305>
8. Tefferi A, Nicolosi M, Mudireddy M, Lasho TL, Gangat N, Begna KH, et al. Revised cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis: Analysis based on 1002 informative patients. Leukemia. 2018;32(5):1189-99.
9. Breems DA, Van Putten WLJ, De Greef GE, Van Zelderen-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KBJ, Mellink CHM, et al. Monosomal Karyotype in Acute Myeloid Leukemia: A Better Indicator of Poor Prognosis Than a Complex Karyotype. J Clin Oncol [Internet]. 10 de octubre de 2008 [citado 21 de junio de 2018];26(29):4791-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695255>
10. CIRG [Internet]. [citado 25 de junio de 2018]. Disponible en: <https://eforms.moffitt.org/cirsgScore.aspx>
11. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian J-J, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. J Clin Oncol [Internet]. 20 de noviembre de 2012 [citado 16 de mayo de 2019];30(33):4098-103. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071245>
12. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. Leukemia [Internet]. 29 de junio de 2010 [citado 21 de junio de 2018];24(6):1128-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20428194>

13. Tefferi A, Thiele J, Vannucchi AM, Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* [Internet]. 20 de julio de 2014 [citado 21 de junio de 2018];28(7):1407-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24441292>
14. Tefferi A, Finke CM, Lasho TL, Wassie EA, Knudson R, Ketterling RP, et al. U2AF1 mutations in primary myelofibrosis are strongly associated with anemia and thrombocytopenia despite clustering with JAK2V617F and normal karyotype. *Leukemia* [Internet]. 7 de febrero de 2014 [citado 21 de junio de 2018];28(2):431-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24097336>
15. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman P V., Mar BG, et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *N Engl J Med* [Internet]. 25 de diciembre de 2014 [citado 21 de junio de 2018];371(26):2488-98. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25426837>
16. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* [Internet]. 26 de marzo de 2009 [citado 19 de junio de 2018];113(13):2895-901. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18988864>
17. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood* [Internet]. 23 de octubre de 2014 [citado 21 de junio de 2018];124(17):2635-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232060>
18. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* [Internet]. 4 de marzo de 2010 [citado 19 de junio de 2018];115(9):1703-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008785>
19. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de junio de 2018 [citado 21 de junio de 2018];36(17):1769-70. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.78.9867>
20. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M, et al. MIPSS70: Mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):310-8.
21. Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, Mannelli F, Mudireddy M, Bartalucci N, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia* [Internet]. 2018;1-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0107-z>
22. Tefferi A, Wassie EA, Begna K, Finke C, Belachew AA, Gangat N, et al. Revised Cytogenetic Risk Stratification in Primary Myelofibrosis: A Mayo Clinic Study of 903 Patients. *Blood*. 2014;124(21).
23. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Finke C, Mannarelli C, et al. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: An international study of 570 patients. *Leukemia* [Internet]. 2014;28(7):1494-500. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2014.57>
24. Tefferi A, Lasho TL, Tischer A, Wassie EA, Finke CM, Belachew AA, et al. The prognostic advantage of calreticulin mutations in myelofibrosis might be confined to type 1 or type 1-like CALR variants. *Blood*

- [Internet]. 9 de octubre de 2014 [citado 21 de junio de 2018];124(15):2465-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301336>
25. Guglielmelli P, Rotunno G, Fanelli T, Pacilli A, Brogi G, Calabresi L, et al. Validation of the differential prognostic impact of type 1/type 1-like versus type 2/type 2-like CALR mutations in myelofibrosis. *Blood Cancer J* [Internet]. 16 de octubre de 2015 [citado 21 de junio de 2018];5(10):e360. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26473532>
 26. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, Elala Y, Hanson CA, Ketterling RP, et al. Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis. *Blood Adv* [Internet]. 13 de diciembre de 2016 [citado 21 de junio de 2018];1(2):105-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296803>
 27. Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Patnaik M, Hanson CA, Ketterling RP, et al. SRSF2 mutations in primary myelofibrosis: significant clustering with IDH mutations and independent association with inferior overall and leukemia-free survival. *Blood* [Internet]. 15 de noviembre de 2012 [citado 21 de junio de 2018];120(20):4168-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22968464>
 28. Tefferi A, Jimma T, Sulai NH, Lasho TL, Finke CM, Knudson RA, et al. IDH mutations in primary myelofibrosis predict leukemic transformation and shortened survival: clinical evidence for leukemogenic collaboration with JAK2V617F. *Leukemia* [Internet]. marzo de 2012 [citado 21 de junio de 2018];26(3):475-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912393>
 29. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Score J, Mannarelli C, Pancrazzi A, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. *Leukemia* [Internet]. 19 de septiembre de 2014 [citado 21 de junio de 2018];28(9):1804-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24549259>
 30. Tefferi A, Vannucchi AM. Genetic Risk Assessment in Myeloproliferative Neoplasms. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(8):1283-90.
 31. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de junio de 2018 [citado 21 de junio de 2018];36(17):1769-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29708808>
 32. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: Revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32(5):1057-69.
 33. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Gangat N, Vaidya R, et al. One Thousand Patients With Primary Myelofibrosis: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc* [Internet]. enero de 2012 [citado 22 de junio de 2018];87(1):25-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22212965>
 34. Gupta V, Harrison C, Hexner EO, Al-Ali HK, Foltz L, Montgomery M, et al. The impact of anemia on overall survival in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib in the COMFORT studies. *Haematologica* [Internet]. 1 de diciembre de 2016 [citado 22 de junio de 2018];101(12):e482-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27587385>
 35. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, Passamonti F, Verstovsek S, Vannucchi AM, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood* [Internet]. 22 de

- agosto de 2013 [citado 22 de junio de 2018];122(8):1395-8. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838352>
36. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda J-C, Sureda A, Torrebade M, Montserrat E. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol* [Internet]. noviembre de 2004 [citado 22 de junio de 2018];127(4):399-403. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15521916>
 37. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Domingo A, Arellano-Rodrigo E, Montserrat E. Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. *Br J Haematol* [Internet]. junio de 2005 [citado 22 de junio de 2018];129(6):771-5. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2005.05524.x>
 38. Abgrall J-F, Guibaud I, Bastie J-N, Flesch M, Rossi J-F, Lacotte-Thierry L, et al. Thalidomide versus placebo in myeloid metaplasia with myelofibrosis: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Haematologica* [Internet]. agosto de 2006 [citado 22 de junio de 2018];91(8):1027-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16885042>
 39. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li C-Y, Elliott M, Kaufmann SH, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* [Internet]. 1 de abril de 2003 [citado 22 de junio de 2018];101(7):2534-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517815>
 40. Weinkove R, Reilly JT, McMullin MF, Curtin NJ, Radia D, Harrison CN. Low-dose thalidomide in myelofibrosis. *Haematologica* [Internet]. 1 de julio de 2008 [citado 22 de junio de 2018];93(7):1100-1. Disponible en: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.12416>
 41. Mesa RA, Yao X, Cripe LD, Li CY, Litzow M, Paietta E, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood* [Internet]. 25 de noviembre de 2010 [citado 22 de junio de 2018];116(22):4436-8. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2010-05-287417>
 42. Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Manshouri T, Thomas D, Cortes J, Ravandi F, et al. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de octubre de 2009 [citado 22 de junio de 2018];27(28):4760-6. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.22.6548>
 43. Tefferi A, Al-Ali HK, Barosi G, Devos T, Gisslinger H, Jiang Q, et al. A randomized study of pomalidomide vs placebo in persons with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis and RBC-transfusion dependence. *Leukemia* [Internet]. 24 de abril de 2017 [citado 22 de junio de 2018];31(4):896-902. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27773929>
 44. Daver N, Shastri A, Kadia T, Newberry K, Pemmaraju N, Jabbour E, et al. Phase II study of pomalidomide in combination with prednisone in patients with myelofibrosis and significant anemia. *Leuk Res* [Internet]. septiembre de 2014 [citado 22 de junio de 2018];38(9):1126-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25047979>

45. Hernández-Boluda J-C, Martínez-Trillos A, García-Gutiérrez V, Ferrer-Marín F, Xicoy B, Alvarez-Larrán A, et al. Long-term results of prednisone treatment for the anemia of myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2 de enero de 2016 [citado 22 de junio de 2018];57(1):120-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25944376>
46. Leitch HA, Chase JM, Goodman TA, Ezzat H, Rollins MD, Wong DHC, et al. Improved survival in red blood cell transfusion dependent patients with primary myelofibrosis (PMF) receiving iron chelation therapy. *Hematol Oncol* [Internet]. marzo de 2010 [citado 20 de noviembre de 2018];28(1):40-8. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/hon.902>
47. Elli EM, Belotti A, Aroldi A, Parma M, Pioltelli P, Pogliani EM. Iron chelation therapy with deferasirox in the management of iron overload in primary myelofibrosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2014 [citado 22 de junio de 2018];6(1):e2014042. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24959339>
48. Hernández-Boluda J-C, Martínez-Trillos A, García-Gutiérrez V, Ferrer-Marín F, Xicoy B, Alvarez-Larrán A, et al. Long-term results of prednisone treatment for the anemia of myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2 de enero de 2016 [citado 22 de junio de 2018];57(1):120-4. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2015.1046866>
49. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Díaz-Beyá M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol* [Internet]. 22 de diciembre de 2010 [citado 22 de junio de 2018];89(12):1233-7. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-010-1019-9>
50. Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O, Patel JP, Brunel J-P, Mermel CH, et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. *Blood* [Internet]. 29 de mayo de 2014 [citado 25 de junio de 2018];123(22):e123-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24740812>
51. Coordinador M, Ramón J, Hurtado M. MANUAL PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON GAMFIN Grupo Andaluz de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia negativa. [citado 25 de junio de 2018]; Disponible en: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2015/noticias/MANUAL_MF_GAMFIN.pdf
52. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1 de marzo de 2012 [citado 25 de junio de 2018];366(9):799-807. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1110557>
53. Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1 de marzo de 2012 [citado 25 de junio de 2018];366(9):787-98. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1110556>
54. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, DiPersio JF, Catalano J V, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol* [Internet]. 22 de febrero de 2017 [citado 25 de junio de 2018];10(1):55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28228106>

55. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, Sun W, Cortes J, Kantarjian HM, et al. Long-term effects of ruxolitinib versus best available therapy on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis. *J Hematol Oncol* [Internet]. 15 de marzo de 2018 [citado 25 de junio de 2018];11(1):42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29544547>
56. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood* [Internet]. 31 de marzo de 2011 [citado 25 de junio de 2018];117(13):3494-504. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21200024>
57. Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, Tefferi A. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* [Internet]. noviembre de 1998 [citado 25 de junio de 2018];103(2):505-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9827926>
58. McFarland JT, Kuzma C, Millard FE, Johnstone PAS. Palliative irradiation of the spleen. *Am J Clin Oncol* [Internet]. abril de 2003 [citado 9 de agosto de 2018];26(2):178-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12714892>
59. Ishibashi N, Maebayashi T, Aizawa T, Sakaguchi M, Abe O, Saito T, et al. Myelosuppression toxicity of palliative splenic irradiation in myelofibrosis and malignant lymphoma. *Hematology* [Internet]. 17 de mayo de 2015 [citado 9 de agosto de 2018];20(4):203-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25131182>
60. Kriz J, Micke O, Bruns F, Haverkamp U, Mücke R, Schäfer U, et al. Radiotherapy of splenomegaly. *Strahlentherapie und Onkol* [Internet]. 7 de abril de 2011 [citado 9 de agosto de 2018];187(4):221-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21424304>
61. Koch CA, Li C-Y, Mesa RA, Tefferi A. Nonhepatosplenic Extramedullary Hematopoiesis: Associated Diseases, Pathology, Clinical Course, and Treatment. *Mayo Clin Proc* [Internet]. octubre de 2003 [citado 9 de agosto de 2018];78(10):1223-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14531481>
62. Steensma DP, Hook CC, Stafford SL, Tefferi A. Low-dose, single-fraction, whole-lung radiotherapy for pulmonary hypertension associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* [Internet]. septiembre de 2002 [citado 9 de agosto de 2018];118(3):813-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181050>
63. Neben-Wittich MA, Brown PD, Tefferi A. Successful treatment of severe extremity pain in myelofibrosis with low-dose single-fraction radiation therapy. *Am J Hematol* [Internet]. 26 de agosto de 2010 [citado 9 de agosto de 2018];85(10):808-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20799357>
64. Devlin R, Gupta V. Myelofibrosis: to transplant or not to transplant? *Hematology* [Internet]. 1 de diciembre de 2016 [citado 25 de junio de 2018];2016(1):543-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913527>
65. Deeg HJ, Bredeson C, Farnia S, Ballen K, Gupta V, Mesa RA, et al. Hematopoietic Cell Transplantation as Curative Therapy for Patients with Myelofibrosis: Long-Term Success in all Age Groups. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):1883-7.
66. Devlin R, Gupta V. Myelofibrosis: To transplant or not to transplant? *Hematology*. 2016;2016(1):543-51.
67. Kekre N, Ho VT. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis and chronic myelomonocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2016;91(1):123-30.

68. Iurlo A, Cattaneo D. Treatment of myelofibrosis: Old and new strategies. Clin Med Insights Blood Disord. 2017;10.
69. Deeg HJ. Role of HSCT in patients with MPD. Hematol Oncol Clin North Am. 2014;18(9):1023-35.
70. Babushok D, Hexner E. Allogeneic transplantation for myelofibrosis. Curr Opin Hematol [Internet]. marzo de 2014 [citado 25 de junio de 2018];21(2):114-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378706>
71. Deeg HJ, Bredeson C, Farnia S, Ballen K, Gupta V, Mesa RA, et al. Hematopoietic Cell Transplantation as Curative Therapy for Patients with Myelofibrosis: Long-Term Success in all Age Groups. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. noviembre de 2015 [citado 25 de junio de 2018];21(11):1883-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371371>
72. Nico Gagelmann, Markus Ditschkowski, Rashit Bogdanov, Marie Robin, Bruno Cassinat, Michael Heuser, Rabia Shahswar, Felicitas Thol, Dietrich W. Beelen AB and NK. Comprehensive Clinical-Molecular Transplant Risk Model for Myelofibrosis Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. Blood. 2018;132:689.
73. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, Zhang M-J, Bashey A, Bolwell BJ, et al. Outcome of Transplantation for Myelofibrosis. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. marzo de 2010 [citado 25 de junio de 2018];16(3):358-67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879949>
74. Akpek G, Pasquini MC, Logan B, Agovi M-A, Lazarus HM, Marks DI, et al. Effects of spleen status on early outcomes after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant [Internet]. 10 de junio de 2013 [citado 26 de junio de 2018];48(6):825-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222382>
75. Li Z, Gooley T, Appelbaum FR, Deeg HJ. Splenectomy and hemopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. Blood [Internet]. 1 de abril de 2001;97(7):2180 LP - 2181. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/97/7/2180.abstract>
76. Kröger N, Panagiota V, Badbaran A, Zabelina T, Trivai I, Araujo Cruz MM, et al. Impact of Molecular Genetics on Outcome in Myelofibrosis Patients after Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 2017;23(7):1095-101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.03.034>
77. Scott BL, Gooley TA, Sorrow ML, Rezvani AR, Linenberger ML, Grim J, et al. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. 2018;119(11):2657-65.
78. Michallet M, Corront B, Bosson JL, Molina L, Peissel B, Maraninchi D, et al. Role of splenectomy in incidence and severity of acute graft-versus-host disease: a multicenter study of 157 patients. Bone Marrow Transplant [Internet]. julio de 1991 [citado 26 de junio de 2018];8(1):13-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1912953>
79. Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, Allred J, Tefferi A. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: Outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. Cancer. 2006;107(2):361-70.
80. Robin M, Zine M, Chevret S, Meignin V, Munoz-Bongrand N, Moatti H, et al. The Impact of Splenectomy in Myelofibrosis Patients before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow

- Transplant [Internet]. 2017;23(6):958-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.03.002>
81. Kalman NS, Mukhopadhyay ND, Roberts CH, Chung HM, Clark WB, McCarty JM, et al. Low-dose splenic irradiation prior to hematopoietic cell transplantation in hypersplenic patients with myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2 de diciembre de 2017 [citado 11 de junio de 2019];58(12):2983-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28562151>
 82. Helbig G, Wieczorkiewicz-Kabut A, Markiewicz M, Krzemień H, Wójciak M, Białas K, et al. Splenic irradiation before allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Med Oncol* [Internet]. 8 de febrero de 2019 [citado 11 de junio de 2019];36(2):16. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12032-019-1245-5>
 83. Iurlo A, Cattaneo D. Treatment of Myelofibrosis: Old and New Strategies. *Clin Med insights Blood Disord* [Internet]. 8 de enero de 2017 [citado 25 de junio de 2018];10:1179545X17695233. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1179545X17695233>
 84. Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, Fauble V, McLornan D, Klisovic R, et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis with Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. marzo de 2016 [citado 26 de junio de 2018];22(3):432-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26493563>
 85. Jaekel N, Behre G, Behning A, Wickenhauser C, Lange T, Niederwieser D, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in patients pretreated with the JAK1 and JAK2 inhibitor ruxolitinib. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2014;49(2):179-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2013.173>
 86. Robin M, Tabrizi R, Mohty M, Furst S, Michallet M, Bay J-O, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Br J Haematol* [Internet]. febrero de 2011 [citado 26 de junio de 2018];152(3):331-9. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2010.08417.x>
 87. Stübiger T, Alchalby H, Ditschkowski M, Wolf D, Wulf G, Zabelina T, et al. JAK inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis. *Leukemia* [Internet]. 26 de agosto de 2014 [citado 17 de mayo de 2019];28(8):1736-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24569777>
 88. Kröger N, Holler E, Kobbe G, Bornha M, Schwerdtfeger R, Baumann H, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009;114(26):5264-70.
 89. Bacigalupo A1, Soraru M, Dominietto A, Pozzi S, Geroldi S, Van Lint MT, Ibatici A, Raiola AM, Frassoni F, De Stefano F, Verdiani S, Casarino L BG, Information A. Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transpl*. 2010;45(3):458-63.
 90. Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, Isola M, Bruno B, van Lint MT, et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning regimen in patients with idiopathic myelofibrosis: The G.I.T.M.O. Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010;2(2).

91. Panagiota V, Thol F, Markus B, Fehse B, Alchalby H, Badbaran A, et al. Prognostic effect of calreticulin mutations in patients with myelofibrosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2014;28(7):1552-5.
92. Ballen KK1, Shrestha S, Sobocinski KA, Zhang MJ, Bashey A, Bolwell BJ, Cervantes F, Devine SM, Gale RP, Gupta V, Hahn TE, Hogan WJ, Kröger N, Litzow MR, Marks DI, Maziarz RT, McCarthy PL, Schiller G, Schouten HC, Roy V, Wiernik PH, Horowitz MM, Giralt SA AM. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2010;16(3):358-67.
93. Rezvani AR, McCune JS, Storer BE, Batchelder A, Kida A, Deeg HJ, et al. Cyclophosphamide followed by Intravenous Targeted Busulfan for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Pharmacokinetics and Clinical Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2013;19(7):1033-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.04.005>
94. Rondelli D, Goldberg JD, Isola L, Price LS, Shore TB, Boyer M, et al. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelo fi brosis. *Blood*. 2014;124(7):1183-91.
95. Klyuchnikov E, Holler E, Bornhäuser M, Kobbe G, Nagler A, Shimoni A, et al. Donor lymphocyte infusions and second transplantation as salvage treatment for relapsed myelofibrosis after reduced-intensity allografting. *Br J Haematol*. 2012;159(2):172-81.
96. Gupta V, Malone AK, Hari PN, Ahn KW, Hu Z-H, Gale RP, et al. Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Primary Myelofibrosis: A Cohort Analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. enero de 2014 [citado 26 de junio de 2018];20(1):89-97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24161923>
97. Slot S, Smits K, Van De Donk NWCJ, Witte BI, Raymakers R, Janssen JJWM, et al. Effect of conditioning regimens on graft failure in myelofibrosis: A retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2015;50(11):1424-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2015.172>
98. Raj K, Eikema DJ, McLornan DP, Olavarria E, Blok HJ, Bregante S, et al. Family Mismatched Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis: Report from the Chronic Malignancies Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 de marzo de 2019;25(3):522-8.
99. Bregante S, Dominietto A, Ghiso A, Raiola AM, Gualandi F, Varaldo R, et al. Improved Outcome of Alternative Donor Transplantations in Patients with Myelofibrosis: From Unrelated to Haploidentical Family Donors. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. febrero de 2016 [citado 26 de junio de 2018];22(2):324-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26456259>
100. Raiola AM, Dominietto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated Haploidentical Bone Marrow Transplantation and Posttransplantation Cyclophosphamide for Hematologic Malignancies after Myeloablative Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. enero de 2013 [citado 26 de junio de 2018];19(1):117-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940057>

101. Robin M, Giannotti F, Deconinck E, Mohty M, Michallet M, Sanz G, et al. Unrelated Cord Blood Transplantation for Patients with Primary or Secondary Myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 de noviembre de 2014;20(11):1841-6.
102. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, Niederwieser D, Bacigalupo A, Barbui T, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: A consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*. 2015;29(11):2126-33.
103. McLornan D, Szydlo R, Koster L, Chalandon Y, Robin M, Wolschke C, et al. Myeloablative and Reduced-Intensity Conditioned Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis: A Retrospective Study by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. julio de 2019;
104. Jain T, Kunze KL, Temkit M, Partain DK, Patnaik MS, Slack JL, et al. Comparison of reduced intensity conditioning regimens used in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant [Internet]*. 2018; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-018-0226-1>
105. Robin M, Porcher R, Wolschke C, Sicre de Fontbrune F, Alchalby H, Christopeit M, et al. Outcome after Transplantation According to Reduced-Intensity Conditioning Regimen in Patients Undergoing Transplantation for Myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant [Internet]*. julio de 2016 [citado 26 de junio de 2018];22(7):1206-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970380>
106. Kroger N, Toni Giorgino BLS. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelo fi brosis. *Blood*. 2015;125(21):3347-51.
107. Gupta V, Malone AK, Hari PN, Ahn KW, Hu Z-H, Gale RP, et al. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant [Internet]*. enero de 2014 [citado 26 de junio de 2018];20(1):89-97. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879113004953>
108. Raiola AM, Dominietto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated Haploidentical Bone Marrow Transplantation and Posttransplantation Cyclophosphamide for Hematologic Malignancies after Myeloablative Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant [Internet]*. 2013;19(1):117-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.08.014>
109. Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Trensche R, Gromke T, Steckel NK, Koldehoff M, et al. Dynamic international prognostic scoring system scores, pre-transplant therapy and chronic graft-versus-host disease determine outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica*. 2012;97(10):1574-81.
110. Grigg AP, Shepherd JD, Phillips GL. Busulphan and Phenytoin. *Ann Intern Med [Internet]*. 15 de diciembre de 1989;111(12):1049-50. Disponible en: https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-12-1049_2
111. Sureda A, de Oteyza JP, Laraña JG, Odriozola J. High-Dose Busulfan and Seizures. *Ann Intern Med [Internet]*. 15 de septiembre de 1989;111(6):543-4. Disponible en: https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-6-543_2

112. Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, Huebsch L, Allan DS. Systematic Review of Controlled Clinical Trials on the Use of Ursodeoxycholic Acid for the Prevention of Hepatic Veno-occlusive Disease in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. febrero de 2007 [citado 14 de mayo de 2019];13(2):206-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17241926>
113. Snyder DS, Palmer J, Gaal K, Stein AS, Pullarkat V, Sahebi F, et al. Improved Outcomes Using Tacrolimus/Sirolimus for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis with a Reduced-Intensity Conditioning Regimen for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant as treatment of Myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. febrero de 2010 [citado 26 de junio de 2018];16(2):281-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786111>
114. Alchalby H, Badbaran A, Zabelina T, Kobbe G, Hahn J, Wolff D, et al. Impact of JAK2V617F mutation status, allele burden, and clearance after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* [Internet]. 4 de noviembre de 2010 [citado 26 de junio de 2018];116(18):3572-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20489052>
115. Lange T, Edelmann A, Siebolts U, Krahel R, Nehring C, Jäkel N, et al. JAK2 p.V617F allele burden in myeloproliferative neoplasms one month after allogeneic stem cell transplantation significantly predicts outcome and risk of relapse. *Haematologica*. 2013;98(5):722-8.
116. Haslam K, Langabeer SE, Molloy K, McMullin MF, Conneally E. Assessment of *CALR* mutations in myelofibrosis patients, post-allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* [Internet]. septiembre de 2014 [citado 26 de junio de 2018];166(5):800-2. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.12904>
117. Alchalby H, Badbaran A, Bock O, Fehse B, Bacher U, Zander AR, et al. Screening and monitoring of MPL W515L mutation with real-time PCR in patients with myelofibrosis undergoing allogeneic-SCT. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 11 de septiembre de 2010 [citado 26 de junio de 2018];45(9):1404-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20062088>
118. Badbaran A, Fehse B, Christopheit M, Aranyossy T, Ayuk FA, Wolschke C, et al. Digital-PCR assay for screening and quantitative monitoring of calreticulin (*CALR*) type-2 positive patients with myelofibrosis following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 15 de junio de 2016 [citado 26 de junio de 2018];51(6):872-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26878663>
119. Kröger N, Alchalby H, Klyuchnikov E, Badbaran A, Hildebrandt Y, Ayuk F, et al. JAK2-V617F-triggered preemptive and salvage adoptive immunotherapy with donor-lymphocyte infusion in patients with myelofibrosis after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* [Internet]. 19 de febrero de 2009 [citado 26 de junio de 2018];113(8):1866-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228938>
120. El Fakih R, Popat U. Janus Kinase Inhibitors and Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2015;15(S):S34-42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2015.02.034>
121. Chen Y-H, Lee C-H, Pei S-N. Pulmonary tuberculosis reactivation following ruxolitinib treatment in a patient with primary myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 4 de mayo de 2015 [citado 17 de mayo de 2019];56(5):1528-9. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2014.963082>

122. Heine A, Brossart P, Wolf D. Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound: is it time for anti-infective prophylaxis? *Blood* [Internet]. 28 de noviembre de 2013 [citado 17 de mayo de 2019];122(23):3843-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24288410>
123. Caocci G, Murgia F, Podda L, Solinas A, Atzeni S, La Nasa G. Reactivation of hepatitis B virus infection following ruxolitinib treatment in a patient with myelofibrosis. *Leukemia* [Internet]. 9 de enero de 2014 [citado 17 de mayo de 2019];28(1):225-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23929216>
124. Colomba C, Rubino R, Siracusa L, Lalicata F, Trizzino M, Titone L, et al. Disseminated tuberculosis in a patient treated with a JAK2 selective inhibitor: a case report. *BMC Res Notes* [Internet]. 5 de octubre de 2012 [citado 17 de mayo de 2019];5:552. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23039051>
125. Lee SC, Feenstra J, Georghiou PR. Pneumocystis jiroveci pneumonitis complicating ruxolitinib therapy. *Case Reports* [Internet]. 31 de mayo de 2014 [citado 17 de mayo de 2019];2014:bcr2014204950. Disponible en: <https://casereports.bmj.com/content/2014/bcr-2014-204950?sid=ae4dbbdf-8f41-49b3-9079-625c2b725981>
126. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, Guglielmelli P, Rumi E, Maffioli M, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia* [Internet]. 2017;31(12):2726-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2017.169>
127. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: A consensus statement from the international working group for myelofibrosis research and treatment [6]. *Leukemia*. 2008;22(2):437-8.
128. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, Guglielmelli P, Rumi E, Maffioli M, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia* [Internet]. 23 de diciembre de 2017 [citado 17 de mayo de 2019];31(12):2726-31. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/leu.2017.169>
129. Hernández-Boluda JC, Pereira A, Correa JG, Alvarez-Larrán A, Ferrer-Marín F, Raya JM, et al. Performance of the myelofibrosis secondary to PV and ET-prognostic model (MYSEC-PM) in a series of 262 patients from the Spanish registry of myelofibrosis. *Leukemia* [Internet]. 2018;32(2):553-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2017.297>
130. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, Waller CF, Liberati AM, Schafhausen P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica* [Internet]. 2016 [citado 25 de junio de 2018];101(9):1065-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27247324>
131. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* [Internet]. abril de 2000 [citado 17 de mayo de 2019];82(7):1261-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10755398>

132. Shehata MA, Karim NA. Influenza vaccination in cancer patients undergoing systemic therapy. Clin Med Insights Oncol [Internet]. 2014 [citado 17 de mayo de 2019];8:57-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24855405>
133. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. J Am Geriatr Soc [Internet]. diciembre de 2001 [citado 26 de junio de 2019];49(12):1691-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844005>

ICO L'Hospitalet

Hospital Duran i Reynals
Granvia de L'Hospitalet, 199-203
08908 L'Hospitalet de Llobregat

ICO Girona

Hospital Doctor Trueta
Av. França s/n
17007 Girona

ICO Badalona

Hospital Germans Trias i Pujol
Ctra. del Canyet, s/n
08916 Badalona

ICO Camp de Tarragona i

Terres de l'Ebre
Hospital Joan XXIII
Carrer Dr. Mallafrè Guasch, 4
43005 Tarragona

Hospital Arnau de Vilanova

Av. Alcalde Rovira Roure, 80
25198 Lleida

Hospital Vall d'Hebron

Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona

<http://ico.gencat.cat>

Twitter: @ICOnoticies

www.facebook.com/ICOnoticies