



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Ensino**

**Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Transplante de Medula Óssea**

**LARISSA DA ROCHA BORGES**

**MIELOFIBROSE, INDICAÇÃO E MANEJO PRÉ- E PÓS-TRANSPLANTE  
DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

**Rio de Janeiro  
2025**

**LARISSA DA ROCHA BORGES**

**MIELOFIBROSE, INDICAÇÃO E MANEJO PRÉ- E PÓS-TRANSPLANTE  
DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer como requisito parcial para a  
conclusão do Curso de Aperfeiçoamento  
nos Moldes Fellow em Transplante de  
Medula Óssea

Orientadora: Dra. Simone Cunha Maradei Pereira

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2025

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
INCA/COENS/SEITEC/NSIB  
Kátia Simões CRB 7/ 5952

B732m Borges, Larissa da Rocha.

Mielofibrose, indicação e manejo pré- e pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas. / Larissa da Rocha Borges. – Rio de Janeiro, 2025.  
29 f: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Moldes Fellow) – Instituto Nacional de Câncer, Programa de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Transplante de Medula Óssea, Rio de Janeiro, 2025.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Simone Cunha Maradei Pereira.  
Revisão: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Shirley Burburan.

1. mielofibrose primária. 2. transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico. 3. condicionamento pré-transplante. 4. terapia mieloablativa. I. Pereira, Simone Cunha Maradei. (Orient.). II. Burburan, Shirley. (Rev). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.41

## LARISSA DA ROCHA BORGES

### **Mielofibrose, indicação e manejo pré- e pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer como requisito parcial para a  
conclusão do Nome do curso/Programa

Aprovado em: 17 de março de 2025.

#### Banca examinadora:



Documento assinado digitalmente

SIMONE CUNHA MARADEI PEREIRA

Data: 29/06/2025 16:26:12-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Simone Cunha Maradei Pereira



Documento assinado digitalmente

MARIA CLAUDIA RODRIGUES MOREIRA

Data: 29/06/2025 15:45:12-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Maria Cláudia Rodrigues Moreira

Rio de Janeiro

2025

Dedico este trabalho a Deus, sem Ele nada seria possível; aos pacientes, que me ensinam e incentivam diariamente; à minha família, de quem recebo todo apoio e amor; aos meus amigos que fazem a caminhada ser mais prazerosa; à minha orientadora e a todos os professores, que contribuíram para meu crescimento.

*Não há nada melhor para o homem  
que ser feliz e praticar o bem.*

*Eclesiastes 3:12*

## RESUMO

BORGES, Larissa da Rocha. **Mielofibrose, indicação e manejo pré- e pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas.** Trabalho de Conclusão de Curso (Fellow em transplante Medula Óssea) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

O objetivo deste trabalho é revisar a literatura sobre mielofibrose primária, com ênfase na indicação para o transplante de células-tronco hematopoiéticas, bem como no manejo pré e pós-transplante. Os sintomas incluem fadiga, febre, perda de peso, suores noturnos, prurido e esplenomegalia e a condição é tipicamente subdividida em fases pré-fibrótica e fibrótica. Diversos sistemas prognósticos são empregados para estratificar o risco, integrando achados clínicos, laboratoriais, cariotípicos e moleculares. Apesar dos inibidores de JAK melhorarem os sintomas e reduzirem a esplenomegalia, o transplante alogênico é considerado a única opção curativa. A indicação é baseada em fatores prognósticos, na avaliação do desempenho clínico e na pontuação de risco. O procedimento envolve a seleção de um doador compatível com o uso predominante do sangue periférico como fonte de células-tronco e a infusão adequada de células cd34. A escolha do regime de condicionamento mieloablutivo ou de intensidade reduzida depende da condição clínica do paciente, equilibrando a redução do risco de recidiva com a tolerabilidade ao tratamento. O manejo pré-transplante, inclusive da esplenomegalia, através de inibidores de JAK, esplenectomia ou irradiação, é crucial para otimizar o sucesso do enxerto. O acompanhamento pós-transplante concentra-se na avaliação da função do enxerto, utilizando critérios para identificar falha primária ou secundária e monitorar a doença residual mensurável por técnicas moleculares e análises de quimerismo. Essa vigilância permite intervenções precoces como o ajuste da imunossupressão ou a infusão de linfócitos do doador para prevenir recidivas e melhorar os desfechos clínicos. Por fim, nos pacientes com recaída, os dados sugerem que a maioria dos pacientes com recidiva após 5 anos do primeiro transplante podem se beneficiar de um segundo transplante, diferente dos pacientes com recidiva dentro de um ano que tem um prognóstico desfavorável para um segundo transplante.

Palavras-chave: Mielofibrose; Transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico; Cuidados pré-transplante; Cuidados pós-transplante.

## ABSTRACT

BORGES, Larissa da Rocha. **Myelofibrosis, indication and management pre and post hematopoietic stem cell transplantation.** Final paper (Fellow in Hematopoietic Stem Cell Transplantation) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2025

The aim of this study is to review the literature on primary myelofibrosis, with emphasis on the indications for hematopoietic stem cell transplantation, as well as on the pre and post-transplant management. Clinical manifestations include fatigue, fever, weight loss, night sweats, pruritus, and splenomegaly, and the condition is typically subdivided into pre-fibrotic and fibrotic phases. Several prognostic scoring systems are used to stratify risk, integrating clinical, laboratory, cytogenetic, and molecular findings. Although JAK inhibitors improve symptoms and reduce splenomegaly, allogeneic transplantation is considered the only curative option. The indication is based on prognostic factors, clinical performance evaluation, and risk scoring. The procedure involves selecting a compatible donor, predominantly using peripheral blood as the source of stem cells, and administering an adequate infusion of CD34+ cells. The choice between myeloablative conditioning and reduced-intensity conditioning depends on the patient's clinical condition, balancing the reduction in relapse risk with treatment tolerability. Pre-transplant management—including splenomegaly control through JAK inhibitors, splenectomy, or irradiation—is crucial to optimize graft success. Post-transplant follow-up focuses on evaluating graft function by applying criteria to identify primary or secondary graft failure and by monitoring measurable residual disease using molecular techniques and chimerism analysis. This surveillance allows for early interventions, such as adjusting immunosuppression or infusing donor lymphocytes, to prevent relapse and improve clinical outcomes. Finally, in patients with relapse, data suggest that most individuals who relapse after five years from the first transplant may benefit from a second transplant, in contrast to those who relapse within one year, who tend to have an unfavorable prognosis for a second transplant.

Keywords: lung neoplasms; molecular biology; immunology; inflammatory mediators; oxidative stress.

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 — Graus de fibrose na mielofibrose	4
Quadro 2 — Diagnóstico mielofibrose primária fase pré fibrótica e fibrótica	5
Quadro 3 — Sistema de pontuação prognóstica internacional (IPSS)	6
Quadro 4 — Sistema de pontuação prognóstica internacional dinâmica (DIPSS)	7
Quadro 5 — Sistema de pontuação prognóstica internacional dinâmica refinado - (DIPSS plus)	8
Quadro 6 — Classificação GIPSS	9
Quadro 7 — Classificação MIPSS 70	10
Quadro 8 — Classificação MIPSS + V 2.0	10

## LISTA DE ABREVIATURAS

ATG	Timoglobulina
CALR	Calreticulina
DLI	Infusões de linfócitos do doador
dPCR	Digital Polymerase Chain Reaction / Reação em Cadeia da Polimerase Digital)
DPISS	Sistema de pontuação prognóstica internacional dinâmica
DRM	Doença residual mensurável
EBMT	Sociedade Europeia de Transplante de Sangue e Medula Óssea
ELN	European Leukemia Net
ET	Trombocitemia essencial
GIPSS	Genetics-inspired International Prognostic Scoring System)
GVHD	Doença do enxerto contra o hospedeiro
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HSTC	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas.
IPSS	Sistema Internacional de Pontuação Prognóstica
JAK2	Janus Kinase 2
MAC	Condicionamento mieloablutivo
MFP	Mielofibrose primária
MIPSS	Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System
MNR	Mortalidade não relacionada e doença
MPL	Receptor de trombopoietina
MTSS	Sistema de Pontuação de Transplante de Mielofibrose
NMP	Neoplasias mieloproliferativas
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PV	Policitemia vera
qPCR	Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa
RIC	Condicionamento de intensidade reduzida
SMD	Síndromes Mielodisplásicas
STR	Repetições curtas em tandem

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b><i>FISIOPATOLOGIA .....</i></b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b><i>MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....</i></b>	<b>3</b>
<b>2.3</b>	<b><i>DIAGNÓSTICO .....</i></b>	<b>3</b>
<b>2.4</b>	<b><i>ESCORES PROGNÓSTICOS.....</i></b>	<b>6</b>
<b>2.5</b>	<b><i>MANEJO.....</i></b>	<b>11</b>
<b>2.5.1</b>	<b><i>Seleção de pacientes para transplante.....</i></b>	<b>11</b>
<b>2.5.2</b>	<b><i>Manejo da esplenomegalia pré-transplante .....</i></b>	<b>12</b>
2.5.2.1	Indicações de esplenectomia .....	14
2.5.2.2	Indicações de irradiação esplênica.....	14
<b>2.5.3</b>	<b><i>Manejo da fase acelerada pré-transplante .....</i></b>	<b>15</b>
<b>2.5.4</b>	<b><i>Escolha do doador, fonte e dose de células tronco .....</i></b>	<b>15</b>
<b>2.5.5</b>	<b><i>Escolha do condicionamento .....</i></b>	<b>16</b>
<b>2.5.6</b>	<b><i>Profilaxia para GVHD.....</i></b>	<b>17</b>
<b>2.5.7</b>	<b><i>Manejo da má função e falha do enxerto.....</i></b>	<b>18</b>
<b>2.5.8</b>	<b><i>Monitorização da DRM .....</i></b>	<b>20</b>
<b>2.5.9</b>	<b><i>Monitorização do quimerismo .....</i></b>	<b>22</b>
<b>2.5.10</b>	<b><i>Prevenção e recaída pós-transplante .....</i></b>	<b>23</b>
<b>2.5.11</b>	<b><i>Indicação de um segundo transplante .....</i></b>	<b>23</b>
<b>3</b>	<b><i>CONCLUSÃO.....</i></b>	<b>25</b>
	<b><i>REFERÊNCIAS.....</i></b>	<b>26</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A mielofibrose primária (MFP) pertence ao grupo das neoplasias mieloproliferativas crônicas (NMPs). É uma doença rara, com expansão clonal das células-tronco, que leva à proliferação de células mieloïdes e à hiperplasia de megacariócitos. Apresenta como característica a substituição progressiva da medula óssea por tecido fibrótico, resultando em hematopoiese extramedular e comprometimento da produção normal de células hematopoiéticas.

A doença afeta predominantemente indivíduos acima dos 60 anos, embora possa ocorrer em qualquer faixa etária, sendo ligeiramente mais comum em homens. Apesar de ser rara, sua relevância epidemiológica vem crescendo devido ao aumento da expectativa de vida e aos avanços no diagnóstico, que permitem a identificação mais precoce de casos.

Dados da literatura mostram que sua incidência se situa na faixa de 0,5 a 1,5 casos por 100.000 pessoas. Em contrapartida, dados mais recentes obtidos de dois bancos de registros norte-americanos indicam que, no período de 2008 a 2010, a incidência foi de 1,7 a 2,4 casos por 100.000 pessoas, e a prevalência variou entre 3,6 e 5,7 casos por 100.000 indivíduos (Mesa *et al.*; 2012). Esses dados atualizados, fornecem evidências convincentes para sugerir que a prevalência e a carga de neoplasias mieloproliferativas associada à mielofibrose são maiores do que as relatadas no passado.

A MFP tem como manifestação clínica fadiga importante, perda de peso, febre, sudorese noturna, esplenomegalia e alterações laboratoriais. A esplenomegalia está frequentemente presente, causando desconforto abdominal e saciedade precoce. Cerca de 50% dos pacientes apresentam anemia, com níveis de hemoglobina geralmente abaixo de 10 g/dL. O esfregaço de sangue periférico revela alterações típicas, como dacriócitos, anisocitose e células nucleadas. Também são comuns alterações nos leucócitos e plaquetas, incluindo trombocitopenia (26%), leucopenia (8%), trombocitose (13%) e leucocitose (11%), com presença de células imaturas e, ocasionalmente, blastos (Visani *et al.*, 1990).

Em relação a população pediátrica é uma doença extremamente rara, com poucos casos registrados na literatura. A maioria das informações disponíveis refere-se a relatos de casos individuais, indicando que a doença é significativamente mais comum em adultos.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 FISIOPATOLOGIA

A MFP tem como processo primário um distúrbio clonal das células-tronco hematopoiéticas. As mutações mais comuns como JAK2, CALR e MPL promovem uma expansão gradual do clone patológico em todas as linhagens hematopoiéticas. Apesar desse aumento, as células resultantes mantêm um grau de diferenciação, assim, mesmo ocorrendo a proliferação, as células, especialmente os megacariócitos, não se transformam em blastos de forma explosiva, ao contrário do que se observa em leucemias agudas.

A fibrose na medula óssea não é causada por uma proliferação clonal de fibroblastos, mas sim por uma resposta secundária à ação de fatores de crescimento. (Jacobson *et al.*, 1978); (Lisse *et al.*, 1991). Os megacariócitos, que derivam da célula-tronco mutada, são os principais produtores desses sinais, destacando-se o fator de crescimento transformador (TGF- $\beta$ ). Essa citocina estimula a produção e secreção de proteínas da matriz extracelular, principalmente os tipos III, IV e I de colágeno, que se acumulam e promovem a fibrose. (Castro-Malaspina, Jhanwar, 1984).

Os megacariócitos desempenham duas funções essenciais na patogênese da doença: 1. Produtores de fatores de crescimento: Eles liberam TGF- $\beta$  e outras citocinas que induzem a fibrose. 2. Alvos dos sinais fibrogênicos: Devido à ativação constitutiva da via JAK2/STAT5 – resultado das mutações em JAK2 –, esses megacariócitos podem apresentar superexpressão da proteína FKBP51, proporcionando aumento da sensibilidade dos megacariócitos aos estímulos dos fatores de crescimento, potencializando os efeitos fibrogênicos. (Tefferi, 2023). Portanto, os megacariócitos são tanto os produtores dos fatores de crescimento quanto os alvos desses sinais.

Além de promover a expansão clonal e a hiperativação dos sinais de citocinas, a mutação ativadora em JAK2 também está associada à resistência à apoptose (Tognon *et al.*, 2013). A ativação contínua da via JAK2/STAT5 pode levar à regulação positiva de proteínas antiapoptóticas, contribuindo para a sobrevivência e a manutenção do clone.

Vale ressaltar que, embora aproximadamente 60-65% dos pacientes com mielofibrose primária apresentam mutação em JAK2, outros mecanismos de ativação

da via JAK/STAT – decorrentes de mutações em CALR (20-25%), MPL (cerca de 5%) ou mesmo um fenótipo triplo negativo (8-10%) – também desempenham papéis importantes. (Pikman *et al.*, 2006). Outros marcadores clonais, como mutações em ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2 ou SF3B1, podem ainda estar presentes.

## **2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

A maioria dos pacientes apresentam sintomas inespecíficos, como fadiga, suores noturnos, febre e perda de peso, prurido, relacionados à ativação inflamatória crônica e à redução da produção de células hematopoieticas.

A esplenomegalia é uma das características mais proeminentes da mielofibrose, podendo ser encontrada em até 90% dos pacientes. Isso ocorre devido ao aumento da hematopoiese extramedular no baço. A hepatomegalia também pode ocorrer, embora com menor frequência, cerca 40-70% dos casos e tem como causas importantes a trombose de veia porta, hipertensão portal e hematopoiese extra medular. Outros locais de hematopoiese extramedular incluem linfonodos, pulmões, rins, peritônio porém são menos frequentes.

Citopenias são comuns (embora também possa ocorrer leucocitose e a trombocitose, mais frequente no estado pré fibrótico) e resultam da substituição da medula óssea funcional por tecido fibroso, com risco aumentado de sangramentos e infecções.

Trombose de sítio venoso ou arterial é descrito, em uma análise retrospectiva de 205 pacientes com mielofibrose primária, 13,2 % apresentaram um evento trombótico no momento ou antes do diagnóstico e 10,7% desenvolveram trombose pós-diagnóstico em um acompanhamento médio de 31 meses. (Elliott *et al.*, 2010).

## **2.3 DIAGNÓSTICO**

Os transtornos mieloides crônicos abrangem um grupo de doenças hematológicas caracterizadas por proliferação anômala de células da medula óssea. Conceitualmente, essas condições podem ser classificadas em dois grandes grupos: aqueles que apresentam displasia morfológica e aqueles que não apresentam displasia.

As síndromes mielodisplásicas são caracterizadas por uma medula óssea hipercelular com displasia, graus variáveis de citopenias periféricas e em alguns

casos, hipoplasia da medula óssea. A coexistência de uma medula óssea hiperproliferativa com citopenias no sangue periférico pode ser justificada pelo aumento da apoptose de precursores mieloides no microambiente medular.

As neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas compreendem desordens que combinam características displásicas e proliferativas. Esse grupo inclui leucemia mielomonocítica crônica, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia mieloide crônica atípica (negativa para BCR::ABL1), SMD/NMP (Síndromes Mielodisplásicas/Neoplasias mieloproliferativas) com sideroblastos em anel e trombocitose, além de casos não classificáveis dentro das SMD/NMPs convencionais.

Já as neoplasias mieloproliferativas incluem doenças como policitemia vera, trombocitemia essencial, leucemia mieloide crônica, mielofibrose primária, leucemia neutrofílica crônica e leucemia eosinofílica crônica.

Para diagnóstico de mielofibrose primária, são necessárias manifestações típicas associadas a avaliação laboratorial e exame da medula óssea. Uma biópsia de medula óssea para evidenciar o grau da fibrose reticulínica (Quadro 1) e aspirado para análise molecular são necessários.

**Quadro 1 — Graus de fibrose na mielofibrose**

GRAU	DEFINIÇÃO
<b>MF- 0</b>	Rede de fibras reticulínicas dispersas, sem interseções, correspondente à medula óssea normal
<b>MF-1</b>	Rede frouxa de fibras reticulínicas com muitas interseções, especialmente em áreas perivasculares
<b>MF-2</b>	Aumento difuso e denso de fibras reticulínicas com extensas interseções, ocasionalmente com feixes focais de fibras espessas, geralmente consistentes com colágeno e/ou osteoesclerose focal*
<b>MF-3</b>	Aumento difuso e denso de fibras reticulínicas com extensas interseções e feixes grosseiros de fibras espessas consistentes com colágeno, geralmente associados à osteoesclerose*

\*A graduação semiquantitativa da fibrose da medula óssea inclui modificações menores relacionadas à deposição de colágeno e osteoesclerose. A densidade das fibras deve ser avaliada apenas em áreas hematopoiéticas.

Fonte: Adaptada de Arber *et al.*, 2016.

A grande maioria dos pacientes demonstra mutações em JAK2, MPL ou CALR. Se estas forem negativas, a identificação de outras mutações genéticas pode oferecer

prova de clonalidade como mutação ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2 ou SR3B1 (Guglielmelli *et al.*, 2017).

A Classificação de Consenso Internacional (ICC, 2022), semelhante à Organização Mundial de Saúde (OMS, 2022), subclassifica o diagnóstico da Mielofibrose primária em fase pré-fibrótica e fibrótica (Quadro 2). Além disso, cerca de 15% dos pacientes com trombocitemia essencial (ET) ou policitemia vera (PV) desenvolvem um fenótipo semelhante a mielofibrose primária ao longo do tempo, denominado mielofibrose pós-ET ou pós-PV.

**Quadro 2 — Diagnóstico mielofibrose primária fase pré-fibrótica e fibrótica ICC 2022**

<b>Mielofibrose primária (fase fibrótica estabelecida)</b> (Diagnóstico requer 3 critérios maiores e 1 menor)	<b>Mielofibrose primária (fase pré-fibrótica / inicial)</b> (Diagnóstico requer 3 critérios maiores e 1 menor)
<p><b>Critérios maiores:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proliferação e atipia de megacariócitos, acompanhadas por <u>fibrose reticulínica/colágena grau <math>\geq 2</math></u>.</li> <li>2. Presença de mutação em JAK2, CALR ou MPL; ou presença de outros marcadores clonais; ou ausência de evidências para fibrose medular reacional.</li> <li>3. Não atender aos critérios ICC para outras neoplasias mieloides.</li> </ol>	<p><b>Critérios maiores:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proliferação e atipia de megacariócitos, acompanhadas por <u>fibrose reticulínica grau 1</u>, proliferação granulocítica e/ou diminuição da eritropoiese.</li> <li>2. Presença de mutação em JAK2, CALR ou MPL; ou presença de outros marcadores clonais; ou ausência de evidências para fibrose medular reacional.</li> <li>3. Não atender aos critérios ICC para outras neoplasias mieloides.</li> </ol>
<p><b>Critérios menores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia não explicada por outras causas. - Leucocitose <math>\geq 11 \times 10^9/L</math>.</li> <li>- Esplenomegalia palpável.</li> <li>- Aumento da concentração sérica de desidrogenase lática.</li> </ul>	<p><b>Critérios menores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia não explicada por outras causas. - Leucocitose <math>\geq 11 \times 10^9/L</math>.</li> <li>- Esplenomegalia palpável.</li> <li>- Aumento da concentração sérica de desidrogenase lática.</li> </ul>

Nota: Na ausência de qualquer uma das três mutações clonais principais, a investigação das mutações concomitantes mais frequentes (por exemplo, ASXL1, EZH2, TET2, IDH1, IDH2, SRSF2, SF3B1) auxilia na determinação da natureza clonal da doença.

Fonte: Tefferi, 2023.

## 2.4 ESCORES PROGNÓSTICOS

A avaliação prognóstica evoluiu significativamente com a criação do Sistema Internacional de Pontuação Prognóstica (IPSS) em 2009 (quadro 3). Esse sistema foi desenvolvido para estimar a sobrevida dos pacientes no momento do diagnóstico e utiliza cinco fatores de risco independentes, associados a um pior prognóstico: idade superior a 65 anos, hemoglobina abaixo de 10 g/dL, leucocitose acima de  $25 \times 10^9/L$ , presença de blastos circulantes  $\geq 1\%$  e sintomas constitucionais.

**Quadro 3 — Sistema de pontuação prognóstica internacional (IPSS)**

Fatores de risco	Pontuação	
Idade > 65 anos	1 ponto	
Sintomas constitucionais*	1 ponto	
Hemoglobina < 10,0 g/dL	1 ponto	
Leucócitos > 25.000	1 ponto	
Blastos circulantes ( $\geq 1\%$ )	1 ponto	
Categoria de risco	Pontuação	Mediana de sobrevida
Baixo	0 pontos	135 meses
Intermediário-1	1 ponto	95 meses
Intermediário-2	2 pontos	48 meses
Alto	$\geq 3$ pontos	27 meses

\* Sintomas constitucionais: febre inexplicada ( $> 38^{\circ}\text{C}$ , sem infecção associada); sudorese noturna; perda de peso não intencional  $\geq 10\%$  nos últimos 6 meses.

Fonte: Chauffaille *et al.*, 2018.

Posteriormente elaborou-se o Sistema Dinâmico de Pontuação Prognóstica (DIPSS), que mantém as mesmas variáveis prognósticas do IPSS, porém com a vantagem de poder ser aplicado em qualquer estágio da evolução da doença (Quadro 4).

**Quadro 4 — Sistema de pontuação prognóstica internacional dinâmica (DIPSS)**

Fatores de risco	Pontuação	
Idade > 65 anos	1 ponto	
Sintomas constitucionais*	1 ponto	
Hemoglobina < 10,0 g/dL	2 pontos	
Leucócitos > 25.000	1 ponto	
Blastos circulantes ( $\geq 1\%$ )	1 ponto	
Categoria de risco	Pontuação	Mediana de sobrevida
Baixo	0 pontos	Não atingida
Intermediário-1	1 a 2 pontos	170 meses
Intermediário-2	3 a 4 pontos	48 meses
Alto	$\geq 5$ pontos	18 meses

Fonte: Chauffaille *et al.*, 2018.

O IPSS e o DIPSS foram marcos na estratificação da mielofibrose, oferecendo avaliação prognóstica simples com base em dados clínicos e laboratoriais, ambos permanecem importantes sobretudo em cenários com recursos limitados. No entanto, esses modelos não incluem outros fatores de grande relevância prognóstica, como necessidade de transfusões, trombocitopenia e alterações citogenéticas. Diante disso, um estudo retrospectivo foi conduzido com pacientes da Clínica Mayo, atendidos entre 1970 e 2009, com o objetivo de integrar esses três fatores ao DIPSS. A incorporação desses novos fatores possibilitou uma estratificação mais precisa dos pacientes, integrando de forma eficaz o cariótipo, a dependência transfusional e a trombocitopenia. Esse modelo revisado passou a ser denominado DIPSS *Plus* (Quadro 5).

**Quadro 5 — Sistema de pontuação prognóstica internacional dinâmica refinado “plus” - (DIPSS plus)**

Fatores de risco	Pontuação	
DIPSS int-1	1 ponto	
DIPSS int-2	2 pontos	
DIPSS alto risco	3 pontos	
Plaquetopenia < 100.000	1 ponto	
Necessidade Transfusional	1 ponto	
Cariótipo de Mal Prognóstico **	1 ponto	
Categoria de risco	Pontuação	Mediana de sobrevida
Baixo	0 pontos	185 meses
Intermediário-1	1 ponto	78 meses
Intermediário-2	2 a 3 pontos	35 meses
Alto	≥ 4 pontos	16 meses

\*\*Cariótipo desfavorável\*\* = cariótipo complexo ou uma ou duas anormalidades incluindo: +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), ou rearranjo 11q23.

Fonte: Chauffaille *et al.*, 2018.

Mais recentemente, as mutações foram consideradas no desenvolvimento de três novos modelos prognósticos: MIPSS70 (*mutation-enhanced international prognostic scoring system for transplant-age patients* (Age ≤ 70 years)), MIPSS70+ versão 2.0 e GIPSS (*Genetics-inspired International Prognostic Scoring System*). O GIPSS é baseado exclusivamente em mutações e cariótipos.

O MIPSS70 foi criado para avaliar prognóstico em pacientes com até 70 anos, sendo especialmente relevante para aqueles elegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico. O modelo considera tanto alterações genéticas quanto fatores clínicos na estratificação de risco (Quadro 7). A versão aprimorada, MIPSS70+ v2, introduziu três níveis de risco citogenético, incluiu a mutação U2AF1

Q157 como um marcador de alto risco molecular e ajustou os limiares de hemoglobina de acordo com a gravidade da doença (Quadro 8).

**Quadro 6 — Classificação GIPSS**

FATORES DE RISCO		ESCORE	
Mutação ASXL1		1 ponto	
Mutação SRSF2		1 ponto	
Mutação U2AF1Q157		1 ponto	
Ausência de Mutação CALR tipo 1		1 ponto	
Cariótipo desfavorável		1 ponto	
Cariótipo muito alto risco		2 pontos	
RISCO	PONTUAÇÃO	SG EM 5 ANOS (%)	SG MEDIANA
Baixo risco	0 pontos	94%	26,4 anos
Intermediário-1	1 ponto	73%	10,3 anos
Intermediário-2	2 pontos	40%	4,6 anos
Alto risco	≥ 3 pontos	14%	2,6 anos

Cariótipo de risco muito alto = anormalidades únicas/múltiplas de -7, inv (3)/3q21, i(17q), 12p-/12p11.2 ou 11q-/11q23, trissomias autossômicas únicas/múltiplas diferentes de +9 e +8. Cariótipo desfavorável = qualquer cariótipo anormal que não seja cariótipo VHR, ou únicas anormalidades de 20q-, 13q-, +9, translocação/duplicação de chr. 1, -Y ou anormalidade do cromossomo sexual diferente de -Y.

Fonte: Tefferi, 2023.

**Quadro 7 — Classificação MIPSS 70**

Modelo	Variáveis	Baixo risco	Risco Intermediário	Alto risco
MIPSS70 (≤70 anos)	≥2 mutações HMR (2 pts) Leucócitos > 25 × 10 <sup>9</sup> /L (1 pt) Plaquetas < 100 × 10 <sup>9</sup> /L (1 pt) Hemoglobina < 10 g/dL (2 pts) Blastos circulantes ≥ 2% (1 pt) Fibrose medular grau ≥ 2 (1 pt) Sintomas constitucionais (1 pt) Tipo 1 / ausência de CALR (1 pt) Uma mutação HMR (1 pt)	0-1 ponto	2-4 pontos	≥5 pts
Sobrevida mediana		Não alcançada	6,3 anos	3,1 anos

Sintomas constitucionais = perda de peso, febre, suores noturnos intensos. Mutações de alto risco molecular (HMR) para MIPSS70: ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1, IDH2.

Fonte: Tefferi, 2023.

**Quadro 8 — Classificação MIPSS 70 + V 2.0**

Modelo	Variáveis	Muito baixo risco	Baixo risco	Risco Intermediário	Alto risco	Muito alto risco
MIPSS70+ v2.0	Cariótipo de muito alto risco (4 pts) Cariótipo desfavorável (3 pts) ≥2 mutações HMR (3 pts) 1 mutação HMR (2 pts) Tipo 1 / ausência de CALR (2 pts) Sintomas constitucionais (2 pts) Anemia grave (2 pts) Anemia moderada (1 pt) Blastos circulantes ≥ 2% (1 pt)	0 pontos	1-2 pontos	3-4 pontos	5-8 pts	≥9 pts
Sobrevida mediana		Não alcançada	16,4 anos	7,7 anos	4,1 anos	1,8 anos

Sintomas constitucionais = perda de peso, febre, suores noturnos intensos. Mutações de alto risco molecular (HMR) para MIPSSv2: ASXL1, SRSF2 e U2AF1 Q157.

Fonte: Tefferi, 2023.

Esses sistemas de pontuação são fundamentais no manejo da mielofibrose porque permitem classificar os pacientes em categorias de risco (baixo, intermediário ou alto), o que auxilia na previsão da sobrevida e na determinação do curso da doença. Além disso, eles orientam a decisão terapêutica, identificando quais pacientes podem se beneficiar de tratamentos mais agressivos, como o transplante alogênico, e quais podem ser manejados com terapias menos intensivas. Por fim, sistemas como o DIPSS e o DIPSS Plus possibilitam o monitoramento contínuo do risco ao longo do tempo, permitindo ajustes no tratamento conforme a evolução clínica do paciente.

## 2.5 MANEJO

Esse trabalho tem como ênfase o tratamento de pacientes com indicação ao transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico.

### 2.5.1 Seleção de pacientes para transplante

Apesar da aprovação do tratamento com inibidor da Janus quinase na mielofibrose, o transplante alogênico de células-tronco continua sendo a única opção de tratamento curativo para a mielofibrose.

Os sistemas de pontuação prognóstica atuais visam determinar quem entre os pacientes com mielofibrose deve ser encaminhado para transplante e, portanto, foram desenvolvidos em pacientes diagnosticados com MFP ou mielofibrose pós-ET ou PV. (Gagelmann *et al.*, 2019) No entanto, permanece a incerteza quanto à utilidade dos sistemas atuais para prever o resultado após o HSCT.

O HSCT apresenta alta morbidade e mortalidade; fatores gerais como intensidade do regime de condicionamento, idade do receptor, sorostatus do citomegalovírus, status de desempenho ou compatibilidade do antígeno leucocitário humano (HLA) do doador devem ser considerados. (Kröger *et al.*, 2009).

Devido ao resultado variável de pacientes com mielofibrose, a decisão do tratamento com relação ao transplante alogênico deve ser baseada em uma análise cuidadosa de risco-benefício. (Gagelmann *et al.*, 2019). Com isso, em 2019, foi criado o Sistema de Pontuação de Transplante de Mielofibrose (MITSS) que tem como objetivo desenvolver uma pontuação para determinar o prognóstico após o transplante. O MTSS foi avaliado em pacientes com MFP e MF pós-ET/PV submetidos a HSCT e encontrou variáveis de desfecho desfavoráveis, como idade  $\geq 57$  anos,

status de desempenho de Karnofsky < 90%, contagem de plaquetas < 150 Gpt/L, contagem de glóbulos brancos > 25 Gpt/L, doador incompatível com HLA, mutação ASXL1 e mutação do driver não CALR/MPL. Quatro níveis prognósticos foram identificados: baixo risco (escore de 0-2), intermediário (escore 3 a 4), alto (escore 5) e muito alto (> que 5), com sobrevida de 5 anos de 83%, 64%, 37% e 22% , respectivamente. Com base nesses fatores, o MTSS ajuda a determinar se o transplante é uma opção viável.

Conforme orientações da Sociedade Europeia de Transplante de Sangue e Medula Óssea (EBMT) e da European LeukemiaNet (ELN), pacientes com pontuação de DIPSS intermediário-2 ou alto, ou uma pontuação de MIPSS70 ou MIPSS70-plus de alto risco, ou uma pontuação de MTSS de baixo risco ou risco intermediário mostraram melhor sobrevida após o transplante e, portanto, devem ser considerados candidatos para HSCT alogênico. (Kröger *et al.*, 2015).

### **2.5.2 Manejo da esplenomegalia pré-transplante**

Uma característica presente em 80-90% dos pacientes com mielofibrose é a esplenomegalia. A esplenomegalia excedendo 15 cm por palpação ou 22 cm de diâmetro longitudinal de acordo com a avaliação por ultrassonografia pode estar associada ao enxerto tardio, risco aumentado de falha do enxerto e função deficiente do enxerto, aumento da mortalidade não recidivante em comparação com pacientes sem esplenomegalia significativamente aumentada. Apesar dessas descobertas, não existe um consenso claro para o tratamento da esplenomegalia em pacientes com mielofibrose antes do transplante e, como consequência, a prática clínica difere muito entre os centros de transplante. Com isso, a EBTM 2023 reuniu especialistas experientes no tratamento da mielofibrose para buscar um consenso em relação ao manejo da esplenomegalia: O painel concordou que todos os esforços devem ser feitos para reduzir o tamanho do baço pré-HSCT.

A primeira opção para o tratamento da esplenomegalia é usar inibidores de JAK. Em um estudo de EBMT, a incidência de recidiva e a sobrevida livre de eventos foram significativamente melhores em pacientes responsivos ao ruxolitinibe em comparação com os não respondedores, aqueles que perderam a resposta antes do HSCT alogênico ou uma população não exposta ao ruxolitinibe. (Kroger, 2021)

No geral, a terapia com inibidores de JAK de primeira linha fornece respostas objetivas do baço (>35% de redução do volume do baço em 6 meses) em 37% dos pacientes, mas a maioria tem algum grau de resposta clinicamente significativa. Reduções na esplenomegalia podem frequentemente ser vistas dentro dos primeiros meses e podem melhorar com exposição a longo prazo (geralmente dentro de um ano); 3 meses de tratamento com inibidor de JAK podem ser suficientes para atingir uma resposta esplênica.

Toxicidades hematológicas, particularmente, trombocitopenia e anemia podem ocorrer, porém podem ser aceitáveis para atingir a esplenomegalia mínima em preparação para o transplante.

A duração mediana da resposta do baço com ruxolitinibe é de aproximadamente 3 anos, embora haja ampla variação. (Polverelli, 2023).

A estratégia ideal para a retirada do medicamento antes do transplante permanece desconhecida. Nesse sentido, o desmame do inibidor de JAK com a cessação da medicação no momento ou após o início do regime de condicionamento para HSCT parece ser seguro e pode reduzir a ocorrência de síndrome de rebote de citocina e complicações sistêmicas. (Kröger *et al.*, 2024). Mais recentemente, houve um movimento em direção à continuação dos inibidores de JAK durante o condicionamento e até o enxerto. Essa abordagem é apoiada por uma incidência e gravidade potencialmente reduzidas da doença do enxerto contra o hospedeiro, mas ao custo de um possível aumento no risco infeccioso (Zeiser, 2021).

Inibidores alternativos de JAK (por exemplo, fedratinib, pacritinib e momelotinib) demonstraram eficácia na redução da esplenomegalia, embora as informações sobre seu uso antes do transplante sejam escassas.

A EBMT concordou em realizar o HSTC no momento da melhor resposta esplênica aos inibidores de JAK (ou seja, idealmente com um baço palpável a menos de 5 cm do RCE). Para pacientes com resposta subótima (baço > 5 cm abaixo do RCE), opções de segunda linha (por exemplo, inibidores de JAK alternativos, esplenectomia, irradiação esplênica ou estratégias experimentais) podem ser consideradas.

### *2.5.2.1 Indicações de esplenectomia*

Embora quase todos os pacientes que recebem ruxolitinibe, fedratinibe ou pacritinibe apresentem algum grau de redução do tamanho esplênico, cerca de 70% dos pacientes que respondem acabarão perdendo essa resposta (Verstovsek *et al.*, 2017). O prognóstico desses pacientes é geralmente ruim, com poucas possibilidades terapêuticas médicas fora dos ensaios clínicos. A esplenectomia é uma opção para pacientes com esplenomegalia progressiva, sendo associada a um enxerto melhorado e a uma mortalidade não recidivante melhor com consequente sobrevida global superior em comparação com pacientes submetidos a transplante com doença progressiva e esplenomegalia maior que 15 cm.

A esplenectomia foi associada a um enxerto mais rápido e menor mortalidade não relacionada e doença (MNR), porém com uma maior incidência de recidiva, sem nenhuma vantagem de OS. No entanto, quando estratificada para o tamanho do baço no contexto de doença progressiva, a esplenectomia teve um efeito favorável na sobrevida global quando comparada com pacientes submetidos a HSCT com um tamanho de baço maior que 15 cm abaixo do rebordo costal esquerdo, sem efeito adverso estatisticamente significativo na incidência de recidiva (Polverelli, 2021). Essa terapia pode ser considerada, com avaliação cuidadosa da relação risco-benefício. A vacinação contra bactérias encapsuladas é recomendada 2 semanas antes da esplenectomia.

### *2.5.2.2 Indicações de irradiação esplênica*

Uma opção alternativa à esplenectomia é a irradiação esplênica, particularmente quando há alto risco cirúrgico ou trombocitopenia grave apesar das evidências serem menos robustas (Kröger *et al.*, 2024). A irradiação esplênica atinge uma redução transitória no tamanho do baço na maioria dos pacientes (60–95%) (Polverelli N *et al.*, 2023). A dosagem ideal permanece mal definida e frequentemente depende dos parâmetros hematológicos basais. O esquema de fracionamento de dose usado em pacientes hematológicos com esplenomegalia varia amplamente, com doses totais de 0,15 Gy a mais de 30 Gy sendo relatadas. (Polverelli *et al.*, 2023). Os esquemas mais frequentes consistem em 6–10 Gy administrados em fração de 0,5–1 Gy diariamente, em dias alternados ou mesmo semanalmente. Como as respostas são rápidas, mas não duráveis, o regime de condicionamento deve ser iniciado

possivelmente dentro de 30 dias, após a conclusão da radioterapia para se beneficiar da redução máxima do volume do baço. Além disso, o HSCT precoce permite a redução do efeito citopênico da radioterapia (Zaorsky, 2016).

### **2.5.3 Manejo da fase acelerada pré-transplante**

Pacientes com mielofibrose em fase crônica que apresentam blastos no sangue periférico iguais ou maiores que 4% têm um prognóstico pior quando comparados aqueles com blastos no sangue periférico entre 1% e 3% (Masarova *et al.*, 2020).

É recomendado pela EBMT, que pacientes com contagens aumentadas de blastos no sangue periférico (até 10%) e aqueles com doença acelerada ou em crise blástica não sejam excluídos do HSCT. Pacientes em fase crônica com blastos no sangue periférico ou medula óssea em menos de 10% não requerem nenhuma terapia adicional direcionada à redução de blastos antes do transplante (Kröger *et al.*, 2024).

Segundo a EBMT, o painel de especialistas concluiu que a terapia de redução de blastos deve ser considerada em pacientes na crise blástica. As evidências atuais são insuficientes para fazer recomendações sobre o benefício potencial da redução da contagem de blastos em pacientes com mielofibrose em fase acelerada, embora tenha sido observado um risco aumentado de recidiva após o transplante. A escolha de quimioterapia de indução intensiva versus opções não intensivas, como agentes hipometilantes sozinhos ou em combinação com venetoclax, deve ser individualizada por avaliação cuidadosa de fatores relacionados ao paciente e fatores genéticos associados à doença. Faltam dados prospectivos para orientar as estratégias ideais de condução do transplante em pacientes em fase acelerada e blástica (Kröger *et al.*, 2024).

### **2.5.4 Escolha do doador, fonte e dose de células tronco**

Doadores irmãos compatíveis continuam sendo a fonte preferida, exceto quando o doador potencial tem idade avançada ou comorbidades que o excluirão. Na ausência de um irmão compatível com HLA ou doador não relacionado compatível com HLA, fontes alternativas de doadores devem ser consideradas. As evidências disponíveis indicam resultados semelhantes com HSCT haploidêntico e doadores não relacionados com HLA compatível 7/8. (Kröger *et al.*, 2024).

Em relação ao doador aparentado compatível ou não relacionado compatível, o sangue periférico é a fonte predominante de células-tronco. Em estudos retrospectivos, o sangue periférico foi associado a uma maior probabilidade de enxerto do que a medula óssea, sem efeito significativo na SG (Robin *et al.*, 2011).

Em relação ao transplante haploidêntico, um estudo retrospectivo avaliou 69 pacientes adultos submetidos a transplante de sangue periférico em pacientes com mielofibrose em fase crônica. A idade mediana foi de 63 anos. Os regimes de condicionamento foram de intensidade reduzida em 54% e não mieloablativos em 39% e o uso de enxertos de medula óssea foi associado a um aumento de recidiva,  $P = 0,004$  (Jain *et al.*, 2022; Kunte *et al.*, 2022).

Outro estudo retrospectivo que incluiu 89 pacientes com mielofibrose entre 2005 e 2018, analisou a dose de células CD34+ ( $\leq 5$ , 5-9 e  $\geq 9 \times 10^6$  células/kg). Os melhores resultados (maior sobrevida global, menor mortalidade não relacionada e maior sobrevida livre de recidiva) foram observados com doses  $\geq 9 \times 10^6$  células/kg, sem evidência de efeito prejudicial dessa dose em relação ao risco de GVHD aguda ou crônica (Cyriac *et al.*, 2021).

Outro estudo recente da EBMT com 657 pacientes com mielofibrose submetidos a transplante de condicionamento de intensidade reduzida de irmãos HLA compatíveis ou doadores não relacionados com sangue periférico como fonte de células-tronco, a infusão de mais de  $7,0 \times 10^6$  de células CD34+ por kg foi associada a maiores taxas de recuperação de neutrófilos e plaquetas ( $p < 0,001$ ) do que doses de infusão mais baixas; melhor sobrevida global, sobrevida livre de recidiva e redução da mortalidade não relacionada à recidiva ( $p = 0,04$ ;  $p = 0,02$  e  $p = 0,04$  respectivamente). (Czerw *et al.*, 2022). Devido a dados insuficientes, uma dose preferida de células-tronco não pode ser recomendada para transplante haploidêntico. (Czerw, 2022)

## 2.5.5 Escolha do condicionamento

Uma grande análise retrospectiva realizada pela EBMT comparou os resultados entre o condicionamento mieloablativo e o condicionamento de intensidade reduzida em 2224 pacientes com mielofibrose entre 2000 e 2014 (McLornan, 2019). Na coorte de condicionamento MAC versus RIC, nenhuma diferença significativa de sobrevida global em 5 anos foi observada. Houve uma tendência para uma maior taxa de recidiva

com regimes RIC em comparação com MAC ( $p = 0,08$ ) por isso o estudo sugere que o MAC ainda deve ser usado para indivíduos mais jovens. Na coorte MAC, a análise multivariável confirmou pior sobrevida global e mortalidade não relacionada com idade mais avançada ( $> 50$  anos), usando um doador não relacionado e um Karnofsky Performance Status de 80 ou menos.

Em relação ao tipo de condicionamento, Subramanian *et al.*, usaram o banco de dados do *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* de pacientes com mielofibrose entre 2008-2019, e analisaram os resultados separadamente nas coortes RIC e MAC com base nos regimes de condicionamento usados. Entre 872 pacientes elegíveis, 493 usaram RIC (fludarabina/bussulfano  $n=166$ , fludarabina/melfalano  $n=327$ ) e 379 usando MAC (fludarabina/bussulfano  $n=247$ , bussulfano/ciclofosfamida  $n=132$ ). Na análise multivariável com RIC, fludarabina/melfalano foi associado a menor sobrevida global (razão de risco [HR] = 1,80; intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,15-2,81;  $p = 0,009$ ), maior mortalidade precoce sem recidiva (HR = 1,81; IC de 95%: 1,12-2,91;  $p = 0,01$ ) e maior GVHD aguda (HR de grau 2-4 = 1,45; IC de 95%: 1,03-2,03;  $p = 0,03$ ; HR de grau 3-4 = 2,21; IC de 95%: 1,28-3,83;  $p = 0,004$ ) em comparação com fludarabina/bussulfano. No cenário MAC, bussulfano/ciclofosfamida foi associado a maior GVHD aguda (HR de grau 2-4 = 2,33; IC de 95%: 1,67-3,25;  $p < 0,001$ ; HR de grau 3-4 = 2,31; IC de 95%: 1,52-3,52;  $p < 0,001$ ) e menor sobrevida livre de recidiva livre de GVHD (HR = 1,94; IC de 95%: 1,49-2,53;  $p < 0,001$ ) em comparação com fludarabina/bussulfano. O estudo sugere que fludarabina/bussulfano está associado a melhores resultados em RIC (melhor sobrevida global, menor mortalidade precoce não relacionada à recidiva, menor GVHD aguda) e MAC (menor GVHD aguda e melhor GRFS) na mielofibrose.

## 2.5.6 Profilaxia para GVHD

A EBMT orienta o uso de inibidores de calcineurina e metotrexato com ATG como uma profilaxia anti-GVHD válida quando o doador é compatível não aparentado. A alternativa poderia ser inibidores de calcineurina, micofenolato mofetil e globulina antitimônio (ATG), especialmente em regimes de condicionamento de intensidade reduzida (Kröger *et al.*, 2024).

No cenário de doadores não aparentados com incompatibilidade HLA, a ciclofosfamida pós-transplante com inibidores de calcineurina pode ser usada como

alternativa à profilaxia de GVHD baseada em ATG. No contexto de doadores aparentados compatíveis, adicionar ATG à profilaxia usual de GVHD baseada em inibidor de calcineurina pode diminuir a GVHD aguda.(Kröger *et al.*, 2024).

No cenário de doadores haploidênticos, recomenda-se a profilaxia de GVHD com base em ciclofosfamida pós-transplante. Ruxolitinibe como profilaxia de GVHD pode ser testado no cenário de protocolos prospectivos. (Kröger *et al.*, 2024).

### 2.5.7 Manejo da má função e falha do enxerto

A citopenia, ou pancitopenia, apresenta-se em duas formas distintas: função deficiente do enxerto ou falha primária / secundária do enxerto.

A função deficiente do enxerto é uma complicação pós-transplante definido como citopenia grave em, no mínimo, duas linhagens celulares e/ou dependência frequente de transfusões de sangue e/ou plaquetas e/ou suporte de fator de crescimento com quimerismo total do doador, com uma medula óssea hipoplásica e ausência de outras explicações como: recidiva da doença, medicamentos ou infecções (Ozdemir; Bozdağ, 2018).

A falha primária tem critérios diferentes dependendo da intensidade do condicionamento. Caso o paciente seja submetido a um esquema MAC, os critérios são: falha em atingir uma contagem de neutrófilos  $\geq 0,5 \times 10^9 /L$  por 3 dias consecutivos até o dia +28 se a fonte do enxerto for sangue periférico ou medula óssea, e até o dia + 42 se a fonte do enxerto for sangue do cordão umbilical, com quimerismo < 95%, pancitopenia, sem recidiva da doença primária (Ozdemir; Bozdağ, 2018). Caso seja um condicionamento de intensidade reduzida, os critérios são: contagem de neutrófilos <  $0,5 \times 10^9 /L$  por dia + 28/ + 42, e quimerismo < ou igual 5% de células do tipo doador. (Rostami *et al.*, 2024)

Já a falha secundária do enxerto é um declínio na função hematopoiética, necessitando de suporte de hemoderivados ou fator de crescimento, após ter atendido à definição padrão de recuperação hematopoiética e quimerismo < 95%.

Definidos os critérios para a função deficiente do enxerto, a literatura tem buscado diferentes estratégias terapêuticas para reverter esse quadro.

A infusão de células CD34+ para a melhora da função do enxerto é descrita em alguns estudos como eficiente. No estudo de Klyuchnikov *et al.*, 2014, tivemos um total de 32 pacientes, sendo 14 com mielofibrose. O intervalo médio entre o

transplante de células-tronco e o reforço de células-tronco selecionadas foi de 5 meses; O número médio de células CD34 + e CD3 + foi de  $3,4 \times 10^6 /kg$  e  $9 \times 10^3 /kg$ , respectivamente, sem condicionamento adicional. Melhoria hematológica foi observada em 81% dos pacientes e notada após uma mediana de 30 dias (intervalo, 14 a 120); Os receptores de enxertos relacionados responderam mais rápido do que os receptores de enxertos não relacionados (20 versus 30 dias,  $p = 0,04$ ). A incidência cumulativa de GVHD aguda (grau II a IV) e crônica após reforço de células tronco foi de 17% e 26%, respectivamente. Pacientes com GVHD aguda receberam uma dose mediana maior de células CD3. Este tratamento deve ser considerado em pacientes sem GVHD ativa. Os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de função deficiente do enxerto em nossa série foram o diagnóstico de mielofibrose primária (44% dos casos) e incompatibilidade ABO maior (42% dos casos). (Klyuchnikov *et al.*, 2014).

Outros agentes como eritropoietina e filgrastima são úteis no tratamento de complicações como anemia e neutropenia em pacientes com função deficiente do enxerto, porém esses agentes não têm a capacidade de reverter o quadro definitivamente. Na tentativa de melhorar esse cenário, eltrombopague tem sido explorado como uma alternativa terapêutica promissora. (Kröger *et al.*, 2024). Davulcu *et al.*, 2018, analisaram 18 pacientes, sendo dois com mielofibrose, e observaram uma resposta favorável em 11 pacientes. Os resultados mostraram um aumento significativo nas contagens de plaquetas e hemoglobina após o tratamento com eltrombopague ( $p = 0,001$  e  $p = 0,030$ , respectivamente), enquanto não houve mudanças significativas nos níveis de neutrófilos (Davulcu *et al.*, 2023).

Outro estudo importante, de Sabrina Giammarco *et al.*, incluiu 48 pacientes tratados com eltrombopague por uma mediana de 120 dias. A taxa de resposta geral foi de 75%, com 24 pacientes apresentando uma resposta completa (normalização das contagens sanguíneas) e 12 uma resposta parcial (independência de transfusão). A sobrevida de um ano foi de 89% para respondedores completos, 60% para respondedores parciais e 20% para não respondedores ( $p = 0,0004$ ) (Giammarco *et al.*, 2021).

Em um estudo realizado por Kircalı *et al.* (2023), 39 pacientes com citopenia persistente após HSCT (2 com mielofibrose) foram tratados com eltrombopague. A contagem mediana de plaquetas aumentou de  $11 \times 10^9/L$  para  $41 \times 10^9/L$  ( $p = 0,001$ ), os neutrófilos aumentaram de  $1,19 \times 10^9/L$  para  $2,35 \times 10^9/L$  ( $p = 0,05$ ), e a

hemoglobina subiu de 8,3 g/dL para 10 g/dL ( $p = 0,001$ ). Esses resultados reforçam que o eltrombopague pode fornecer uma resposta rápida e sustentada nesse cenário (Kircali *et al.*, 2023).

Como opção em pacientes com má função de enxerto e esplenomegalia persistente, a esplenectomia pode ser considerada, embora envolva riscos. Outra abordagem terapêutica que tem ganhado atenção são os inibidores de JAK2, que podem reduzir o tamanho do baço e aliviar sintomas constitucionais persistentes. Porém, pelos seus potenciais efeitos negativos na hematopoiese, devem ser cuidadosamente avaliados antes de sua aplicação" (Kröger *et al.*, 2024).

A falha primária do enxerto precisa ser identificada precocemente e requer uma decisão rápida sobre se deve ou não proceder a um segundo transplante. A prevenção desta complicação em pacientes com mielofibrose inclui o uso preferencial de um doador HLA compatível, uma alta dose de células CD34+ no momento do transplante e o controle da esplenomegalia volumosa. (Donal *et al.*, 2019).

### 2.5.8 Monitorização da DRM

A avaliação laboratorial da resposta pós-transplante é limitada pelas características da doença, do tratamento e pela sensibilidade dos ensaios moleculares convencionais disponíveis. A avaliação morfológica simples do sangue e da medula óssea frequentemente não são suficientes pois a leucoeritroblastose e a trombocitopenia podem persistir por meses após o transplante, enquanto a esplenomegalia e a fibrose da medula podem durar muitos anos.

A identificação de DRM tem implicações prognósticas e pode permitir intervenções precoces para prevenir recaídas (Smallbone *et al.*, 2023). Portanto, é necessário combinar marcadores moleculares com sinais hematológicos para determinar se o paciente está apresentando uma recaída molecular ou hematológica.(Ali; Bacigalupo, 2021.)

A EBMT recomenda biópsia de medula óssea para avaliação da fibrose no dia +100 e 12 meses após o HSCT e propõe os seguintes critérios para recidiva morfológica (McLornan, 2021): (1) aumento da celularidade ajustada à idade; (2) anormalidades megacariocíticas típicas de mielofibrose (agrupamento, pleomorfismo, hipercromasia); e (3) aumento da fibrose reticular (aumento da densidade pós-transplante ou evidência de nova deposição óssea).

O teste citogenético, embora às vezes seja útil na reavaliação de anormalidades cariotípicas persistentes e enxerto no uso de um doador de sexo incompatível, é limitado pela amostragem, baixa sensibilidade e aplicabilidade.

O surgimento de técnicas laboratoriais sensíveis para detectar a DRM é promissor na avaliação e previsão de recidiva molecular e hematológica. A detecção de recidiva iminente tem implicações potenciais no gerenciamento, incluindo a identificação de oportunidades para desmame da imunossupressão ou DLI.

As mutações JAK2 V617F são encontradas em 50% dos pacientes com mielofibrose e, portanto, devem apresentar um alvo específico da doença para monitoramento em um número significativo de pacientes. No entanto, os ensaios de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) de diagnósticos convencionais têm sensibilidade limitada. Técnicas usando qPCR (Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa) foram desenvolvidas para detectar JAK2 V617F com alta sensibilidade. No entanto, a aplicação generalizada de técnicas sensíveis de qPCR tem sido até agora dificultada pela falta de padronização e escassez de dados sobre utilidade clínica.

Recentemente, vários autores publicaram descrições de técnicas de qPCR otimizadas para detectar a mutação JAK2 V617F e correlaciona-las com informações clínicas sobre recidiva. Jovanovic *et al.* realizaram nove ensaios diferentes de qPCR JAK2 V617F em 28 pacientes para examinar o ensaio mais sensível na detecção de DRM pós-HSCT. A detecção de recidiva molecular precedeu a recidiva clínica em 1,5–9,6 meses, e a perda do quimerismo do doador em 1,5–12,2 meses (Jovanovic *et al.*, 2013).

Kroger *et al.* (2007) realizaram qPCR de JAK2 V617F em 22 pacientes antes do HSCT e a cada 2–3 meses após o HSCT. A maioria (78%) atingiu negatividade de JAK2 V617F pós-HSCT em uma mediana de 89 dias (19–750 dias), e isso foi mantido em 20 meses em 15 de 17 pacientes. Dos dois pacientes que apresentaram recidiva molecular, um paciente apresentou recidiva clínica em 1 mês, e o segundo paciente permaneceu JAK2-positivo em níveis baixos por 12 meses, e então se tornou JAK2-negativo após DLI. Um paciente que permaneceu JAK2-positivo recebeu um segundo aloenxerto e atingiu negatividade de JAK2 após GVHD, indicativo do efeito enxerto versus mielofibrose. Nos cinco pacientes que permaneceram JAK2-positivos após o HSCT, três foram levados para um segundo aloenxerto, um morreu de toxicidade

hepática não relacionada e o paciente final permaneceu PCR-positivo em níveis baixos por mais de 36 meses sem recidiva clínica (Kroger *et al.*, 2007).

Wolschke *et al.* (2017), triaram 136 pacientes com mielofibrose e idade média de 58 anos que foram submetidos a transplante para avaliar doença residual molecular para mutação JAKV617F ( $n = 101$ ), gene do receptor de trombopoietina (MPL) ( $n = 4$ ) ou calreticulina (CALR) ( $n = 31$ ) no sangue periférico no dia +100 e +180 após o transplante. Aplicamos PCRs quantitativos específicos para JAK2V617F-11 e MPL (sensibilidade para ambos: 0,01%). Pacientes com mutação detectável no dia +100 ou no dia +180 tiveram um risco significativamente maior de recidiva clínica em 5 anos do que pacientes molecularmente negativos (62% vs 10%,  $p = 0,001$ ) e 70% vs 10%,  $p = 0,001$ , respectivamente), independentemente da mutação subjacente. (Wolschke *et al.*, 2017).

A EBMT, recomenda o monitoramento molecular após o transplante, uma vez que a detecção de DRM pode levar a intervenções oportunas de imunoterapia. O monitoramento deve ser realizado em intervalos de 1 mês e 3 meses depois, até 1 ano; no entanto, as recidivas tardias apoiam o monitoramento contínuo (testes anuais podem ser razoáveis), uma vez que a maioria dessas recidivas tardias é sensível à infusão de linfócitos do doador ou ao segundo transplante alogênico precoce de células-tronco. (Kröger. *et al.*, 2024 )

Recomendamos o uso de ensaios altamente sensíveis para as mutações do driver, em particular ensaios baseados em dPCR (Digital Polymerase Chain Reaction / Reação em Cadeia da Polimerase Digital) para JAK2V618 que consegue identificar alterações em concentrações inferiores a 0,01%. Os ensaios para MPL e CALR são menos padronizados, mas devem ter uma sensibilidade de menos de 1%. Não há evidências que sustentem a preferência da medula óssea em relação ao sangue periférico como fonte de DNA (Kröger *et al.*, 2024).

## 2.5.9 Monitorização do quimerismo

A avaliação do quimerismo do doador fornece informações sobre o enxerto hematopoietico e o risco de recidiva. O quimerismo do doador é mais comumente avaliado pela amplificação da PCR de repetições curtas em tandem (Smallbone *et al.*, 2023. A detecção de quimerismo misto após condicionamento mieloablutivo, ou perda

de quimerismo do doador previamente adquirido a qualquer momento, geralmente reflete recidiva iminente ou, menos comumente, rejeição.

Srour *et al.* (2021) descobriram que em uma coorte de 82 pacientes com mielofibrose, o quimerismo mieloide misto, definido como <95% após o dia +30, previu recidiva precoce, com sobrevida livre de progressão de 4 anos na coorte quimerismo misto sendo de 4%, comparado a 60% naqueles com quimerismo completo do doador ( $p < 0,0001$ ) (Srour *et al.*, 2021). Isso mostra a importância da avaliação do quimerismo nesses pacientes.

### 2.5.10 Prevenção e recaída pós-transplante

Cerca de 10-30% dos pacientes com mielofibrose que passam por transplante alogênico de células hematopoiéticas eventualmente sofrerão recaída dentro de 5 anos (Gagelmann *et al.*, 2022).

A infusão de linfócitos do doador para aproveitar o efeito enxerto versus mielofibrose foi relatada com sucesso para pacientes com recidiva hematológica após HSCT. No caso de recidiva, que ainda está presente após o desmame da imunossupressão, os linfócitos do doador podem ser infundidos com um esquema de dose crescente, (intervalo,  $1 \times 10^5$  -  $1 \times 10^7$ ), após pelo menos 6 semanas, se nenhuma resposta nem doença enxerto versus hospedeiro ocorresse. As infusões de linfócitos do doador devem ser administradas idealmente na fase de recidiva molecular, reconhecendo a maior probabilidade de sucesso quando iniciadas preventivamente. As infusões de linfócitos do doador administradas para recidiva molecular induziram uma taxa maior de remissão molecular (88%) do que as infusões de linfócitos do doador para recidiva hematológica (60%), com uma incidência correspondentemente menor de GVHD. (Kröger *et al.*, 2009; Gagelmann *et al.*, 2023). Infusões profiláticas de linfócitos do doador não são recomendadas atualmente.

Em relação ao uso de inibidores de JAK como terapia de manutenção para prevenir recaída pós-transplante, não há evidências suficientes para apoiar seu uso.

### 2.5.11 Indicação de um segundo transplante

Os dados sobre os resultados de um segundo transplante em pacientes com mielofibrose são limitados e originados, principalmente, de estudos retrospectivos, devido à viabilidade restrita para ensaios clínicos randomizados. A EBMT analisou de

forma retrospectiva 216 pacientes com mielofibrose que foram submetidos a um segundo HSCT entre 2010 e 2017. A pesquisa incluiu pacientes que receberam o segundo transplante devido a recidiva (56%) ou falha do enxerto (31%). O intervalo médio entre o primeiro e o segundo transplante foi de 8 meses, com 132 pacientes (61%) realizando o segundo transplante dentro de 12 meses após o primeiro. Em 31% dos casos, o mesmo doador foi escolhido para o segundo transplante, enquanto 54% dos pacientes receberam um doador diferente. A mortalidade sem recidiva aos 3 anos foi de 36% (IC 95% 28–43%), e a taxa de recidiva foi de 25% (IC 95% 17–32%). A sobrevida global em 3 anos foi de 42% (IC 95% 34–49%), e a sobrevida livre de recidiva foi de 39% (IC 95% 31–48%). A sobrevida foi negativamente impactada pelo baixo desempenho funcional e por um curto intervalo entre os transplantes.

A recidiva tardia foi investigada em um estudo transversal incluindo 227 pacientes com mielofibrose que passaram por um HSCT entre 1994 e 2015. Entre 94 pacientes avaliados que estavam vivos e em remissão em 5 anos após o HSCT, 13 (14%) tiveram uma recidiva molecular ou hematológica tardia em uma mediana de 7,1 anos pós-enxerto. Pacientes que recidivaram receberam infusões de linfócitos do doador, isoladamente ou em combinação com um segundo HSCT e 8 (73%) tiveram quimerismo total de células do doador e remissão molecular. Após um acompanhamento mediano de 45 meses, a sobrevida global de 3 anos para pacientes com recidiva foi de 91% (IC de 95% 77–100%) em comparação com 99% (IC de 95% 96–100%) para aqueles que não tiveram recidiva. (Atagunduz *et al.*, 2020).

Esses dados sugerem que a maioria dos pacientes com recidiva após 5 anos do primeiro transplante pode se beneficiar de um segundo HSCT alogênico. No entanto, pacientes com recidiva dentro de um ano ou falha precoce do enxerto têm um prognóstico desfavorável para um segundo transplante. Os candidatos a um segundo transplante devem ser selecionados com cautela, podendo necessitar de terapia pré-transplante adicional (Nabergoj *et al.* 2021).

### 3 CONCLUSÃO

O manejo da mielofibrose, particularmente em estágios avançados, frequentemente envolve o transplante, que é a única opção curativa disponível. No entanto, o transplante é indicado baseado em diversos fatores, como a idade do paciente, condições clínicas e comorbidades. A escolha de um doador aparentado compatível é sempre preferível.

O manejo da esplenomegalia é fundamento para o sucesso do transplante e o uso do ruxolitinibe é indicado nesses casos podendo considerar, como alternativas, esplenectomia ou irradiação esplênica.

A intensidade do condicionamento vai depender das condições clínicas do paciente com preferência pelo uso do bussulfano e fludarabina tanto no RIC (associado a melhor sobrevida global, menor mortalidade precoce não relacionada à recidiva, menor GVHD aguda) quanto no MAC (menor GVHD aguda). Infusões de células CD34 > 7,0x10<sup>6</sup>/kg estão associados a melhor sobrevida global, sobrevida livre de recidiva e redução da mortalidade não relacionada.

No caso de disfunção do enxerto, infusão de células CD34 e uso de eltrombopague são indicados com resultados satisfatórios. A identificação de DRM é de total importância pois tem implicações prognósticas e pode permitir intervenções precoces para prevenir recaídas, como a retirada da imunossupressão e a DLI.

Caso o paciente necessite de um segundo transplante, fatores como tempo do primeiro transplante, status da doença e condição clínica do paciente são fundamentais para a avaliação e decisão para a realização do procedimento.

## REFERÊNCIAS

ALI, H.; BACIGALUPO, A. 2021 update on allogeneic hematopoietic stem cell transplant for myelofibrosis: a review of current data and applications on risk stratification and management. **American Journal of Hematology**, Hoboken, NJ, USA, v. 96, n. 5, p. 626-641, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajh.26349>.

DAVULCU, E. A.; SOYER, N. A.; VURAL, F. Eltrombopag for the treatment of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-related poor graft function. **Cureus**, San Diego, CA, USA, v. 15, n. 9, e44555, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.44555>.

ATAGUNDUZ, I. K. et al. Incidence and outcome of late relapse after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, New York, NY, USA, v. 26, n. 12, p. 2279-2284, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.09.006>.

CASTRO-MALASPINA, H.; JHANWAR, S. C. Properties of myelofibrosis-derived fibroblasts. **Progress in Clinical and Biological Research**, New York, NY, USA, v. 154, p. 307-322, 1984. PMID: 6382300.

CHAUFFAILLE, M. L. L. F. et al. Mielofibrose primária: critério sistema prognóstico. **Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular**, São Paulo, SP, Brasil, 2018.

CYRIAC, S. et al. Effect of pre-transplant JAK1/2 inhibitors and CD34 dose on transplant outcomes in myelofibrosis. **European Journal of Haematology**, Hoboken, NJ, USA, v. 107, n. 5, p. 517-528, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ejh.13689>.

CZERW, T. 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**, London, UK, v. 57, n. 2, p. 261-270, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01540-2>.

ELLIOTT, M. A. et al. Thrombosis in myelofibrosis: prior thrombosis is the only predictive factor and most venous events are provoked. **Haematologica**, Pavia, Italy, v. 95, n. 10, p. 1788-1791, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.025064>.

EVGENY, K. et al. CD34+-selected stem cell boost without further conditioning for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. **ASTCT Clinical Research**, Chicago, IL, USA, v. 20, n. 3, p. 382-386, 2014.

GAGELMANN, N. et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. **Blood**,

Washington, DC, USA, v. 133, n. 20, p. 2233-2242, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-12-893214>.

GAGELMANN, N. et al. Donor lymphocyte infusion and molecular monitoring for relapsed myelofibrosis after hematopoietic cell transplantation. **Hemisphere**, Philadelphia, PA, USA, v. 7, n. 7, e921, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000921>.

GAGELMANN, N. et al. Targeting molecular remission with donor lymphocyte infusions shows excellent outcomes for persistent or relapsed myelofibrosis after stem cell transplantation. **Blood**, Washington, DC, USA, v. 140, supl. 1, p. 7672-7673, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-170107>.

GIAMMARCO, S. et al. Eltrombopag for the treatment of poor graft function following allogeneic stem cell transplant: a retrospective multicenter study. **International Journal of Hematology**, Tokyo, Japan, v. 114, p. 228-234, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12185-021-03153-3>.

GUGLIELMELLI, P. et al. Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. **Blood**, Washington, DC, USA, v. 129, n. 24, p. 3227-3236, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-761999>.

JACOBSON, R. J. et al. Agnogenic myeloid metaplasia: a clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis. **Blood**, Washington, DC, USA, v. 51, n. 2, p. 189-194, 1978. PMID: 618469.

JAIN, T. et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based graft-versus-host disease prophylaxis with nonmyeloablative conditioning for blood or marrow transplantation for myelofibrosis. **Transplantation and Cellular Therapy**, New York, NY, USA, v. 28, n. 5, p. 259.e1-259.e11, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.02.004>.

KIRCALI, E. M. et al. Eltrombopag for the treatment of poor graft function following haematopoietic cell transplantation: real-life data. **Balkan Medical Journal**, Edirne, Turkey, v. 40, n. 1, p. 51-56, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2022.2022-2-48>.

KRÖGER, N. 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**, Washington, DC, USA, v. 114, n. 26, p. 5264-5270, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-234880>.

KRÖGER, N. et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. **Blood**, Washington, DC, USA, v. 125, n. 21, p. 3347-3350, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-608315>.

KRÖGER, N. et al. Impact of prior JAK-inhibitor therapy with ruxolitinib on

outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a study of the CMWP of EBMT. **Leukemia**, London, UK, v. 35, n. 12, p. 3551-3560, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01276-4>.

KRÖGER, N. et al. Indication and management of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in myelofibrosis: updated recommendations by the EBMT/ELN International Working Group. **Lancet Haematology**, London, UK, v. 11, n. 1, p. e62-e74, 2024. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00305-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00305-8).

KRÖGER, N. et al. JAK2-V617F-triggered preemptive and salvage adoptive immunotherapy with donor-lymphocyte infusion in patients with myelofibrosis after allogeneic stem cell transplantation. **Blood**, Washington, DC, USA, v. 113, n. 8, p. 1866-1868, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-11-190975>.

KRÖGER, N. et al. Monitoring of the JAK2-V617F mutation by highly sensitive quantitative real-time PCR after allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. **Blood**, Washington, DC, USA, v. 109, n. 3, p. 1316-1321, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-039909>.

KUNTE, S. et al. Allogeneic blood or marrow transplantation with haploidentical donor and post-transplantation cyclophosphamide in patients with myelofibrosis: a multicenter study. **Leukemia**, London, UK, v. 36, n. 3, p. 856-864, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01449-1>.

LISSE, I. et al. Bone marrow stroma in idiopathic myelofibrosis and other haematological diseases: an immunohistochemical study. **APMIS**, Copenhagen, Denmark, v. 99, n. 2, p. 171-178, 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1991.tb05135.x>.

MASAROVA, L. et al. Prognostic value of blasts in peripheral blood in myelofibrosis in the ruxolitinib era. **Cancer**, Hoboken, NJ, USA, v. 126, n. 19, p. 4322-4331, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.33094>.

MCLORNAN, D. 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. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, New York, NY, USA, v. 25, n. 11, p. 2167-2171, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.06.034>.

MCLORNAN, D. P. 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**, London, UK, v. 35, p. 2445-2459, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01294-2>.

MESA, A. et al. Epidemiology of myeloproliferative disorders in US - a real world

analysis. **Blood**, Washington, DC, USA, v. 120, p. 2834, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.2834.2834>.

NABERGOJ, M. *et al.* Outcomes following second allogeneic haematopoietic cell transplantation in patients with myelofibrosis: a retrospective study of the Chronic Malignancies Working Party of EBMT. **Bone Marrow Transplantation**, London, UK, v. 56, n. 8, p. 1944-1952, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01271-4>.

OZDEMIR, Z. N.; CIVRIZ BOZDAĞ, S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Transfusion and Apheresis Science**, Oxford, UK, v. 57, n. 2, p. 163-167, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.04.014>.

PIKMAN, Y. *et al.* MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. **PLoS Medicine**, San Francisco, CA, USA, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030270>.

POLVERELLI, N. *et al.* Impact of spleen size and splenectomy on outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: a retrospective analysis by the Chronic Malignancies Working Party on behalf of European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). **American Journal of Hematology**, Hoboken, NJ, USA, v. 96, n. 1, p. 69-79, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajh.26020>.

POLVERELLI, N. *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. **Lancet Haematology**, London, UK, v. 10, n. 1, p. e59-e70, 2023. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00330-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00330-1).

ROBIN, M. *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). **British Journal of Haematology**, Oxford, UK, v. 152, n. 3, p. 331-339, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08417.x>.

ROSTAMI, T. *et al.* Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with acute leukemia: autologous reconstitution or second transplant? **Stem Cell Research & Therapy**, London, UK, v. 15, n. 1, 111, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03726-z>.

SROUR, S. A. *et al.* Mixed myeloid chimerism and relapse of myelofibrosis after allogeneic stem cell transplantation. **Haematologica**, Pavia, Italy, v. 106, n. 7, p. 1988-1990, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.223503>.

TEFFERI, A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **Am J Hematol**, New York, USA, v. 98, n. 5, p. 801-821, 2023. doi: 10.1002/ajh.26857. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36680511.