



**GRUPO ESPAÑOL DE TRASPLANTES
HEMATOPOYÉTICOS Y TERAPIA CELULAR**

RECOMENDACIÓN TERAPÉUTICA PARA TPH EN PACIENTES CON MIELOFIBROSIS

Versión 1

Publicación junio 2023.

Los contenidos recogidos en esta guía se han elaborado en base a la evidencia científica y a la experiencia de los autores. La utilización de estas recomendaciones quedará siempre a criterio del médico responsable del tratamiento del paciente.

DOCUMENTO CONFIDENCIAL:

Este documento es propiedad de GETH-TC y no debe ser divulgado o publicado o distribuido a otras personas.

Grupo de Trabajo de TPH en Patología Mieloide

Descripción

Esta recomendación terapéutica ofrece unas directrices de actuación homogénea a los profesionales que realizan un trasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) en pacientes con mielofibrosis primaria o post-trombocitemia/policitemia vera.

El objetivo principal es mejorar los resultados del trasplante en esta enfermedad a través de la introducción de criterios homogéneos de acondicionamiento, fuente de progenitores y profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor.

Grupo de redacción:

Nombre: Juan Carlos Hernández Boluda

Hospital: Hospital Clínico Universitario de Valencia

Email: hernandez_jca@gva.es

Teléfono móvil: 646584918

Nombre: Irene García Cadenas

Hospital: Hospital Sant Pau de Barcelona

Email: IGarciaCa@santpau.cat

Nombre: José Luis Piñana

Hospital: Hospital Clínico Universitario de Valencia

Email: jlpinana@gmail.com

Nombre: Rodrigo Martino

Hospital: Hospital Sant Pau de Barcelona

Email: rmartino@santpau.cat

En caso de que quiera aportar conocimiento o reportar algún error o errata incluido en la guía ruego lo dirijan por email a la secretaria técnica del GETH (secretaria@geth.es).

1. INTRODUCCIÓN.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es la única terapia curativa para la Mielofibrosis (MF) (1, 2). La supervivencia global a los 5 años del trasplante en pacientes con MF es de alrededor del 50% en los registros internacionales, con una mortalidad relacionada con el procedimiento (MRT) del 30% y una tasa de recaída del 25% (3, 4). Esta elevada MRT se ha mantenido estable a lo largo de los últimos 15 años, si bien la edad mediana de los receptores del trasplante ha aumentado significativamente (5). Con todo, la toxicidad del procedimiento limita la aplicabilidad del alo-TPH en los pacientes con MF, con frecuencia de edad avanzada y con un estado funcional limitado y comorbilidades, de forma que en práctica clínica solo entre un 5 y un 10% de los pacientes (7.5% en el Registro Español de Mielofibrosis) reciben este tratamiento potencialmente curativo (6). En los últimos años se han explorado diferentes estrategias de acondicionamiento para mejorar los resultados del alo-TPH en esta enfermedad, como el uso de busulfán a dosis ajustada en función de niveles plasmáticos (7) o la incorporación de tiotepa (8, 9) o treosulfán (10, 11). Asimismo, la administración de ciclofosfamida postrasplante (PTCy) ha permitido reducir la incidencia de enfermedad del injerto contra receptor (EICR) cuando existe disparidad HLA entre el donante y el receptor (12). Por ese motivo, en muchos centros también se ha incorporado este agente en el esquema de profilaxis de la EICR en el contexto del alo-TPH con identidad HLA (familiar o no relacionado)(13). En este sentido y con el objetivo de reducir la toxicidad del procedimiento, el grupo del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau ha publicado recientemente resultados prometedores con el uso de PTCy a dosis reducidas (30 mg/kg días +3 y +4) fuera del contexto haploidéntico en una serie de 14 pacientes con MF trasplantados de forma consecutiva en este centro. Con una mediana de seguimiento de 28 meses en los pacientes vivos, la supervivencia global a los 2 años fue del 86%, con una MRT del 14% y una incidencia de EICR aguda de grados 2-4 y 3-4 del 29% y del 7%, respectivamente (14). Estos resultados sugieren que es factible reducir la toxicidad y mejorar los resultados del alo-TPH en esta patología.

2. OBJETIVO.

Homogeneizar los criterios de acondicionamiento, fuente de progenitores y profilaxis de la EICR, a fin de realizar estudios comparativos en un futuro con otros criterios e intentar mejorar los resultados del alo-TPH en esta enfermedad.

En el tercer trimestre de 2026 se tiene previsto comenzar un estudio observacional retrospectivo (anexo 3) comparando los pacientes que hayan seguido esta recomendación con otra cohorte que no la hay seguido o con series históricas, en el que se pretenden estudiar los siguientes parámetros:

1. Supervivencia global a 3 años.
2. MRT a 3 años.
3. Incidencia de fallo de injerto.
4. Incidencia de recaída a 3 años.
5. Incidencia de EICR aguda de grados 2-4 y 3-4 y de EICR crónica.
6. Incidencia de cardiotoxicidad, síndrome de obstrucción sinusoidal hepático (SOS) y cistitis hemorrágica en los primeros 100 días.

Asimismo, se llevarán a cabo estudios biológicos y de imagen para los cuales, si el centro lo desea, se podrán recoger muestras de los pacientes en los cuales se apliquen los criterios de esta recomendación terapéutica. Estas muestras podrán conservarse en el centro y enviarse cuando comience el estudio, o bien, enviarse para su conservación centralizada en el hospital de referencia. Es importante tener en cuenta que estos estudios, que contarán con los correspondientes consentimientos informados, serán opcionales. Por lo tanto, **el uso de esta recomendación terapéutica de trasplante no implica la obligación de participar en los mismos.**

Los estudios que se pretende realizar son:

a) Aplicación de Next Generation Sequencing (NGS) para la determinación de Enfermedad Medible Residual (EMR) postrasplante en mielofibrosis (anexo 1, estudio centralizado en el Hospital 12 de Octubre; IPs: Dr Gonzalo Gonzalo Carreño, Dr Juan Carlos Hernández Boluda).

b) Visión por computadora en la predicción de recidiva postrasplante de pacientes con mielofibrosis (anexo 2, estudio centralizado en el Hospital Santiago de Compostela; IPs Dr Adrián Mosquera Orgueira, Dr Juan Carlos Hernández Boluda).

3. POBLACIÓN.

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de MF primaria o secundaria a una trombocitemia o policitemia vera (OMS 2022) sometidos a un primer alo-TPH. Se excluyen los

pacientes que reciban sangre de cordón umbilical como fuente de progenitores y aquellos que hayan progresado a leucemia aguda en algún momento evolutivo previo al trasplante.

4. RECOMENDACIÓN EN EL PROTOCOLO DE TRASPLANTE.

El acondicionamiento se basará en Busulfán IV, Fludarabina +/- Tiotepa.

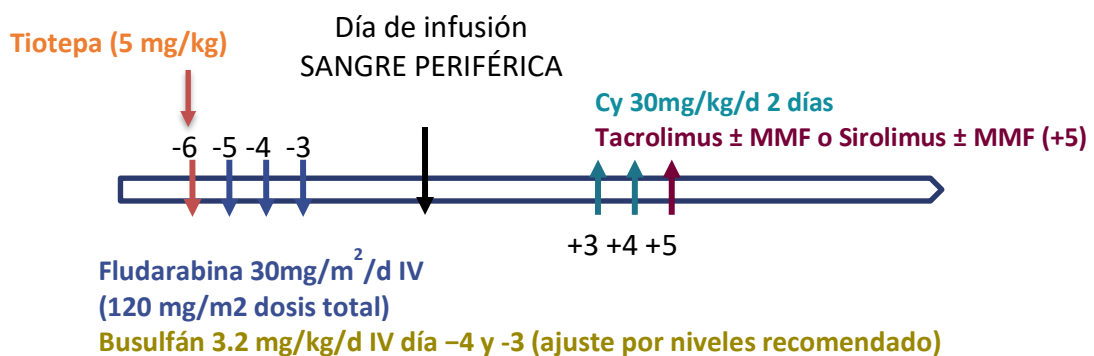
Se **recomienda** el ajuste de la dosis de busulfán **según parámetros farmacocinéticos**, si bien no es imprescindible.

La profilaxis de la EICR se basará en tacrolimus o sirolimus +/- micofenolato mofetil (MMF) y PT-Cy (días +3 y +4).

- Tacrolimus: dosis inicial de 0.03 mg/kg en perfusión continua de 24h u oral desde el día +5 para mantener niveles de 8 ng/mL (rango 5–15 ng/mL) con suspensión definitiva el día +180 en ausencia de EICR o recaída temprana.
- Sirolimus: dosis inicial de 6 mg VO el día +5 y posteriormente de 4 mg/día para mantener niveles de 10 ng/mL (rango 8–15 ng/mL) con suspensión definitiva el día +180 en ausencia de EICR o recaída temprana.
- MMF: 15 mg/kg/8h o 1 g/8h VO o IV desde día +5 hasta +30 (retirar si no EICR).

4.1 Esquema de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) para donante familiar o no emparentado sin diferencias HLA.

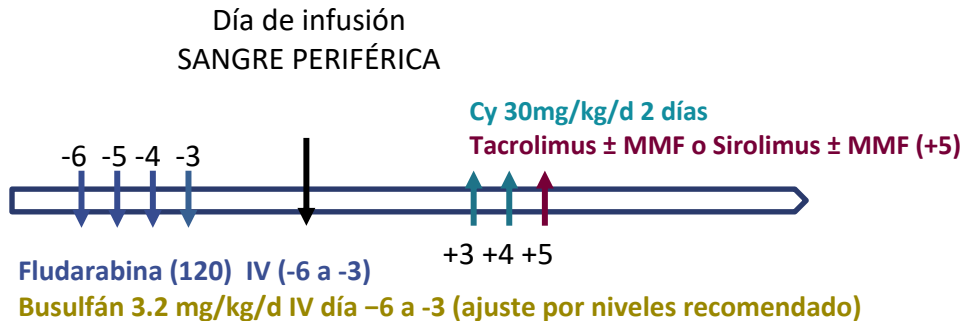
- mTio(5)Flu(120)Bu(2)



Se **recomienda** el ajuste de dosis de busulfán por parámetros farmacocinéticos incluso si se administra por vía IV. La dosis de busulfán se ajustará para asegurar un área bajo la curva (AUC) de 20-21.6 mg x h/L por dosis o AUC global de 40-43.2 mg x h/L.

4.2. Esquema de acondicionamiento mieloablativo (MAC) para donante familiar o no emparentado sin diferencias HLA.

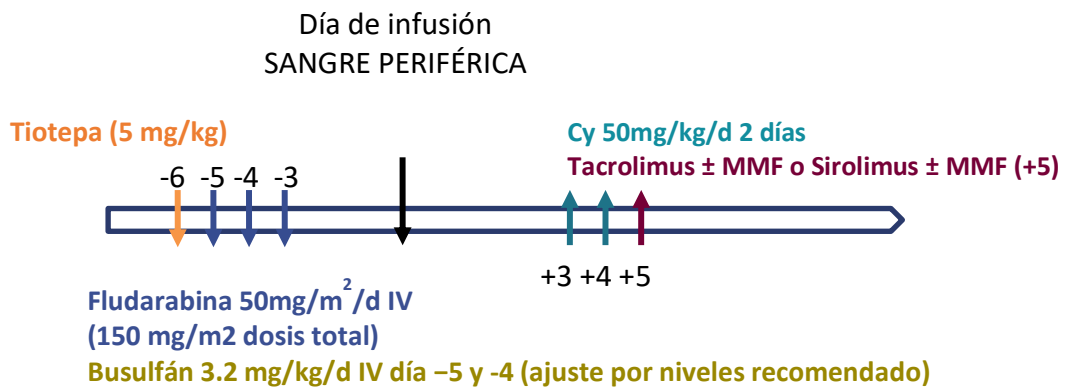
- **Flu(120)Bu(4)**



Se **recomienda** el ajuste de dosis de busulfán por parámetros farmacocinéticos incluso si se administra por vía IV. La dosis de busulfán se ajustará para asegurar un área bajo la curva (AUC) de 20-21.6 mg x h/L por dosis o AUC global de 80-86.4 mg x h/L.

4.3. Esquema de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) para donante haploidéntico o no emparentado con diferencias HLA.

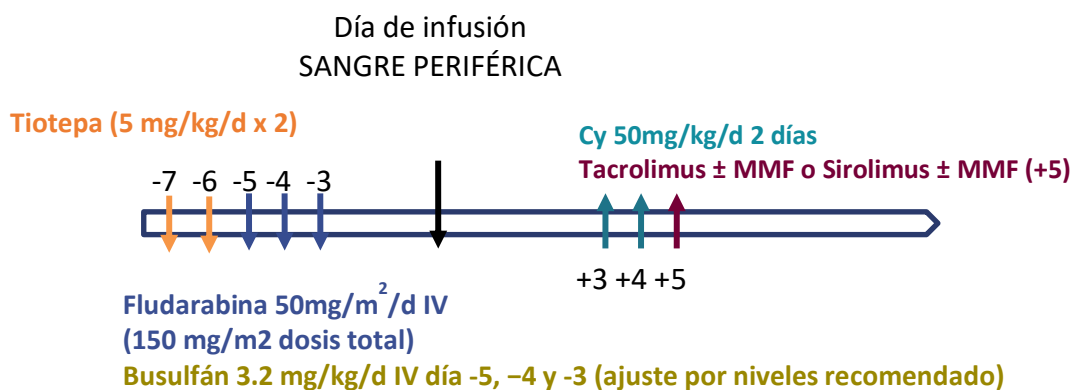
- **mTio(5)Flu(150)Bu(2)**



Se **recomienda** el ajuste de dosis de busulfán por parámetros farmacocinéticos incluso si se administra por vía IV. La dosis de busulfán se ajustará para asegurar un área bajo la curva (AUC) de 20-21.6 mg x h/L por dosis o AUC global de 40-43.2 mg x h/L.

4.4. Esquema de acondicionamiento mieloablativo (MAC) para donante haploidéntico o no emparentado con diferencias HLA.

- Tio(10)Flu(150)Bu(3)



Se **recomienda** el ajuste de dosis de busulfán por parámetros farmacocinéticos incluso si se administra por vía IV. La dosis de busulfán se ajustará para asegurar un área bajo la curva (AUC) de 20-21.6 mg x h/L por dosis o AUC global de 80-86.4 mg x h/L.

4.5. RECOMENDACIONES GENERALES:

- En caso de esplenomegalia palpable ≥ 5 cm por debajo del reborde costal o síntomas constitucionales se recomienda el uso de inhibidores de JAK2 durante 2-3 meses a la dosis máxima tolerada antes del inicio del acondicionamiento (15).
- En caso de persistencia de esplenomegalia masiva (≥ 15 cm) a pesar del tratamiento con un inhibidor de JAK2, considerar otros tratamientos dirigidos al control del tamaño del bazo (nuevos agentes, esplenectomía o irradiación esplénica)(15). Con todo, la esplenomegalia masiva *per se* no constituye un criterio de exclusión para el trasplante.
- La dosis de ruxolitinib debe reducirse progresivamente suspendiendo el fármaco el día previo al inicio del acondicionamiento. Si es necesario, el ruxolitinib puede continuarse a dosis de 5 mg/12h hasta el día -1, al objeto de prevenir el síndrome de discontinuación (2).
- Se recomienda el uso de RIC en pacientes de más de 50 años o con mal estado funcional o comorbilidades. No se recomienda intensificar el acondicionamiento en base a un perfil genómico de alto riesgo (16). Falta información para poder recomendar el tipo de acondicionamiento (RIC vs. MAC) en pacientes jóvenes con buen estado general y sin comorbilidades.

- La celularidad diana será de **5-10 x 10⁶ células CD34/kg** procedentes de sangre periférica movilizada (17).
- **No se usarán de rutina factores de crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF) post-trasplante**, salvo que la situación clínica lo aconseje.
- Evitar administrar paracetamol desde 48h antes de la primera dosis de busulfán y hasta 48h después de la última dosis de busulfán (el paracetamol aumenta los niveles de busulfán y puede potenciar su toxicidad).
- **Letermovir en todos los casos** donde **paciente y/o donante tengan serología CMV+** (dado el mayor riesgo de implante ineficiente en esta enfermedad).

4.6. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS (18):

a) Pre-trasplante:

- Biopsia medular: en los 6 meses previos al alo-TPH si enfermedad estable por práctica estándar.
- Eco abdominal + Doppler hepático: antes del inicio del acondicionamiento. Evaluar si existe hipertensión portal basal y tamaño del bazo por práctica estándar.
- Caracterización molecular: estudio de las mutaciones conductoras/driver (en los genes *JAK2*, *CALR*, *MPL*) por práctica estándar.

b) Post-trasplante:

- Biopsia medular: a los 3-6 meses y al año. Posteriormente, según juicio clínico y práctica estándar.
- Eco abdominal: días +30, +90 y cada 3 meses hasta el año. Posteriormente, según juicio clínico y práctica estándar.
- Quimerismo en SP: días +30, +60, +90. Posteriormente, según juicio clínico y práctica estándar.
- Seguimiento molecular por técnicas sensibles de las mutaciones conductoras/driver: días +30, +100 y cada 3 meses hasta el año. Posteriormente, según juicio clínico y práctica estándar.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. [Review]. 2023 May;98(5):801-21.
2. Kroger 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 Nov;29(11):2126-33.
3. Hernandez-Boluda JC, Pereira A, Kroger N, Beelen D, Robin M, Bornhauser M, et al. Determinants of survival in myelofibrosis patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia*. 2021 Jan;35(1):215-24.
4. Tamari R, McLornan DP, Ahn KW, Estrada-Merly N, Hernandez-Boluda JC, Giralto SA, et al. A Simple Prognostic System in Myelofibrosis Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplant: A CIBMTR/EBMT analysis. *Blood advances*. 2023 May 3.
5. McLornan D, Eikema DJ, Czerw T, Kroger N, Koster L, Reinhardt HC, et al. Trends in allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in Europe between 1995 and 2018: a CMWP of EBMT retrospective analysis. *Bone marrow transplantation*. 2021 Sep;56(9):2160-72.
6. Pastor-Galan I, Hernandez-Boluda JC, Correa JG, Alvarez-Larran A, Ferrer-Marin F, Raya JM, et al. Clinico-biological characteristics of patients with myelofibrosis: an analysis of 1,000 cases from the Spanish Registry of Myelofibrosis. *Med Clin (Barc)*. 2020 Aug 28;155(4):152-8.
7. Popat U, Mehta RS, Bassett R, Kongtim P, Chen J, Alousi AM, et al. Optimizing the Conditioning Regimen for Hematopoietic Cell Transplant in Myelofibrosis: Long-Term Results of a Prospective Phase II Clinical Trial. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. [Clinical Trial, Phase II Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2020 Aug;26(8):1439-45.
8. Battipaglia G, Mauff K, Wendel L, Angelucci E, Mohty M, Arcese W, et al. Thiotepa-busulfan-fludarabine (TBF) conditioning regimen in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: an outcome analysis from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone marrow transplantation*. 2021 Jul;56(7):1593-602.
9. Patriarca F, Masciulli A, Bacigalupo A, Bregante S, Pavoni C, Finazzi MC, et al. Busulfan- or Thiotepa-Based Conditioning in Myelofibrosis: A Phase II Multicenter Randomized Study from the GITMO Group. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. [Clinical Trial, Phase II Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial]. 2019 May;25(5):932-40.
10. Claudiani S, Markteli S, Piemontese S, Assanelli A, Lupo-Stanghellini MT, Carrabba M, et al. Treosulfan based reduced toxicity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Hematol Oncol*. 2016 Sep;34(3):154-60.

11. Atagunduz IK, Klyuchnikov E, Wolschke C, Janson D, Heidenreich S, Christopeit M, et al. Treosulfan-Based Conditioning Regimen for Second Allograft in Patients with Myelofibrosis. *Cancers*. 2020 Oct 23;12(11).
12. Battipaglia G, Labopin M, Kroger N, Vitek A, Afanasyev B, Hilgendorf I, et al. Posttransplant cyclophosphamide vs antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *Blood*. 2019 Sep 12;134(11):892-9.
13. Hernandez-Boluda JC, Pereira A, Alvarez-Larran A, Martin AA, Benzaquen A, Aguirre L, et al. Predicting Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Myelofibrosis: Performance of the Myelofibrosis Transplant Scoring System (MTSS) and Development of a New Prognostic Model. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Dec;26(12):2237-44.
14. Garcia-Cadenas I, Redondo S, Esquirol A, Portos JM, Novelli S, Saavedra S, et al. Successful Outcome in Patients with Myelofibrosis Undergoing Allogeneic Donor Hematopoietic Cell Transplantation Using Reduced-Doses of Post-Transplant Cyclophosphamide: challenges and review of the literature. *Transplantation and cellular therapy*. 2023 Apr 20.
15. Polverelli N, Hernandez-Boluda JC, Czerw T, Barbui T, D'Adda M, Deeg HJ, et al. Splenomegaly in patients with primary or secondary myelofibrosis who are candidates for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a Position Paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *The Lancet Haematology*. [Review]. 2023 Jan;10(1):e59-e70.
16. Gagelmann N, Salit RB, Schroeder T, Badbaran A, Rautenberg C, Panagiota V, et al. High Molecular and Cytogenetic Risk in Myelofibrosis Does Not Benefit From Higher Intensity Conditioning Before Hematopoietic Cell Transplantation: An International Collaborative Analysis. *Hemasphere*. 2022 Oct;6(10):e784.
17. Czerw T, Iacobelli S, Malpassuti V, Koster L, Kroger N, Robin M, et al. Impact of donor-derived CD34 + infused cell dose on outcomes of patients undergoing allo-HCT following reduced intensity regimen for myelofibrosis: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone marrow transplantation*. 2022 Feb;57(2):261-70.
18. McLornan DP, Hernandez-Boluda JC, Czerw T, Cross N, Joachim Deeg H, Ditschkowski M, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: proposed definitions and management strategies for graft failure, poor graft function and relapse: best practice recommendations of the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia*. [Review]. 2021 Sep;35(9):2445-59.

6.ANEXOS

6.1. Anexo 1.

1^{er} Subestudio

Para participar en este estudio será necesario que conserves o envíes las muestras para ser conservadas en el laboratorio central.

Aplicación de Next Generation Sequencing (NGS) para la determinación de Enfermedad Medible Residual (EMR) postrasplante en mielofibrosis.

El seguimiento de variantes driver de las NMPs (*JAK2*, *CALR* y *MPL*) y no driver (p.e. *ASXL1*, *IDH*, *EZH2*, *SRSF2* y *U2AF1*) mediante NGS puede ser de utilidad en el seguimiento postrasplante de pacientes con mielofibrosis (MF) y predecir el riesgo de recaída de la enfermedad. El objetivo es la utilización de la NGS para la medición de EMR (tanto convencional como por biopsia líquida) en pacientes con MF sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) y su correlación con la evolución clínica y el pronóstico de los mismos. Además, se podrá estudiar la evolución clonal de los enfermos.

Muestras

Durante el seguimiento de los pacientes se conservarán o enviarán muestras de sangre periférica al **Hospital Universitario 12 de Octubre**. Se precisan 2 tubos Streck de 20ml para el estudio de EMR en células totales y por biopsia líquida. En caso de no estar disponibles, se podrán solicitar dichos tubos al Hospital 12 de Octubre (contacto: gonzalo.carreno@salud.madrid.org).

Se deberían guardar o enviar muestras para analizar en los siguientes momentos que se realizarán en función de la disponibilidad de muestras:

- Pretrasplante (3 meses previos al trasplante).
- Muestra del donante (si estuviera disponible).
- Post-trasplante día +100.
- Post-trasplante día +180.
- Post-trasplante día +360.
- Recaída (en caso de producirse y disponer de muestra).

El **transporte de muestras** procedentes de otros centros se realizará mediante un Servicio Especializado de Mensajería (MRW- Nº de Cliente 62169 Departamento 8) a la dirección:
Gonzalo Carreño/Rosa Ayala

Hospital Universitario 12 de Octubre. Servicio de Hematología.
Laboratorio de Biología Molecular Centro de Actividades Ambulatorias.
Planta Sexta Bloque D. Avenida de Córdoba s/n. 28041 Madrid. España.
Teléfono +34917792787/88

Métodos:

Se realizará un panel NGS en el que se analizarán genes frecuentemente mutados en neoplasias mieloides. Se considerarán únicamente las variantes reportadas como patogénicas o probablemente patogénicas en las distintas bases de datos (COSMIC, Clinvar...), así como variantes no reportadas que impliquen pérdida de función de los genes implicados. La secuenciación NGS se realizará mediante Ion Torrent™.

1.- En las muestras al diagnóstico o pretrasplante se realizará un panel de 64 genes frecuentemente mutados en patología mieloides: *ANKRD26, ASXL1, ATG2B, BCOR, BCORL1, CALR, CBL, CEBPA, CSF3R, CUX1, DDX41, DNMT3A, EGLN1, EPAS1, EPOR, ETNK1, ETV6, EZH2, FLT3, GATA2, GNAS, GNB1, GSKIP, IDH1, IDH2, JAK2, KDM6A, KIT, KMT2A, KRAS, MBD4, MPL, NF1, NFE2, NPM1, NRAS, PHF6, PPM1D, PRPF8, PTPN11, RAD21, RIT1, RRAS, RUNX1, SAMD9, SAMD9L, SETBP1, SF3A1, SF3B1, SH2B3, SMC1A, SMC3, SRSF2, STAG2, TERC, TERT, TET2, THPO, TP53, TYK2, U2AF1, VHL, WT1, ZRSR2*. Se realizará en la plataforma Ion Torrent S5XL System de ThermoFisher Scientific.

2.- En las muestras seguimiento se realizará ultra *Deep targeted NGS* de las mutaciones identificadas al diagnóstico o pretrasplante.

3.- De forma paralela se realizará estudio de quimerismo en las muestras post-trasplante mediante *Phased SNP* mediante NGS.

Análisis estadístico:

Se realizarán análisis descriptivos de la población analizada: mediana de edad, distribución según el sexo, características de la enfermedad, tipo del trasplante y de los tratamientos recibidos. Se realizarán análisis de correlación entre las distintas técnicas empleadas para el seguimiento, de modo que se valorará la concordancia entre radiología, citología, quimerismo y NGS. Se evaluará el impacto de la enfermedad residual en el riesgo de recaída. Por último,

se realizarán análisis de supervivencia en función de la respuesta obtenida según las distintas técnicas. Se utilizará el programa R para los análisis estadísticos.

6.2. Anexo 2.

2º Subestudio

Visión por computadora en la predicción de recidiva postrasplante de pacientes con mielofibrosis.

La visión por computadora es una rama de la inteligencia artificial que se centra en desarrollar algoritmos y sistemas para que las computadoras puedan interpretar y comprender el contenido visual de las imágenes y videos. Sus objetivos principales incluyen el reconocimiento de objetos, la detección de patrones, el seguimiento de objetos en movimiento, la identificación de rostros y la comprensión de escenas complejas. Se utiliza tecnología avanzada de procesamiento de imágenes, análisis estadístico y aprendizaje automático para lograr estos objetivos.

La visión por computadora se puede aplicar al análisis de imágenes de biopsias para ayudar en la predicción de riesgo de la mielofibrosis. Las imágenes resultantes de las biopsias contienen información valiosa sobre la ubicación y gravedad de la enfermedad. Los algoritmos de visión por computadora pueden analizar estas imágenes y extraer información importante sobre la presencia de células anormales, la estructura de la médula ósea y la extensión de la enfermedad. Estas metodologías tienen el potencial de complementar las pruebas genéticas y moleculares, tanto en la evaluación de la progresión de la enfermedad como en la respuesta al tratamiento.

Muestras

Se precisa 1 cristal teñido con hematoxilina-eosina y 1 cristal con tinción de reticulina de cada una de las biopsias que se realicen por paciente de acuerdo al protocolo. Contacto: **rosanna.abal.garcia@sergas.es**.

Las muestras se enviarán a la siguiente dirección:

- **Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.**
- Laboratorio de Citometría (Banco de Sangre, planta -3)
- Rúa da Choupana, s/n, 15706, Santiago de Compostela, A Coruña
- Teléfono +34981950191

Análisis estadístico: las muestras digitalizadas serán sometidas a una identificación inicial de anomalías de cara a detectar muestras deterioradas o con artefactos, que serán descartados.

Posteriormente, se aplicará un procedimiento de normalización y armonización para ajustar las diferencias existentes en la metodología de tinción y adquisición de las imágenes de las diferentes muestras. Se utilizará una técnica de aprendizaje de transferencia (*transfer learning*) de una red convolucionada profunda pre-entrenada (afinamiento) para generar un score pronóstico. Se evaluarán diferentes tipos de algoritmos pre-entrenados en diferentes conjuntos de imágenes (p.e., ImageNet). Posteriormente, se realizará un afinamiento con el fin de reentrenar a la red para generar un score capaz de identificar qué pacientes presentarán una recidiva de la mielofibrosis a 3 años. En este caso, la muerte sin progresión de la mielofibrosis se considerará un evento competitivo en el análisis de supervivencia. Además, se estudiará la evolución temporal del score en muestras secuenciales de cara a mejorar la precisión del score. Los resultados se confirmarán mediante validación cruzada, y posteriormente en muestras de práctica clínica asistencial ajenos al protocolo.

6.23. Anexo 3.

Estudio Observacional Retrospectivo

- Se presentará para aprobación en 3Q de 2025
- Podrán incluirse los pacientes tratados en el contexto de esta Recomendación Terapéutica.
- Se recomienda contar con el consentimiento firmado de los pacientes para el envío de muestras.
- Se ha creado un registro para que los centros puedan registrar los pacientes que han sido tratados en el contexto de esta Recomendación Terapéutica a fin de que sea más fácil el desarrollo del estudio en la fecha prevista.
- Este registro estará en → <https://redcap.geth.es/>
- El proyecto se llama GETH-TPHMIELO-2023
- Si no tiene claves de acceso, póngase en contacto con la secretaria del GETH-TC (secretaria@geth.es)
- Deben registrarse los pacientes tratados en el contexto de esta Recomendación Terapéutica, los datos que se registren previo a la aprobación en la plataforma solo podrán ser vistos por usted y no serán analizados por los investigadores del futuro estudio hasta que el este cuente con las aprobaciones necesarias.