

CASO CLÍNICO 10

Recorrido y evolución del tratamiento de la mielofibrosis hasta el día de hoy en un paciente de larga supervivencia

Dr. Adrián Segura Díaz y Dr. Juan Francisco López Rodríguez | Servicio de Hematología.
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (Las Palmas)

Varón diagnosticado de neoplasia mieloproliferativa (NPM) tipo mielofibrosis (MF) secundaria a policitemia vera (PV).

Anamnesis

Antecedentes personales

No hábitos tóxicos. Hipoacusia. Síndrome de Gilbert. Hiperplasia benigna de próstata. Fibrilación auricular (FA) anticoagulada con acenocumarol. Diabetes *mellitus* tipo 2 con buen control crónico.

Intervenciones quirúrgicas: exéresis de lesiones dérmicas en 2013 compatibles con carcinoma epidermoide y lesiones de queratitis actínica.

Tratamiento actual

Acenocumarol, alopurinol, atorvastatina, carvedilol, digoxina, dutasteride, tamsulosina, espironolactona, linagliptina, lormetazepam, pantoprazol y paracetamol.

Enfermedad actual

Paciente en seguimiento en consultas externas de Hematología por una PV diagnosticada en 1978 (a los 44 años), con buen control inicial gracias al tratamiento con flebotomías, hasta 1988, momento en que se añadió busulfán al tratamiento. Cuatro años más tarde había precisado el inicio de la administración de hidroxiurea por presentar una esplenomegalia progresiva y un aumento de leucocitos y plaquetas en el hemograma.

A los 68 años (en 2002) el paciente acudió a consulta con astenia, pérdida de peso y dolor abdominal con irradiación al hipocondrio izquierdo, por lo que se inició una nueva reevaluación.

Exploración física

Paciente consciente y orientado. Ligero tinte icterico en piel y esclerótica. Eupneico en reposo. Auscultación cardiopulmonar sin alteraciones relevantes. A nivel abdominal destacaba una importante esplenomegalia de más de 7-8 traveses de dedo. No adenopatías palpables.

Exploraciones complementarias

Análisis de sangre

Bioquímica: glucosa: 87 mg/dl (VN: 70-110); urato: 7,4 mg/dl (VN: 2,40-5,70); creatinina (enzimática): 0,91 mg/dl (VN: 0,40-0,95); **lactato deshidrogenasa (LDH): 984 U/l (VN: 10-250)**; bilirrubina total: 1,5 mg/dl (VN: 0-1,2); bilirrubina directa: 0,4 mg/dl (VN: 0-0,3); bilirrubina indirecta: 1,1 mg/dl (VN: 0-0,7), aspartato aminotransferasa (AST): 41 U/l (VN: 0-33); alanina aminotransferasa (ALT): 30 U/l (VN: 0-32); gamma glutamiltransferasa (GGT): 51 U/l (VN: 5-36); fosfatasa alcalina: 148 U/l (VN: 35-104); colesterol: 64 mg/dl (VN: 120-200); triglicéridos: 139 mg/dl (VN: 35-150).

Hemograma: **leucocitos 22,60 x 10³/μl (VN: 3,00-12,00)**; neutrófilos: 15,30 x 10³/μl (VN: 1,5-10,00); hemoglobina: 13,2 g/dl (VN: 12,0-17,0); hematocrito: 43% (VN: 39-54); plaquetas: 437,00 x 10³/μl (VN: 120,00-450,00).

Coagulación: tiempo de protrombina: 17 s (VN: <16,4); ratio protrombina: 1,3 (VN: <1,25); índice de Quick: 66% (VN: >70,00); tiempo de trombolastina parcial activada (TTPA): 39,1 s (VN: 24,00-36,00); ratio TTPA: 1,3 (VN: <1,2); tiempo de trombina: 17,3 s (VN: 13,00-22,00).

Frotis de sangre periférica

Fórmula leucocitaria: neutrófilos: 68%, bandas: 12%, metamielocitos: 7%, mielocitos: 1%, eosinófilos: 1%, linfocitos: 8%, monocitos: 2%, blastos: 1%.

Serie roja: anisopoiquilocitosis, destacando la presencia de dacriocitos y eritroblastos.

Serie plaquetar: plaquetas de pequeño tamaño, sin alteraciones morfológicas de interés.

Citogenética

Cariotipo normal. Formula cromosómica: 46 XY.

Biología molecular

JAK2V617F: Positivo homocigoto VAF >90% (realizado *a posteriori*, tras el descubrimiento de la mutación JAK2 en 2005).

Aspirado de médula ósea

Muestra hiper celular con destacado incremento de precursores granulopoyéticos y del componente megacariocítico. Sin otros hallazgos valorables.

Biopsia de médula ósea

Descripción microscópica: médula ósea con marcada hiper celularidad a expensas de las tres series hematopoyéticas. Predomina la serie blanca, con abundantes formas maduras. La serie roja es mayoritariamente normoblástica y no muestra signos evidentes de displasia. La serie megacariocítica presenta frecuentes agregados, con tamaños celulares variables y núcleos hipo e hiperlobulados. Existe fibrosis reticulínica moderada-intensa (**figura 1**).

Diagnóstico: enfermedad mieloproliferativa crónica compatible con policitemia vera. Fibrosis reticulínica moderada-intensa (MF grado 2-3) (**figura 1**).

Ecografía abdominal

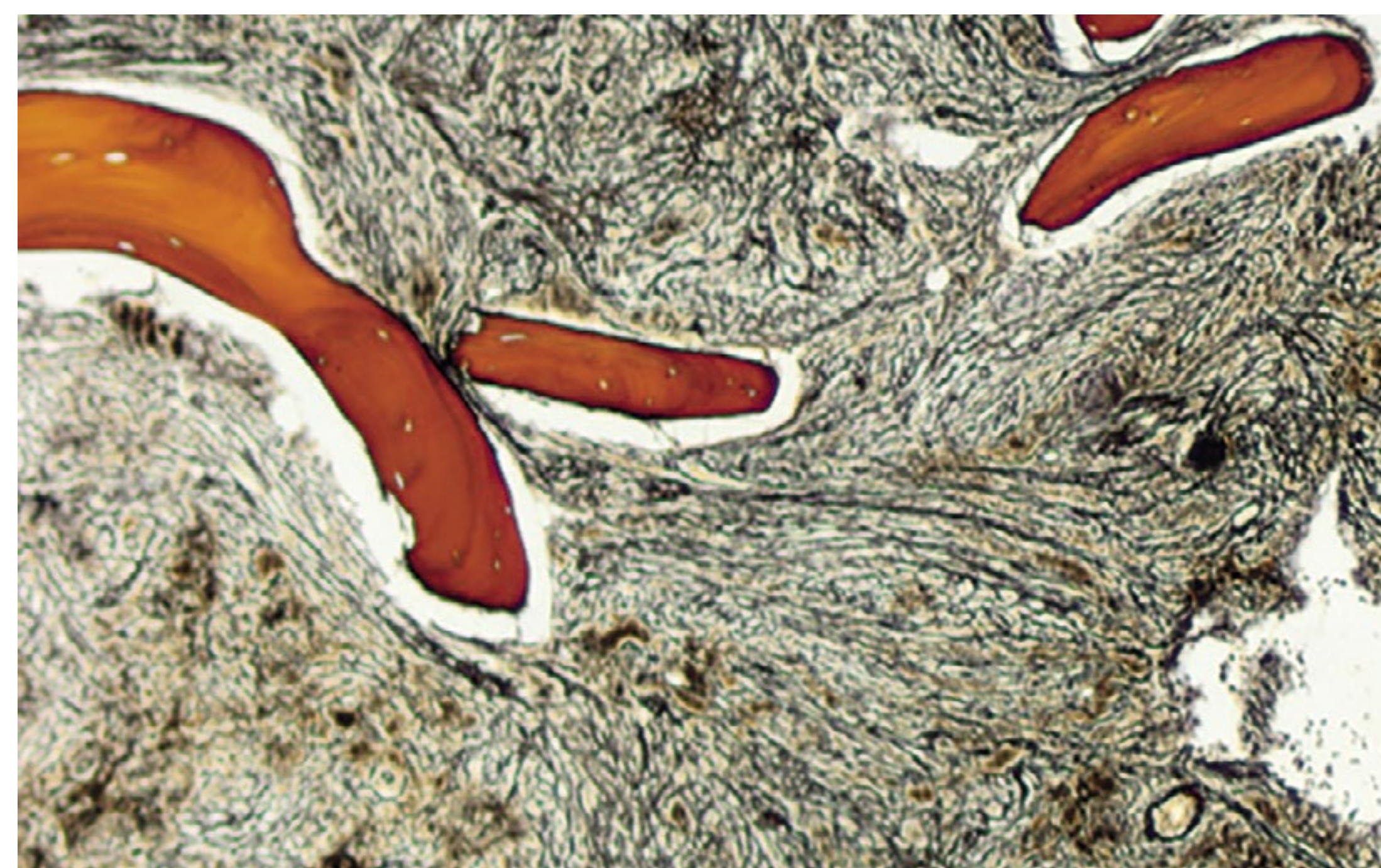
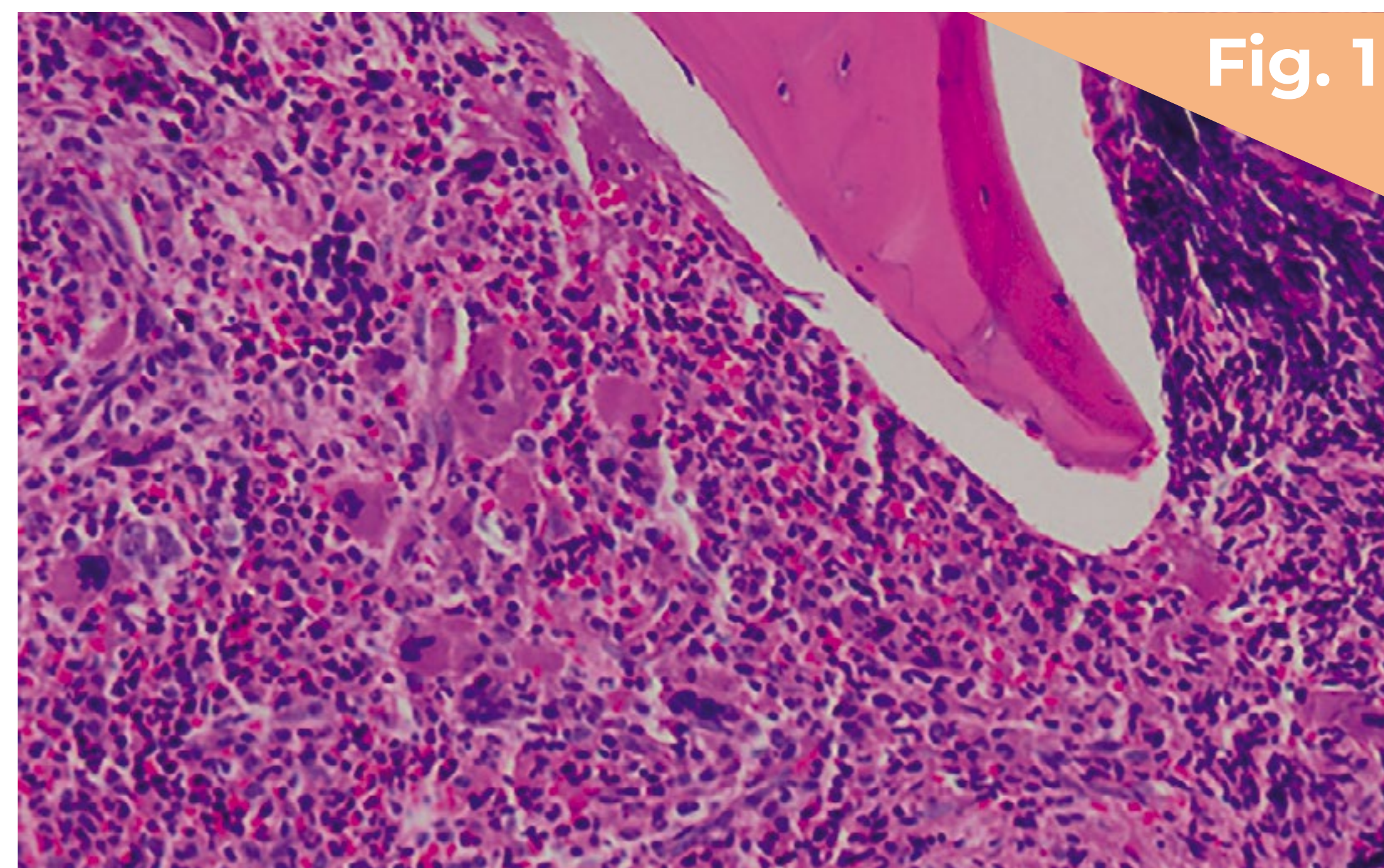
Hígado de contorno abollonado, con pérdida de ángulos marginales en relación con hepatopatía crónica, con signos de hipertensión portal. Ecoestructura hepática conservada, sin evidencia de lesiones focales. Esplenomegalia homogénea de hasta 22 cm, aproximadamente. Hiperflujo en hilio esplénico. Vías biliares no dilatadas.

Riñones de tamaño normal, con buena diferenciación cortico-medular, sin signos de uropatía obstructiva. Quistes simples bilaterales.

Aorta no dilatada, ateromatosa. Vejiga urinaria sin alteraciones en su pared. Pequeña litiasis renal de menos de 2 centímetros. Próstata morfológicamente normal, con ligero aumento de tamaño.

Biopsia hepática

Conclusión: tejido hepático con amplia infiltración sinusoidal por **celularidad de las tres series hematopoyéticas**, y leve fibrosis portal, perisinusoidal y perivenular (**figura 2**).



Biopsia de médula ósea. Tinción con hematoxilina-eosina (arriba) y tinción de reticulina (abajo).

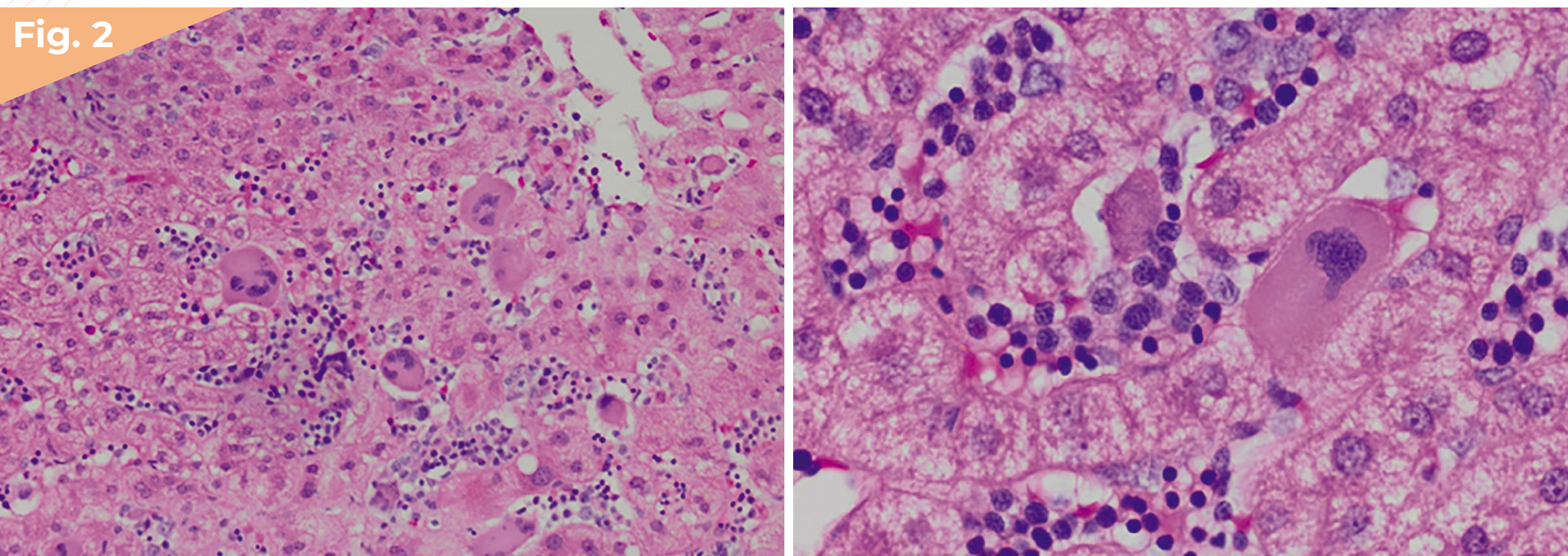


Fig. 2

Biopsia hepática con infiltración de células hematopoyéticas.

INICIO DEL CASO	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN Y COMENTARIOS	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--------------------------------	--------------------------------------	-------------------------	--------------------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------

Diagnóstico

El paciente fue diagnosticado de mielofibrosis secundaria a PV con un IPSS de riesgo alto (>65 años, síntomas constitucionales y 1% de blastos en sangre periférica; DIPSS Riesgo Intermedio-2; DIPSS-PLUS Riesgo Intermedio-2), en tratamiento actual con hidroxiurea.

Evolución

A pesar del tratamiento citorreductor, se produjo progresión de la esplenomegalia hasta llegar a limitar su calidad de vida, requiriendo ingreso hospitalario en abril de 2008 por mal control del dolor. Durante éste se descartaron otras complicaciones agudas, relacionando la esplenomegalia masiva como única causa de la dolencia. Se realizaron dos sesiones de radioterapia esplénica (2008 y 2010), que mejoraron notablemente la sintomatología del paciente, con discreta reducción esplénica.

En noviembre de 2010 se inició tratamiento con INF-pegilado, como uso compasivo, con muy mala tolerancia gastrointestinal y musculoesquelética. Paralelamente, requirió una colecistectomía de urgencia por una colecistitis gangrenosa. Finalmente, el paciente rehusó el nuevo tratamiento y se mantuvo el tratamiento citorreductor con hidroxiurea, sin conseguir estabilidad de la cifras hematológicas, y requiriendo continuos reajustes de la dosis, tanto por mala tolerancia como por descontrol de las cifras hematimétricas. Presentó en 2006 y 2007 dos episodios de úlcera maleolar con evolución tórpida, en probable relación con el tratamiento con hidroxiurea, por los que precisó disminución de dosis hasta llegar a 500 mg cada 72 horas en 2008, por mala evolución de la lesión.

En 2011 el paciente fue considerado como resistente al tratamiento con hidroxiurea, por lo que se solicitó el inicio de tratamiento con ruxolitinib por uso compasivo. En este momento presentaba una esplenomegalia mayor de 28 cm. Se inició con 10 mg cada 12 horas, presentando mejoría de la sintomatología y reducción del tamaño del bazo hasta 5-6 traveses a la exploración en los primeros 3 años (**figura 3**).

En 2014 se incluyó al paciente en el ensayo clínico JUMP, continuando con el tratamiento con ruxolitinib a dosis de 15 mg cada 12 horas, con buena tolerancia. Al mes de entrar en el ensayo se objetivó un descenso de la cifra de plaquetas hasta $92,0 \times 10^3/\mu\text{l}$, razón por la cual se disminuyó la dosis hasta 10 mg cada 12 horas, y se fue ajustando posteriormente según la situación clínica del paciente.

Actualmente el paciente tiene 86 años, se encuentra con una dosis estable de ruxolitinib desde 2016 con buena calidad de vida.

En la última prueba de imagen presentaba esplenomegalias de 20 cm y, a la palpación, 1-2 traveses de dedo. En el hemograma presentaba una discreta anemia (hemoglobina: 10,20 g/dl) y plaquetas en torno a $103.000 \times 10^3/\mu\text{l}$, con un recuento de leucocitos dentro de la normalidad.

En la **figura 4** se resume la evolución del tratamiento a lo largo de todo el seguimiento del paciente.

INICIO DEL CASO	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN Y COMENTARIOS	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--------------------------------	-------------------------------	--------------------------------	--------------------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------



Evolución de la esplenomegalia en diferentes puntos desde el inicio del tratamiento con ruxolitinib: 2002 (izquierda), 2008 (medio) y 2016 (derecha). Se ve una disminución importante de la esplenomegalia tras el inicio del tratamiento.

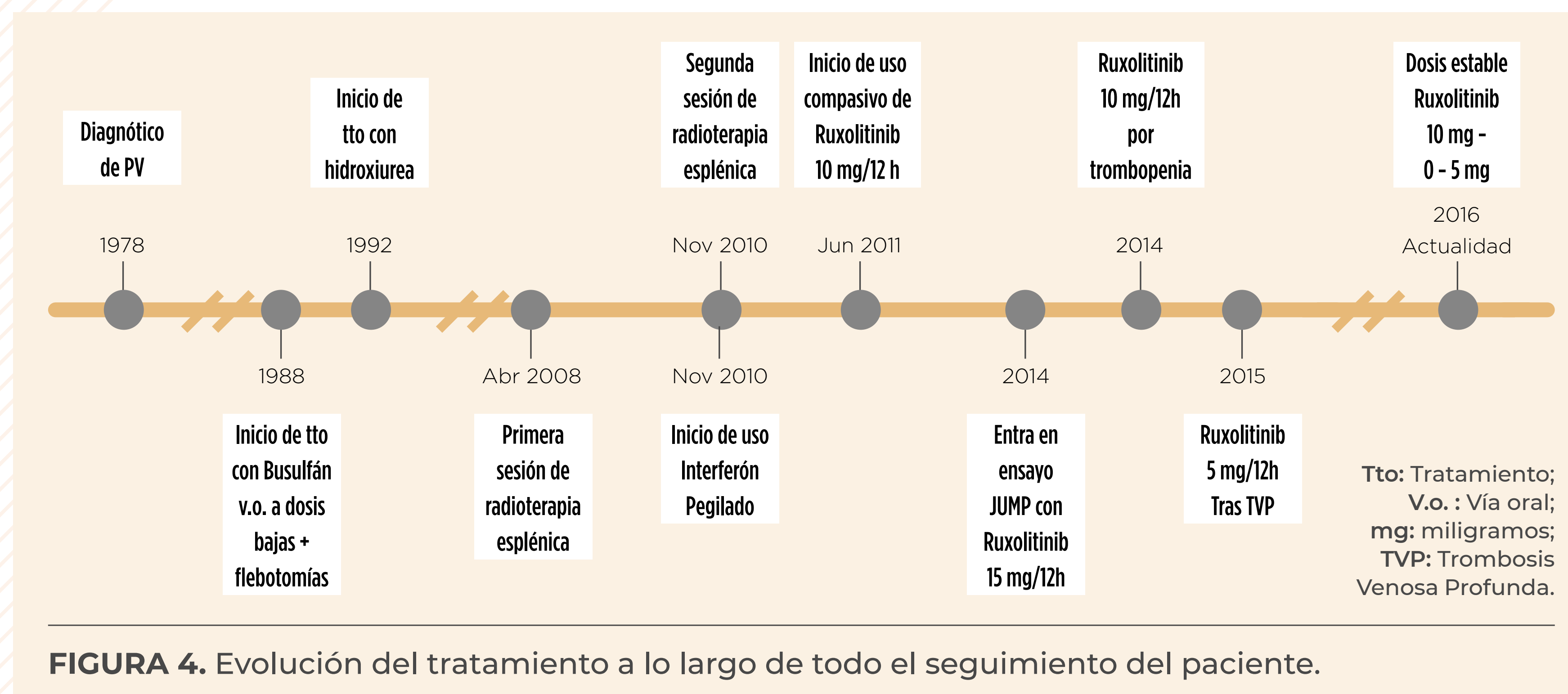


FIGURA 4. Evolución del tratamiento a lo largo de todo el seguimiento del paciente.

Conclusión y comentarios

En la actualidad, el único procedimiento curativo para la MF sigue siendo el alotransplante de progenitores hematopoyéticos, pero solo una minoría (5-10%) de los pacientes son candidatos a este tratamiento.

Aunque existen otros inhibidores de inhibidores JAK, el único aprobado en España para la mielofibrosis es el ruxolitinib, cuya efectividad está más que consolidada. Los ensayos COMFORT I y II mostraron un claro beneficio en los pacientes con ruxolitinib en relación con la disminución del tamaño del bazo, mejoría de sintomatología constitucional y de la calidad de vida. En el análisis de supervivencia global (SG) se objetivó un aumento de la expectativa de vida independientemente de las cifras de hemoglobina y del requerimiento transfusional. El caso de nuestro paciente, con una evolución tórpida previa al inicio del tratamiento, mostró una buena evolución con el fármaco, mejorando la expectativa de supervivencia objetivada en los ensayos publicados.

Actualmente existen numerosos ensayos abiertos para pacientes diagnosticados de mielofibrosis con nuevas moléculas, la mayoría en combinación con ruxolitinib. Debemos destacar la importancia de la investigación continua y la persistencia en la adquisición de nuevos fármacos en estas patologías. Sin duda, en nuestro caso, ha sido clave para la supervivencia de nuestro paciente.

Bibliografía del caso

1. Harrison et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366(9): 787-98.
2. Hernández-Boluda JC. Determinants of survival in myelofibrosis patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia*. 2020; 1-10.
3. Passamonti, F. Post-ET and post-PV myelofibrosis: updates on a distinct prognosis from primary myelofibrosis. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2018; 13(3): 173-82.
4. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2021; 96(1): 145-62.
5. Verstovsek S, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *Journal of Hematology & Oncology*. 2017; 10: 156.
6. Verstovsek S, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366(9): 799-807.

Comentario

Los Dres. Segura y López nos presentan el caso de un largo superviviente con una NMP. La historia del caso empezó en el año 1978, cuando el paciente tenía 44 años, con un diagnóstico de policitemia vera. En el 2002, 24 años después del diagnóstico inicial, evoluciona a una MF-PPV, en este momento el paciente tenía 68 años. Ya al diagnóstico de la MF-PPV, en 2002, el paciente tenía un IPSS de alto riesgo y un DIPSS-int-2, y por lo tanto, una expectativa de vida menor de 5 años. El hecho de que el paciente siga vivo y con buena calidad de vida creemos que se debe en buena medida al acceso temprano a ruxolitinib desde el año 2011.

La supervivencia de los pacientes con MF está claramente acortada, con una mediana de 7 años, y aunque hay una gran heterogeneidad, solo un 2% llegan a los 20 años¹. Esta minoría de largos supervivientes carece de los factores pronósticos adversos del IPSS o DIPSS. Además de la clásicas IPSS y DIPSS, diseñadas para la MF primaria, se ha propuesto una específica para los pacientes con MF post-TE o post-PV llamada MYSEC. Con el MYSEC, el score del caso presentado es intermedio-1 y la supervivencia esperada, de 9,3 años (<http://www.mysec-pm.eu/>)².

Los ensayos COMFORT-I (ruxolitinib vs. placebo) y COMFORT-II (ruxolitinib vs. BAT) han demostrado que ruxolitinib mejora los síntomas asociados a la mielofibrosis y reduce el tamaño del bazo en pacientes con MF de riesgo intermedio-2 o alto^{3,4}. El análisis de supervivencia fue un objetivo secundario de los ensayos. En un análisis conjunto de ambos ensayos que incluyó 528 pacientes, el riesgo de muerte se redujo un 30% en los pacientes aleatorizados a ruxolitinib, con una mediana de OS de 5,3 años, vs. 3,8 años⁵. Este beneficio ocurrió a pesar de que a los 3 años todos los pacientes de los grupos control habían pasado a ruxolitinib. Además, el efecto en la supervivencia fue independiente de la anemia basal o de la anemia que se desarrolla durante el tratamiento con ruxolitinib. Una comparación de los COMFORT con series históricas⁶ también apoya el efecto favorable en la supervivencia con ruxolitinib.

Dado que ruxolitinib tiene un efecto limitado sobre la carga alélica y sobre la fibrosis medular, se cree que el beneficio en la supervivencia se debería a una mejoría en la condición física de los pacientes⁷. Sin embargo, resulta difícil atribuir la larga supervivencia del caso presentado hoy solo a una mejoría de la condición física.

Los autores hacen referencia a los muchos fármacos que están en ensayo en la mielofibrosis, generalmente en combinación con ruxolitinib. En la mayoría de estos ensayos el objetivo sigue siendo la respuesta esplénica. Con la información que tenemos con ruxolitinib creemos que ha llegado el momento para cambiar el objetivo de los ensayos hacia la supervivencia.

Dra. M^a Teresa Gómez Casares

Dr. Manuel Mateo Pérez Encinas

INICIO DEL CASO	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN Y COMENTARIOS	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--------------------------------	-------------------------------	-------------------------	--------------------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------

Bibliografía

1. Penna D, Lasho TL, Finke CM, Vallapureddy RR, Hanson CA, Ketterling RP, et al. 20+ Years and alive with primary myelofibrosis: Phenotypic signature of very long-lived patients. *Am J Hematol*. 2019; 94(3): 286–90.
2. Hernández-Boluda J-C, Pereira A, Correa J-G, Alvarez-Larrán A, Ferrer-Marín F, Raya J-M, 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*. 2018; 32(2): 553–5.
3. 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*. 2012; 366(9): 799–807.
4. 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*. 2012; 366(9): 787–98.
5. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Cervantes F, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol*. 2017; 10(1): 156.
6. Passamonti F, Maffioli M, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Barbui T, et al. Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and the COMFORT-2 cohorts. *Blood*. 2014; 123(12): 1833–5.
7. Massaro F, Molica M, Breccia M. How ruxolitinib modified the outcome in myelofibrosis: focus on overall survival, allele burden reduction and fibrosis changes. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(2): 155–9.

PREGUNTA 1

¿Presenta nuestro paciente en algún momento de su evolución algún criterio de resistencia/intolerancia a la hidroxiurea de acuerdo con los criterios ELN 2010?

A. La macrocitosis eritrocitaria es un criterio reconocido de intolerancia a hidroxiurea.

B. Nuestro paciente no presentó en ningún momento de su evolución criterios de resistencia a este fármaco.

C. La presencia de úlceras cutáneas o la esplenomegalia masiva son criterios de resistencia/intolerancia a este fármaco.

PREGUNTA 2

¿Cuál es el principal efecto adverso limitante de dosis en el tratamiento con ruxolitinib que podemos observar en nuestro paciente y en qué periodo temporal se produce?

A. Los eventos cardiovasculares son el principal evento adverso en el uso de ruxolitinib, siendo más frecuentes en los tres primeros meses de tratamiento.

B. Las citopenias son el principal efecto adverso limitante de dosis, siendo más frecuentes en los tres primeros meses de tratamiento.

C. Las citopenias son el principal efecto adverso limitante de dosis, siendo más frecuentes en las dos primeras semanas de tratamiento.

PREGUNTA 3

¿Cuál es la opción correcta sobre la respuesta esplénica y la duración de la respuesta esplénica con ruxolitinib en los ensayos COMFORT y en ensayo JUMP?

A. En los ensayos COMFORT I y II (pacientes con MF e IPSS int-2 y alto) la tasa de respuesta esplénica (reducción del 35% del VE) en las semanas 24/48 fue aproximadamente del 28-40%, aumentando al 50% con el seguimiento. Entre los que alcanzaron ese grado de respuesta esplénica, la probabilidad de mantenerla a 3 años fue del 0,51% y a 5 años del 0,48%. La mediana de duración de la respuesta esplénica fue de 3,2 y 3,5 años, respectivamente.

B. En el ensayo JUMP consiguieron respuesta esplénica (reducción del 50% por palpación) un 56% de los pacientes en la semana 24 y la duración mediana de la respuesta esplénica no ha sido alcanzada en el análisis final a 60 meses.

C. Ambas opciones son correctas.

Bibliografía de la autoevaluación

- Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch H, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European Leukemia Net (ELN) consensus process. *Br J Haematol.* 2010; 148(6): 961-3.
- Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood.* 2014; 124(17): 2635-42.
- Hernández-Boluda JC, Álvarez-Larran A. Manual de Recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. Grupo Español de Neoplasias Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN), 2020.
- Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjan JJ, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica.* 2015; 100(9): 1139-45.
- Verstovsek S, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *New England Journal of Medicine.* 2012; 366(9): 799-807.
- Verstovsek S, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *Journal of Hematology & Oncology.* 2017; 10: 156.



FICHA TÉCNICA JAKAVI®



Ver Ficha Técnica Jakavi®

PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Reembolsado por el SNS, con dispensación limitada, sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales. PVLn Jakavi 5 mg 56 comprimidos: 1.791,66 €. PVLn Jakavi 10 mg 56 comprimidos: 3.583,33 €. PVLn Jakavi 15 mg 56 comprimidos: 3.583,33 €. PVLn Jakavi 20 mg 56 comprimidos: 3.583,33 €. La información detallada en este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/en>.

