

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
RESIDÊNCIA MÉDICA EM HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA

**ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM
MIELOFIBROSE ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

VANESSA PREDEBON

ORIENTADORA: DRA. CRISTIANE SEGANFREDO WEBER

PORTO ALEGRE
04 DE JANEIRO DE 2023

**ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM
MIELOFIBROSE ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO
ALEGRE**

VANESSA PREDEBON

Este trabalho é apresentado como requisito para obtenção do título em Hematologia e Hemoterapia por meio do Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientadora Dra. Cristiane Seganfredo Weber.

**PORTO ALEGRE
04 DE JANEIRO DE 2023**

CIP - Catalogação na Publicação

Predebon, Vanessa

ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM
MIELOFIBROSE ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE / Vanessa Predebon. -- 2023.

23 f.

Orientadora: Cristiane Seganfredo Weber.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Residência médica em
hematologia e hemoterapia, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Mielofibrose primária. 2. Transtornos de
insuficiência da medula óssea. I. Seganfredo Weber,
Cristiane, orient. II. Título.

Sumário

RESUMO.....	5
1. INTRODUÇÃO.....	7
2. METODOLOGIA.....	9
2.1 DELINEAMENTO E SELEÇÃO.....	9
2.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA METODOLOGIA.....	9
2.3 DESFECHOS.....	10
3. RESULTADOS.....	10
4. DISCUSSÃO.....	10
5. CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS.....	24

RESUMO

Introdução: A mielofibrose primária é classificada como uma neoplasia mieloproliferativas (OMS 2022). O diagnóstico envolve alterações clínicas e laboratoriais. As principais manifestações clínicas são: anemia, hepatoesplenomegalia, sintomas constitucionais, caquexia, trombose e sangramento. As principais causas de morte são por progressão leucêmica, eventos cardiovasculares, infecções ou sangramentos. **Objetivo:** Avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com mielofibrose atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com a análise de comorbidades e hemograma do diagnóstico, grau de fibrose, doença mieloproliferativa antecedente, internações por causa hematológica, óbitos e seus motivos. **Metodologia:** Estudo retrospectivo, transversal de prevalência com pacientes atendidos no ambulatório de hematologia ou internação com diagnóstico de mielofibrose. Foram incluídos pacientes atendidos no período de Janeiro de 2011 até Dezembro de 2021, em regime ambulatorial e hospitalar. O projeto foi avaliado e aprovado pelo comitê de ética do HCPA. **Resultados:** No período de dez anos (2011 a 2021) foram avaliados 35 pacientes com diagnóstico de mielofibrose e acompanhamento regular no ambulatório de hematologia. A mediana de idade foi de $62 \pm 11,07$ anos, sendo 51,4% do sexo masculino. A comorbidade mais prevalente foi a hipertensão arterial sistêmica em 63%. Em relação a classificação de risco, 37% foram alocados ao DIPSS 2. O percentual de pacientes com JAK2 positivo foi de 62,8%. As características clínicas principais incluíam esplenomegalia (57%) e anemia (68%). A dependência transfusional ocorreu em 34%. Ocorreram 4 óbitos e a principal causa foi sepse (50%). Os principais tratamentos instituídos foram hidroxiureia (74%) e ruxolitinib (34%). O desfecho primário foi avaliado com as curvas de sobrevida da amostra, que demonstram concordância com os estudos internacionais usados como referência. **Conclusão:** A mielofibrose é uma doença rara e hoje as alternativas terapêuticas são direcionadas para redução dos sintomas e são necessários novos tratamentos com o objetivo de aumentar a sobrevida. Existem estudos em andamento com novos medicamentos ainda sem resultados publicados. A única alternativa curativa

para tratamento da doença é o transplante alogênico de medula óssea, apesar do risco elevado de mortalidade. Na nossa população os dois casos de transplante tiveram sucesso na resposta e seguem acompanhamento regular. Outro ponto importante é a causa dos óbitos, majoritariamente por infecção, que demonstra a importância da identificação precoce e manejo de sepse.

Palavras chave: Mielofibrose primária; Transtornos de insuficiência da medula óssea.

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias mieloproliferativas são classificadas de acordo com a OMS (2022) como: policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE) e mielofibrose primária (MP).¹ Sobre a MP existem as subclassificações pré-fibrótica e pós fibrótica. Aproximadamente 15% dos pacientes que apresentam PV ou TE desenvolvem um fenótipo similar a MP.³⁻⁶ O diagnóstico envolve alterações clínicas e laboratoriais e deve afastar a possibilidade de diagnósticos diferenciais de outras neoplasias mieloides.

As principais manifestações clínicas são: anemia, hepatoesplenomegalia, sintomas constitucionais, caquexia, trombose e sangramento.¹² As complicações mais comuns incluem hipertensão portal, eritropoese extramedular não hepatoesplênica e dor nas extremidades.¹³ As principais causas de morte são por progressão leucêmica, eventos cardiovasculares, infecções ou sangramentos.¹⁴⁻¹⁵

A estratificação de risco é feita com o uso do DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System). Para categorizar dividimos por pontuação, sendo risco baixo (0), risco intermediário 1 (1 ou 2 pontos), risco intermediário 2 (3 ou 4 pontos) e risco alto (5 ou 6 pontos).¹⁶ Em 2011, 793 pacientes foram acompanhados pela Mayo Clinic e segundo o DIPSS a mediana de sobrevida foi de 185 meses (baixo risco), 78 meses (intermediário 1), 35 meses (intermediário 2), 16 meses (alto risco).¹⁷

Em relação ao tratamento, a única opção capaz de aumentar a sobrevida, com potencial de cura é o transplante alogênico de medula óssea. A chance de morbidade severa é de no mínimo 50%, independente do condicionamento realizado.¹⁸ Para controle da anemia pode-se considerar o uso de andrógenos, prednisona, danazol, talidomida, lenalidomida.²⁰ O tempo de resposta a esses tratamentos dura entre 1 e 2 anos. Para controle de esplenomegalia a primeira escolha é a hidroxiureia, que reduz 50% do tamanho do baço em 40% dos pacientes com duração da resposta de aproximadamente 1 ano.²¹

Para pacientes refratários ao uso de hidroxiureia há possibilidade do uso de ruxolitinibe, que alivia sintomas constitucionais em até 46% dos pacientes, porém seus principais efeitos colaterais são anemia e trombocitopenia.²²⁻²³

O presente estudo avalia o perfil de pacientes atendidos no serviço de hematologia com mielofibrose primária ou secundária a doenças mieloproliferativas no período entre janeiro de 2011 e dezembro de 2021.

2. METODOLOGIA

2.1 DELINEAMENTO E SELEÇÃO

Estudo de coorte retrospectiva com pacientes atendidos no ambulatório de hematologia com diagnóstico de mielofibrose no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Foram incluídos pacientes atendidos no período de Janeiro de 2011 até Dezembro de 2021, em regime ambulatorial e hospitalar. O projeto foi avaliado e aprovado pelo comitê de ética do HCPA sob o CAAE 63170722.2.0000.5327 na plataforma Brasil.

A amostra foi captada via query solicitada ao GPPG que especifica o CID10 referente a mielofibrose aguda (C94.5) e doença mieloproliferativa crônica (D47.1). A query possuía uma amostra de 130, sendo 8 pacientes com mielofibrose e os demais com outras doenças mieloproliferativas. Devido ao pequeno número da amostra foi realizada revisão de todos os atendimentos ambulatoriais na zona 11. Nessa busca foram avaliados 28324 mil registros individuais e aplicado filtro para exclusão de atendimentos duplicados do mesmo paciente. Após essa etapa foram revisados 2321 prontuários até coletar os 35 pacientes com diagnóstico de mielofibrose. Foram excluídos os óbitos da amostra geral ocorridos há mais de 2 anos devido ao bloqueio de visualização do prontuário eletrônico.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de mielofibrose primária ou secundária a TE, PV ou SMD e maiores de 18 anos. Os dados foram obtidos através de revisão de prontuário eletrônico dos pacientes sem intervenção ou contato direto com os pacientes.

2.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram coletados e digitados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa SPSS v. 20.0 para análise estatística. Devido ao pequeno número da amostra as variáveis categóricas foram descritas em frequências e percentuais. As variáveis quantitativas simétricas foram descritas pela média ou desvio padrão e

as variáveis quantitativas assimétricas pela mediana e intervalo interquartil. Foram realizados testes estatísticos de qui quadrado e teste exato de Fisher. A análise de sobrevida foi realizada através da curva de Kaplan Meier e a diferença de sobrevida entre os grupos calculada através do teste de log rank.

2.3 DESFECHOS

O desfecho primário consistia na análise de sobrevida global da população. Os objetivos secundários focaram em estabelecer a prevalência de comorbidades, tratamentos instituídos e resposta clínica, óbitos e suas causas, número de internações por causa hematológica e tempo da maior internação, percentual referenciado ao transplante de medula ou pesquisa clínica.

3. RESULTADOS

No período de dez anos (2011 a 2021) foram incluídos 35 pacientes com diagnóstico de mielofibrose e acompanhamento regular no ambulatório de hematologia. De acordo com as características gerais da amostra, a mediana de idade foi de $62 \pm 11,07$ anos, sendo 51,4% do sexo masculino. A comorbidade mais prevalente foi a hipertensão arterial sistêmica em 63% dos pacientes (tabela 2). Em relação a classificação de risco, 37% foram alocados ao DIPSS 2 (tabela 3). O percentual de pacientes com JAK2 positivo foi de 62,8%. Só ocorreu uma alteração de cariótipo com trissomia do cromossomo 9, porém vale ressaltar que alguns pacientes realizaram o exame sem ocorrer crescimento no meio de cultura devido dificuldade na coleta da amostra. As características clínicas no momento do diagnóstico incluíam esplenomegalia (57%) e anemia (68%) como principais alterações (tabela 3). Apenas 4 pacientes apresentaram outros tipos de neoplasia (pele, próstata e vulva). A dependência transfusional ocorreu em 34%. Em relação as internações hospitalares para equipe da hematologia, 22% dos pacientes permaneceram hospitalizados, sendo 1 vez o menor número e 15 vezes o maior (mediana de 4,5) e média de

5 dias de permanência. Ocorreram 4 óbitos e a principal causa foi sepse (50%). Os principais tratamentos instituídos foram hidroxiureia (74%) e ruxolitinib (34%), os demais tratamentos e referenciamentos a pesquisa clínica estão demonstrados na tabela 3. Dentre estes, 20% dos pacientes foram acompanhados com intuito de cuidados paliativos. A avaliação para transplante de medula óssea alogênico ocorreu em 11% dos pacientes, sendo que 6% já realizaram o tratamento com sucesso. A mediana da sobrevida global da amostra foi de 178,2 meses e suas curvas estão representadas no gráfico 1 e 2.

A característica da amostra escolhida para divisão e comparação entre grupos foi mielofibrose primária (57%) versus doença mieloproliferativa prévia com evolução para mielofibrose (tabela 4). Dentre os resultados citados, as únicas variáveis com relação estatisticamente significativa foram de dependência transfusional e uso de ruxolitinib no grupo de mielofibrose primária ($p = 0,034$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as outras características dos grupos devido ao pequeno número da amostra.

Tabela 1: Características dos pacientes com diagnóstico de mielofibrose.

N = 35	% (N)
Sexo masculino	51,4 (18)
Idade, média ± desvio padrão (anos)	62 ± 11,07
Etnia: branca (%)	94 (33)
Internação para Hematologia	22 (8)
Número de vezes	1 a 15
Tempo médio (dias)	51
Óbitos	4
Sepse	50%
Criptococose disseminada	25%
Desconhecido	25%
Sobrevida, meses + desvio padrão	178,2 ± 11,5

Tabela 2: Comorbidades dos pacientes com diagnóstico de mielofibrose.

Comorbidades	% (N)
Hipertensão arterial sistêmica	63 (22)
Diabetes mellitus	17 (5)
Doença renal crônica	11 (4)
AVC isquêmico	11 (4)
Hipotireoidismo	8 (3)
TVP/TEP prévio	25 (9)
Tabagismo	14 (5)

Tabela 3: Apresentação clínica dos pacientes com diagnóstico de mielofibrose.

Apresentação clínica	% (N)
DIPSS	
0	6 (2)
1	34 (12)
2	37 (13)
3	17 (6)
4	6 (2)
5	0
6	0
JAK2 positivo	62,8 (22)
Anemia	68 (24)
Esplenomegalia	57 (20)
Leucocitose	34 (12)
Plaquetopenia	31 (11)
MF	
0	14 (5)
1	22 (8)
2	11 (4)
3	46 (16)
NR	3 (1)

Tabela 4: Tratamento dos pacientes com diagnóstico de mielofibrose.

Tratamento	% (N)
Hidroxiureia	74 (26)
Ruxolitinib	34 (11)
Corticoide	29 (10)
Danazol	8 (3)
Imeltestat	3 (1)
KRT-232-114	3 (1)
Paliativo	20 (7)
Dependência transfusional	34 (12)
Transplante alogênico	6 (2)

Tabela 5: Comparativo entre a população com mielofibrose primária ou secundária.

N = 20 MP e 15 MS	MP % (N)	MS % (N)	P
Sexo masculino	65 (13)	44 (5)	
Idade média± desvio padrão	63,75 ± 11,78	59,8 ± 9,9	
Etnia: branca (%)	95 (33)	94 (14)	
Internação	25 (5)	13 (2)	
Número de vezes	1 a 15	1 a 3	
Tempo médio	65,8	42	
Óbitos	4	0	
DIPSS			
0	5 (1)	6 (1)	
1	20 (4)	46 (7)	
2	45 (9)	26 (4)	
3	30 (6)	0	
4	0	13 (2)	
5	0	0	
6	0	0	
JAK2 positivo	55 (11)	73 (11)	
Anemia	80 (16)	53 (8)	
Esplenomegalia	70 (14)	40 (6)	
Leucocitose	35 (7)	33 (5)	
Plaquetopenia	40 (8)	20 (3)	
Hidroxiureia	70 (14)	80 (12)	
Ruxolitinib	50 (10)	13 (2)	0,034
Corticóide	40 (8)	6 (1)	
Dependência transfusional	50 (10)	13 (2)	0,034
Transplante alogênico	10 (2)	0	

Legenda: MP: mielofibrose primária; MS: mielofibrose secundária.

Gráfico 1: sobrevida global

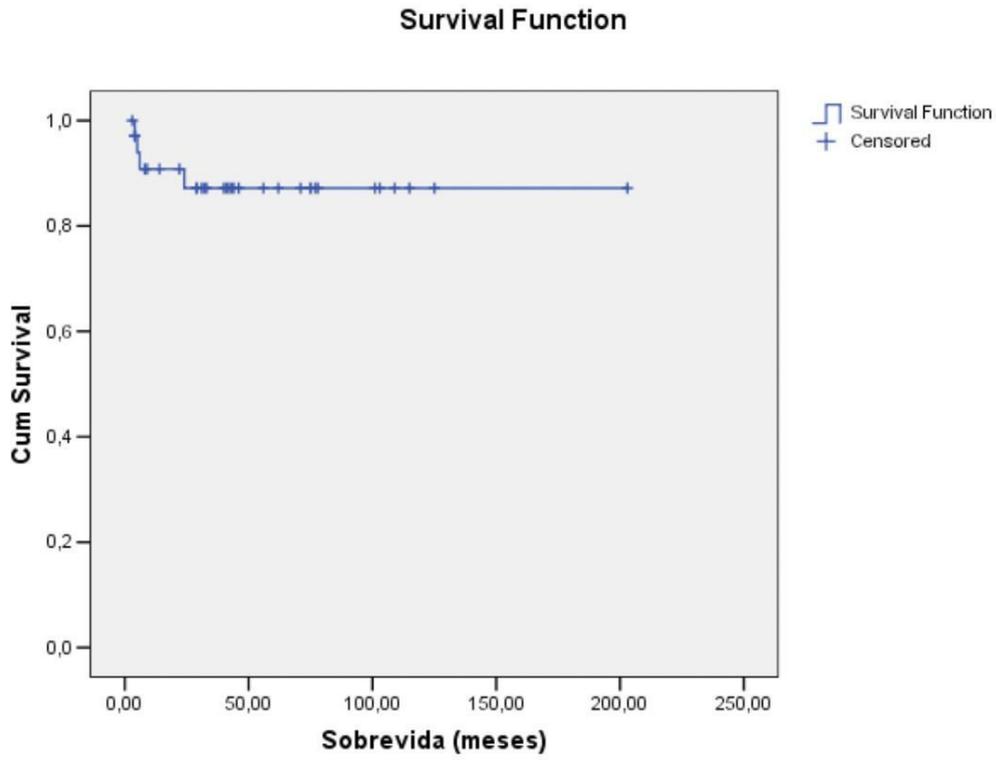
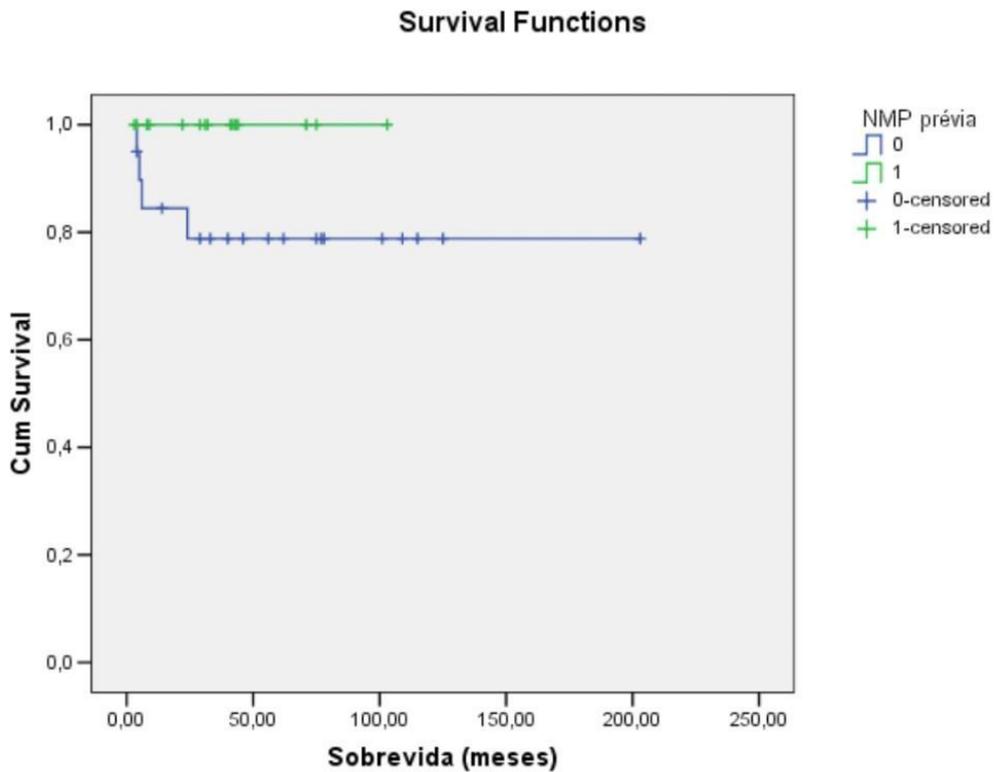


Gráfico 2: comparativo de sobrevida entre mielofibrose primária e secundária.



Legenda: 0 = mielofibrose primária; 1 = doença mieloproliferativa prévia

4. DISCUSSÃO

As neoplasias mieloproliferativas são classificadas de acordo com a OMS (2022) como: policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE) e mielofibrose primária (MP).¹

Na MP ocorre hiperproliferação de células mieloides e megacariocíticas na medula óssea que estimula a produção de fibroblastos e a formação de colágeno e fibrose.² Na fase pré-fibrótica ocorre hiperplasticidade que evolui para substituição do tecido hematopoiético por fibras reticulínicas. Na fase fibrótica ocorre com fibrose reticulínica/colagenosa devido a proliferação dos fibroblastos não clonais e da hiperatividade causada pelos fatores de crescimento liberados pelos megacariócitos clonais. A medula alterna zonas de hematopoiese ativa com áreas hipocelulares repletas de tecido conjuntivo frouxo ou gordura.³⁻⁶

O diagnóstico da MP é baseado nos critérios da OMS de 2022. Para a fase pré-fibrótica devem constar três critérios maiores: 1) biópsia de medula óssea com proliferação megacariocítica com atipia e grau 1 de fibrose reticulínica 2) nenhum critério de outra neoplasia mieloproliferativa; 3) presença da mutação JAK2, CALR, MPL, outro marcador clonal ou ausência de causas reativas de fibrose medular. Também deve constar um critério menor entre: leucocitose acima de 11×10^9 , anemia, esplenomegalia palpável, aumento no nível sérico de lactato desidrogenase (LDH). Já para a fase fibrótica devem também constar os três critérios maiores porém com grau 2 de fibrose reticulínica.³⁻⁷ De acordo com nosso estudo, 70% dos pacientes de mielofibrose primária demonstraram grau 2 ou superior de fibrose no exame anatomopatológico.

A mutação que ocorre no gene JAK2 – um dos componentes da sinalização por citocinas e sinalizador intermediário da eritropoese (JAK2V617F) está presente em aproximadamente 50% dos casos de MP.¹ Os pacientes com mutação JAK2 geralmente apresentam-se clinicamente como um paciente de idade superior, valor do hematócrito e leucócitos mais elevados e redução na contagem de plaquetas.⁸⁻¹¹

Nosso estudo demonstrou que 55% dos pacientes com mielofibrose primária possuíam positividade para JAK2, a mediana de idade foi de $63,75 \pm 11,78$, 80% possuíam anemia, 35% apresentavam leucocitose e 40% com plaquetopenia. Já o grupo com mielofibrose secundária apresentou a mediana de idade de $59,8 \pm 9,9$ (tabela 5).

As principais manifestações clínicas da MP são: anemia severa, hepatoesplenomegalia, sintomas constitucionais (sudorese noturna, perda ponderal, febre, fadiga), caquexia, prurido, dor óssea, infarto esplênico, trombose e sangramento. A eritropoese ineficaz tanto medular quanto hepatoesplênica são responsáveis pela anemia e organomegalia.¹² Nosso estudo demonstrou 68% de esplenomegalia na amostra geral, anemia em 68% e eventos trombóticos em 25%. As complicações clínicas mais comuns incluem hipertensão portal sintomática ou ascite, eritropoese extramedular não hepatoesplênica, efusão pleural, hipertensão pulmonar e dor nas extremidades.¹³

As principais causas de morte são: progressão leucêmica (maior risco com plaquetas abaixo de 100 mil e $>3\%$ blastos em sangue periférico no momento do diagnóstico), eventos cardiovasculares secundários a citopenia, infecção ou sangramento.¹⁴⁻¹⁵ Nossa amostra teve um caso de progressão leucêmica, 4 casos de óbito, 75% devido infecção e 25% de motivo desconhecido. Todos os óbitos foram do grupo de mielofibrose primária.

A estratificação de risco é feita com o uso do DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) e os critérios a serem pontuados são: idade > 65 anos, hemoglobina menor do que 10g/dL, leucocitose acima de 25mil ml/mm³, sintomas constitucionais, plaquetas abaixo de 100 mil/L, necessidade de transfusão de hemácias, número de blastos em sangue periférico $\geq 1\%$, cariótipo anormal. Para categorizar dividimos por pontuação, sendo risco baixo (0), risco intermediário 1 (1 ou 2 pontos), risco intermediário 2 (3 ou 4 pontos) e risco alto (5 ou 6 pontos).¹⁶ Nossa amostra continha pacientes desde o risco baixo até o intermediário 2 no momento do diagnóstico. Em 2011, 793 pacientes foram acompanhados pela Mayo Clinic e seu risco foi

avaliado pelo DIPSS. Desses, a mediana de sobrevida foi de 185 meses (baixo risco), 78 meses (intermediário 1), 35 meses (intermediário 2), 16 meses (alto risco).¹⁷

A sobrevida esperada dos nossos pacientes de acordo com o DIPSS fica entre 35 a 185 meses. A mediana de sobrevida global foi de 178,2 meses, demonstrada no gráfico 1 e 2, tendo o período mínimo de poucos meses entre o diagnóstico e o óbito em alguns casos. Isso pode ser explicado devido ao diagnóstico tardio da doença hematológica, já em fase sintomática com maior grau de fibrose .

Em relação ao tratamento, a única opção capaz de aumentar a sobrevida, com potencial de cura é o transplante alogênico de medula óssea. Apesar disso, a chance de morbidade severa é de no mínimo 50%, independente do condicionamento realizado.¹⁸ 11% dos nossos pacientes foram avaliados para transplante e dois já realizaram o tratamento com sucesso. Outras terapias medicamentosas se tornam paliativas, sem modificar a história natural da doença. Tratamento com inibidores da JAK2 não revertem a fibrose medular ou induzem remissão, porém aliviam os sintomas e reduzem a esplenomegalia.¹⁹ Para pacientes assintomáticos com risco baixo não existe indicação de tratamento específico.

Para controle da anemia pode-se considerar o uso de andrógenos, prednisona (0.5mg/kg/dia), danazol (600mg/dia), talidomida (50mg/dia), lenalidomida (10mg/dia).²⁰ O tempo de resposta a esses tratamentos dura entre 1 e 2 anos. Para controle de esplenomegalia a primeira escolha é a hidroxiureia, que reduz 50% do tamanho do baço em 40% dos pacientes com duração da resposta de aproximadamente 1 ano.²¹ Para pacientes refratários ao uso de hidroxiureia há possibilidade do uso de ruxolitinibe, que também alivia sintomas constitucionais em até 46% dos pacientes, porém seus principais efeitos colaterais foram anemia e trombocitopenia.²²⁻²³

Os tratamentos instituídos para os nossos pacientes foram representados na tabela 4 e a maioria fez uso de hidroxiureia (74%). As

únicas variáveis com relação estatisticamente significativa foram de dependência transfusional e uso de ruxolitinib no grupo de mielofibrose primária ($p = 0,034$). Os pacientes com MP em uso de ruxolitinib tem como principal efeito colateral o surgimento de citopenias e esse resultado pode estar relacionado a essa variável.

A complicação mais temida é a transformação blástica. Um estudo da Mayo Clinic com seguimento médio de 3.2 anos mostrou que dos 1306 pacientes acompanhados, 149 (11%) progrediram para fase blástica.²⁴ Outro estudo mostra que a mediana de sobrevida é de 3.6 meses e quando oferecida quimioterapia intensa os resultados de remissão completa ou parcial ocorrem em 35% e 24%, respectivamente.¹⁴ Nossa amostra demonstrou um caso de evolução de TE para mielofibrose e conseqüentemente leucemia aguda em 6 meses de seguimento e até o momento de acompanhamento final do estudo o paciente estava sob cuidados paliativos.

5.CONCLUSÃO

A mielofibrose é uma doença rara e hoje as alternativas terapêuticas são direcionadas para redução dos sintomas e melhora da qualidade de vida, porém sem impacto significativo na sobrevida. A única alternativa curativa para tratamento da doença no momento é o transplante alogênico de medula óssea, que apresenta 50% de cura em cinco anos.²⁵ Um estudo retrospectivo comparou pacientes transplantados versus não transplantados em uma coorte e demonstrou que existe maior sobrevida para os transplantados previamente avaliados na classificação de risco entre intermediário 1 ou acima, porém as custas de mortalidade precoce relacionada a complicações.²⁶ Na nossa população os dois casos de transplante tiveram sucesso na resposta ao tratamento seguem acompanhamento regular.

Outro ponto importante é a causa dos óbitos, majoritariamente por infecção, que demonstra a importância da identificação precoce e manejo de sepse nesse grupo de pacientes.

São necessários novos tratamentos para essa população com o objetivo de aumentar a sobrevida ou com potencial curativo. Existem estudos em andamento com novos medicamentos ainda sem resultados publicados na literatura.

REFERÊNCIAS

1. Tefferi, A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology* 96, 145–162 (2021).
2. Chauffaille, M. de L. L. F. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 32, 308–316 (2010).
3. Rumi, E. *et al.* Diagnosis and management of prefibrotic myelofibrosis. *Expert Review of Hematology* 11, 537–545 (2018).
4. Smith, R. E., Chelmowski, M. K. & Szabo, E. J. Myelofibrosis: a review of clinical and pathologic features and treatment. *Critical reviews in oncology/ hematology* 10, 305–14 (1990).
5. Savona, M. R. *et al.* An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. *Blood* 125, 1857–1865 (2015).
6. Moulard, O. *et al.* Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *European Journal of Haematology* 92, 289–297 (2014).
7. Arber, D. A. *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127, 2391–2405 (2016).
8. Grinfeld, J., Nangalia, J. & Green, A. R. Molecular determinants of pathogenesis and clinical phenotype in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* 102, 7–17 (2017).
9. Rumi, E. *et al.* Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood* 124, 1062–1069 (2014).
10. Alshemmari, S. H., Rajan, R. & Emadi, A. Molecular Pathogenesis and Clinical Significance of Driver Mutations in Primary Myelofibrosis: A Review. *Medical Principles and Practice* 25, 501–509 (2016).
11. Michiels, J. Diagnosis, pathogenesis and treatment of the myeloproliferative disorders essential thrombocythemia, polycythemia

vera and essential megakaryocytic granulocytic metaplasia and myelofibrosis. *The Netherlands Journal of Medicine* 54, 46–62 (1999).

12. O'Sullivan, J. M. & Harrison, C. N. Myelofibrosis: clinicopathologic features, prognosis, and management. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O* 16, 121–131 (2018).

13. Hobbs, G. S. & Rampal, R. K. Clinical and molecular genetic characterization of myelofibrosis. *Current Opinion in Hematology* 22, 177–183 (2015).

14. Tefferi, A. *et al.* Blast phase myeloproliferative neoplasm: Mayo-AGIMM study of 410 patients from two separate cohorts. *Leukemia* 32, 1200–1210 (2018).

15. Huang, J. *et al.* Risk factors for leukemic transformation in patients with primary myelofibrosis. *Cancer* 112, 2726–2732 (2008).

16. Bose, P. & Verstovsek, S. The evolution and clinical relevance of prognostic classification systems in myelofibrosis. *Cancer* 122, 681–692 (2016).

17. Gangat, N. *et al.* DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. *Journal of Clinical Oncology* 29, 392–397 (2011).

18. Tefferi, A. *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplant overcomes the adverse survival effect of very high risk and unfavorable karyotype in myelofibrosis. *American Journal of Hematology* 93, 649–654 (2018).

19. Tefferi, A., Litzow, M. R. & Pardanani, A. Long-Term Outcome of Treatment with Ruxolitinib in Myelofibrosis. *New England Journal of Medicine* 365, 1455–1457 (2011).

20. Cervantes, F., Mesa, R. & Barosi, G. New and Old Treatment Modalities in Primary Myelofibrosis. *The Cancer Journal* 13, 377–383 (2007).

21. Martínez-Trillos, A. *et al.* Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Annals of Hematology* 89, 1233–1237 (2010).

22. Verstovsek, S. *et al.* Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *Journal of Hematology & Oncology* 10, 156 (2017).
23. Tefferi, A. *et al.* Risk factors and a prognostic model for postsplenectomy survival in myelofibrosis. *American Journal of Hematology* 92, 1187–1192 (2017).
24. Vallapureddy, R. R. *et al.* Leukemic transformation among 1306 patients with primary myelofibrosis: risk factors and development of a predictive model. *Blood Cancer Journal* 9, 12 (2019).
25. Gupta V, Malone AK, Hari PN, *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.* 2014;20(1):89-97.
26. Gowin K, Ballen K, Ahn KW, *et al.* Survival following allogeneic transplant in patients with myelofibrosis. *Blood Adv.* 2020;4(9):1965-1973.