

# CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN E INFORMACIÓN DE LAS BIOPSIAS DE MÉDULA ÓSEA EN LA MIELOFIBROSIS PRIMARIA:

## INFORME DIAGNÓSTICO ESTANDARIZADO

Aprobado para publicación el 3 de junio de 2014.

Consenso de expertos de la SEHH y SEAP



- El diagnóstico de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) crónicas y cuadros de tipo neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas se basa en **la combinación de hallazgos clínicos, morfológicos, fenotípicos y moleculares**.<sup>1,2</sup>

**La evaluación de los hallazgos morfológicos en la biopsia de médula ósea (MO)** es esencial en este proceso diagnóstico ya que la biopsia de MO permite evaluar la celularidad y el estroma medular.

Esto es especialmente cierto en los casos en los que se asocia fibrosis que limita significativamente la representatividad de la muestra de aspirado de MO.<sup>2</sup>

Así, **la biopsia es esencial y la información que proporciona resulta fundamental en la clasificación de varios procesos mieloproliferativos**, especialmente en las NMP crónicas, por lo que constituye uno de sus criterios diagnósticos.<sup>2</sup>

- Por esta razón se han elaborado unas **recomendaciones consensuadas por un grupo de hematopatólogos expertos** a nivel nacional, que resumen los parámetros clínicos, de laboratorio e histopatológicos a considerar en el estudio diagnóstico de un paciente con sospecha de mielofibrosis primaria (MFP).<sup>1</sup>

La sistematización de los procesos interpretativos y la generación de un informe estandarizado permitirán analizar de forma más homogénea datos procedentes de diversos centros en estudios sobre la dinámica de la enfermedad, cruciales en estos momentos en los que se dispone de nuevos fármacos que modulan significativamente la historia natural de la misma.<sup>2-7</sup>

# CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA MFP (OMS 2008)<sup>2,8</sup>

## Criterios mayores (se requiere la presencia de todos ellos)

1. Biopsia medular con proliferación de megacariocitos atípicos\*, generalmente acompañados de fibrosis reticulínica y/ o colágena, o, en ausencia de fibrosis, histología compatible con MF en fase prefibrótica
2. No cumplir criterios de la OMS para PV \*\*, LMC\*\*\*, síndrome mielodisplásico u otra neoplasia mieloide
3. Demostración de la mutación V617F de *JAK2* u otro marcador clonal (p.ej., la mutación *MPL515W>L/K*) o, en ausencia de un marcador clonal, no evidencia de fibrosis medular debida a un proceso inflamatorio o neoplásico subyacente\*\*\*\*

## Criterios menores (se requieren al menos 2)

1. Síndrome leucoeritroblástico~
2. Aumento del nivel de lactatodeshidrogenasa sérica~
3. Anemia~
4. Esplenomegalia~

\* Megacariocitos pequeños o grandes formando agregados densos y con signos displásicos: ratio núcleo/citoplasma aumentado, núcleo hiper cromático, globuloso o de segmentación irregular, presencia de megacariocitos en localización anómala, por ejemplo paratrabeculares. \*\* En caso de ferritina sérica disminuida se requiere el fracaso de la terapia con hierro para incrementar el nivel de hemoglobina al rango de PV. La exclusión de la PV se basa en los niveles de hemoglobina y hematocrito. No es necesario medir el volumen celular eritrocitario. \*\*\* Se requiere la ausencia de reordenamiento del gen *BCR-ABL*. \*\*\*\* Secundaria a infección, enfermedad autoinmune u otro proceso inflamatorio crónico, tricoleucemia u otra neoplasia linfóide, neoplasia metastásica o mielopatía tóxica (crónica). Cabe destacar que los pacientes con trastornos asociados a MF reactivas también son susceptibles de padecer MFP y, por tanto, deberá tenerse en cuenta este diagnóstico si se cumplen otros criterios. ~ La anomalía puede ser borderline o marcada.

# RECOMENDACIONES FINALES DEL CONSENSO<sup>1</sup>



## Información clínica y de laboratorio (fase prediagnóstica)

### Datos imprescindibles:

- ✓ Edad
- ✓ Esplenomegalia palpable
- ✓ Cifra de hemoglobina
- ✓ Recuento de leucocitos y recuento diferencial de leucocitos
- ✓ Recuento de plaquetas
- ✓ Cuadro leucoeritroblástico en SP
- ✓ Cifra de LDH
- ✓ Estado mutacional *BCR-ABL1*
- ✓ Estado mutacional *JAK-2\**
- ✓ Tinción de reticulina
- ✓ Control interno de la tinción de reticulina

### Datos recomendables:

- ✓ Síntomas constitucionales
- ✓ Presencia de dacriocitos en SP
- ✓ Estado mutacional de *MPL W515K/L*
- ✓ Estudio citogenético de médula ósea o SP
- ✓ Presencia de 7-10 áreas intertrabeculares
- ✓ Tinción inmunohistoquímica para CD34
- ✓ Tinción tricrómica de Masson

\*Actualmente se recomienda el estudio de la mutación CAL Reticulina en los pacientes *JAK-2* negativos.<sup>9</sup>

# RECOMENDACIONES FINALES DEL CONSENSO<sup>1</sup>



## Aspectos histopatológicos (fase diagnóstica o analítica)

### Datos imprescindibles:

- ✓ Valoración de la celularidad global
- ✓ Presencia o ausencia de osteoesclerosis
- ✓ Morfología de los megacariocitos
- ✓ Localización de los megacariocitos
- ✓ Cantidad de precursores de serie granulocítica
- ✓ Clasificación de la mielofibrosis de MFO a MF3 (4 grados) EUMNET/OMS<sup>10</sup>
- ✓ Propuesta de diagnóstico

### Datos recomendables:

- ✓ Cantidad y morfología de trabéculas óseas
- ✓ Disrupción de celularidad por fibrosis
- ✓ Distribución de celularidad granulocítica
- ✓ Cantidad de celularidad eritroide
- ✓ Presencia de dilatación sinusoidal
- ✓ Presencia de hematopoyesis intrasinusoidal



## Diagnóstico diferencial histopatológico

### Datos imprescindibles:

- ✓ MFP vs PV
- ✓ MFP vs TE
- ✓ MFP prefibrótica vs PV
- ✓ MFP prefibrótica vs TE

### Datos recomendables:

- ✓ MFP vs LMC *BCR-ABL1* positiva
- ✓ MFP vs LMC atípica *BCR-ABL1* negativa
- ✓ MFP vs LMMC
- ✓ MFP vs neoplasias mieloides con eosinofilia
- ✓ MFP vs SMD con mielofibrosis
- ✓ MFP vs panmielosis aguda con mielofibrosis



## Descripción macroscópica

- ✓ Tipo de fijación
- ✓ Tipo de decalcificación
- ✓ Número de cilindros
- ✓ Longitud de los cilindros (cm)



## Descripción microscópica

- ✓ Número de espacios intertrabeculares evaluables
- ✓ Valoración de la celularidad hematopoyética global en relación con la edad del paciente
- ✓ Descripción de la celularidad por líneas:
  - Topografía (localización, agregados si/no, laxos/densos) y morfología de los megacariocitos
  - Cantidad y localización de la celularidad granulocítica
  - Cantidad y localización de la celularidad eritroide
- ✓ Presencia de hematopoyesis intrasinusoidal
- ✓ Valoración de la fibrosis:
  - Tinción de reticulina (control interno de la tinción)
  - Gradación del depósito de reticulina según escala EUMNET/OMS.<sup>10</sup>
  - Presencia de depósito de colágeno (tricrómico de Masson)
- ✓ Presencia o ausencia de osteoesclerosis y estimación de la cantidad y morfología de las trabéculas óseas
- ✓ Presencia de dilatación sinusoidal
- ✓ Presencia de proliferación vascular (tinción inmunohistoquímica para CD34)



## Diagnóstico histopatológico

### ✓ Diagnóstico histopatológico:

- NMP crónica de tipo MFP en fase fibrótica
- NMP crónica de tipo MFP en fase prefibrótica
- NMP crónica de tipo TE
- NMP crónica de tipo PV
- NMP crónica de tipo LMC *BCR-ABL1* positiva
- NMP crónica inclasificable
- NMD/NMP crónica de tipo LMMC
- NMD/NMP crónica de tipo LMC atípica (*BCR-ABL1* negativa)
- NMD/NMP crónica inclasificable (incluye anemia refractaria con sideroblastos en anillo y trombocitosis marcada)
- Cambios concordantes con SMD (especificar subtipo según OMS 2008)<sup>2,8</sup>
- Neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y alteraciones en *PDGFRA*, *PDGFRB* o *FGFR1*
- LMA y neoplasias relacionadas (según OMS 2008)

### ✓ Grado de fibrosis (según EUMNET/OMS): MF-0 a MF-3<sup>10</sup>

### ✓ Notas

## Abreviaturas

**BCR-ABL** Breakpoint Cluster Region-Abelson. **CALR** calreticulina. **EUMNET** European Myelofibrosis Network. **JAK-2** Janus Kinasa 2. **LDH** Lactato Deshidrogenasa. **LMA** Leucemia Mieloide Aguda. **LMC** Leucemia Mieloide Crónica. **LMMC** Leucemia Mielomonocítica Crónica. **MF** Mielofibrosis. **MFP** Mielofibrosis Primaria. **NMD** Neoplasia Mielodisplásica. **NMP** Neoplasia Mieloproliferativa. **PV** Policitemia Vera. **SMD** Síndrome Mielodisplásico. **SP** Sangre Periférica. **STAT** Signal Transducer and Activator of Transcription. **TE** Trombocitemia Esencial.

## Referencias

1. Montes-Moreno S, Acevedo Barberá A, Besses C, Ferrández A, et al. 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. Revista Española de Patología 2014 (aceptado).
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008.
3. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. Blood. 2013 Dec;122(25):4047-53.
4. Wilkins BS, Radia D, Woodley C, Farhi SE, Keohane C, Harrison CN. Resolution of bone marrow fibrosis in a patient receiving JAK1/JAK2 inhibitor treatment with ruxolitinib. Haematologica. 2013 Dec;98(12):1872-6.
5. Harrison C, Kiladjian JJ, 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 Mar;366(9):787-98.
6. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, Deininger MW, Shields AL, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol. 2013 Apr;31(10):1285-92.
7. 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 Mar;366(9):799-807.
8. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009;114(5):937-51.
9. Cazzola M, Kralovics R. From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. Blood. 2014 Apr 30.
10. 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. 2005 Aug;90(8):1128-32.

