

BMJ Best Practice

Síndrome mielodisplásica

Direto ao local de atendimento



Última atualização: Oct 11, 2024

Índice

Visão geral	3
Resumo	3
Definição	3
Teoria	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Caso clínico	8
Diagnóstico	9
Abordagem	9
História e exame físico	12
Fatores de risco	13
Investigações	15
Diagnósticos diferenciais	19
Critérios	21
Tratamento	25
Abordagem	25
Visão geral do algoritmo de tratamento	31
Algoritmo de tratamento	35
Novidades	73
Discussões com os pacientes	73
Acompanhamento	74
Monitoramento	74
Complicações	75
Prognóstico	75
Diretrizes	79
Diretrizes diagnósticas	79
Diretrizes de tratamento	80
Recursos online	81
Referências	82
Imagens	93
Aviso legal	95

Resumo

A síndrome mielodisplásica (SMD) ou neoplasia mielodisplásica é, principalmente, uma doença de idosos. Muitas vezes ela é diagnosticada incidentalmente em pacientes assintomáticos. Alguns pacientes apresentam sintomas de anemia, leucopenia e trombocitopenia.

O diagnóstico é confirmado se a avaliação do sangue e da medula óssea revelar citopenias, displasia morfológica, anormalidades citogenéticas clonais ou mutações moleculares, além de blastos (normalmente, <20%).

Os cuidados de suporte são essenciais para o tratamento e incluem: transfusões de eritrócitos com suporte de quelação de ferro (para anemia); transfusões de plaquetas (para trombocitopenia e sangramento); e terapia anti-infecciosa (por exemplo, antibióticos).

O tratamento é orientado pela avaliação de risco, tipo/características da doença, sintomas/gravidade das citopenias e níveis de eritropoetina. O tratamento inclui terapia medicamentosa (por exemplo, lenalidomida, agentes estimuladores da eritropoese, agentes hipometilantes, luspatercepte, imetelstat, terapia imunossupressora [globulina antitumoral], ivosidenibe) e transplante alogênico de células-tronco (para pacientes selecionados, por exemplo, aqueles com doença de alto risco).

Os pacientes podem ter uma evolução prolongada da doença (ou seja, com anemia, trombocitopenia, neutropenia), ou podem evoluir com rapidez para uma leucemia mieloide aguda (LMA). A maioria das mortes ocorre em decorrência de complicações da SMD (por exemplo, infecção) antes da evolução para LMA.

Definição

A SMD é um grupo heterogêneo de neoplasias hematopoiéticas clonais, caracterizado por citopenias (anemia, neutropenia e/ou trombocitopenia); displasia de medula óssea significativa; blastos no sangue periférico e/ou medula óssea (classicamente <20%); anormalidades citogenéticas/genéticas (por exemplo, deleção de 5q, mutação SF3B1, mutação TP53); e predileção para progressão para LMA.[1] [2]

A SMD pode surgir "de novo" ou ocorrer de maneira secundária a uma neoplasia hematológica antecedente, ou após a exposição à quimioterapia ou radioterapia.[3]

Epidemiologia

A SMD ocorre principalmente em idosos; a idade média ao diagnóstico é 70-75 anos.[9] [10] A SMD é mais comum nos homens do que nas mulheres (aproximadamente 2:1).[10][11][12][13]

Nos EUA, a incidência da SMD é de, aproximadamente, 4 por 100,000 indivíduos (com base em dados de 2016-2020), e aumenta para aproximadamente 40 por 100,000 indivíduos naqueles com ≥ 75 anos.[13] A incidência no Reino Unido e na Europa parece ser similar à dos EUA.[10]

Acredita-se que a incidência da SMD esteja aumentando, em parte devido a um aumento na incidência de SMD secundária (por exemplo, após exposição a quimioterapia ou radioterapia) e ao envelhecimento da população.[14] No entanto, é difícil obter dados precisos.

A SMD em adultos jovens e crianças é relativamente rara, e normalmente está associada a doenças congênitas (por exemplo, síndrome de Down, síndrome de Fanconi, síndrome de Bloom).[15] [16] [17] [18]

Nos países asiáticos, a média de idade em que os pacientes são diagnosticados é muito menor que em outros países.[16] Embora a razão para esta diferença não seja clara, a contaminação química e causas infecciosas em associação com diferenças étnicas podem contribuir.[19]

Etiologia

A SMD pode ocorrer "de novo" ou de maneira secundária a uma neoplasia hematológica antecedente, ou após a exposição a quimioterapia ou radioterapia.[3] A maioria dos casos de SMD ocorre "de novo", e a causa exata é desconhecida. No entanto, vários fatores de risco (genéticos, ambientais e história médica pregressa) foram identificados.

Anomalias cromossômicas

Anormalidades cromossômicas são encontradas em aproximadamente 50% dos pacientes com SMD 'de novo', e elas podem ocorrer em até 90% dos pacientes com SMD secundária a uma quimioterapia ou radioterapia prévias.[20] [21] As anomalias cromossômicas mais comuns incluem -5, del(5q), -7, del(7q), del(11q), del(12p), -17, del(17p) e del(20q), o que sugere um papel para os genes supressores de tumor localizados nesses cromossomos.[18] [22]

Mutações genéticas

Mutações somáticas são encontradas em 80% a 90% dos pacientes com SMD.[23] [24] [25] As mutações mais comuns incluem a DNMT3A, TET2, ASXL1, TP53 e SF3B1.[18] [23]

Doença congênita

A SMD em crianças e adultos jovens normalmente está associada com doenças congênitas.[18]

O risco de SMD é maior em indivíduos com síndrome de falência medular hereditária (por exemplo, anemia de Fanconi, anemia de Diamond-Blackfan, síndrome de Shwachman-Diamond, disceratose congênita, neutropenia congênita grave [síndrome de Kostmann]), síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21), ataxia-telangiectasia, xeroderma pigmentoso, síndrome de Bloom, defeito no gene glutatona transferase teta 1 (GSTT1) e síndrome de Li-Fraumeni.[15] [16] [18] [26] [27] [28] [29] [30]

Distúrbios hematológicos prévios

O risco de SMD é maior nos pacientes com distúrbios hematológicos prévios, inclusive anemia aplásica e hemoglobinúria paroxística noturna.[18] [31]

Exposições ambientais

O aumento do risco de SMD foi associado com exposição a tabaco e a benzeno.[32] [33] [34]

Exposição prévia a quimioterapia ou a radioterapia

Os agentes alquilantes (por exemplo, clorambucila, ciclofosfamida, melfalana), inibidores da topoisomerase (por exemplo, etoposídeo, teniposídeo), antraciclinas (por exemplo, doxorubicina, daunorrubicina) e agentes derivados da platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina) estão associados a aumento do risco de SMD secundária.[35] [36] [37]

A radioterapia está associada com um aumento do risco de SMD secundária.[37] A radioterapia combinada com quimioterapia aumenta o risco, em comparação com a radioterapia isolada.[38] [39]

O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas aumenta o risco, mas é provável que isso esteja relacionado ao uso de quimioterapia para condicionamento antes do transplante.[40]

Fisiopatologia

A SMD é um grupo heterogêneo de neoplasias hematopoiéticas clonais que surgem de uma célula-tronco hematopoiética multipotente.[41] Acredita-se que a aquisição sequencial de mutações somáticas em células-tronco hematopoiéticas desempenhe um papel importante no desenvolvimento e expansão de um clone maligno de células-tronco. O clone da célula-tronco na SMD dá origem a tipos celulares intermediários que são defeituosos e suscetíveis à apoptose, resultando em morte celular prematura na medula óssea e, por fim, citopenias.

A desregulação do sistema imunológico e os sinais inflamatórios na SMD podem resultar em hematopoiese anormal, morte celular desequilibrada e proliferação celular na medula óssea, o que pode contribuir para a patogênese da SMD.[42] [43]

Classificação

5ª edição da classificação de tumores hematolinfoides da Organização Mundial da Saúde (OMS): neoplasias mieloides e histiocíticas/dendríticas[1]

A classificação da OMS introduz o termo neoplasias mielodispláticas (SMD) para substituir as síndromes mielodisplásicas. A SMD é categorizada com base na definição de anormalidades genéticas, ou na morfologia.

SMD com anormalidades genéticas definidoras

- SMD com blastos baixos e deleção isolada de 5q (SMD-5q)
 - Blastos: <5% na medula óssea e <2% no sangue periférico
 - Citogenética: deleção de 5q isolada, ou com uma outra anormalidade que não seja monossomia 7 ou deleção de 7q.

- SMD com blastos baixos e mutação SF3B1 (SMD-SF3B1)
 - Blastos: <5% na medula óssea e <2% no sangue periférico
 - Citogenética: ausência de deleção de 5q, monossomia de 7 ou cariótipo complexo
 - Mutações: SF3B1 ($\geq 15\%$ dos sideroblastos em anel podem substituir a mutação em SF3B1).
- SMD com inativação bialélica de TP53 (SMD-biTP53)
 - Blastos: <20% na medula óssea e no sangue periférico
 - Citogenética: geralmente complexa
 - Mutações: duas ou mais mutações TP53, ou uma mutação com evidência de perda de número de cópias de TP53 ou perda neutra de cópias de heterozigossidade.

SMD, morfológicamente definida

- SMD com blastos baixos (SMD-BB)
 - Blastos: <5% na medula óssea e <2% no sangue periférico.
- SMD, hipoplásica (SMD-h)
 - Blastos: <5% na medula óssea e <2% no sangue periférico
 - Celularidade da medula óssea $\leq 25\%$ (ajustada para a idade).
- SMD com aumento de blastos (SMD-AB)
 - SMD-AB1
 - Blastos: 5% a 9% na medula óssea ou 2% a 4% no sangue periférico.
 - SMD-AB2
 - Blastos: 10% a 19% na medula óssea ou 5% a 19% no sangue periférico, ou bastonetes de Auer.
 - SMD com fibrose (SMD-f)
 - Blastos: 5% a 19% na medula óssea; ou 2% a 19% no sangue periférico.

Classificação de Consenso Internacional (ICC) de neoplasias mieloides e leucemias agudas^[2]

O ICC categoriza a SMD com base nas anormalidades citogenéticas, na displasia morfológica ou na presença de blastos em excesso. A declaração de "relacionada à terapia" é acrescentada a classificações específicas, como um qualificador diagnóstico se a SMD estiver relacionada a uma terapia.

SMD com mutação SF3B1 (SMD-SF3B1)

- Linhagens displásicas: normalmente ≥ 1
- Citopenias: ≥ 1
- Citoses: 0
- Blastos: <5% na medula óssea; <2% no sangue periférico
- Citogenética^{**}: qualquer uma, exceto del(5q) isolada, -7/del(7q), abn3q26.2 ou complexa
- Mutações: SF3B1 (frequência do alelo variante [FAV] $\geq 10\%$), sem TP53 multi-hit ou RUNX1.

SMD com del(5q) [SMD-del(5q)]

- Linhagens displásicas: normalmente ≥ 1
- Citopenias: ≥ 1

- Citoses: trombocitose permitida
- Blastos*: <5% na medula óssea; <2% no sangue periférico
- Citogenética**: del(5q), com até 1 adicional, exceto -7/del(7q)
- Mutações: qualquer uma, exceto TP53 multi-hit.

SMD, sem outra especificação (SOE) sem displasia

- Linhagens displásicas: 0
- Citopenias: ≥ 1
- Citoses: 0
- Blastos*: <5% na medula óssea; <2% no sangue periférico
- Citogenética**: -7/del(7q) ou complexa
- Mutações: qualquer uma, exceto TP53 multi-hit ou SF3B1 (FAV $\geq 10\%$).

SMD, SOE com displasia unilinhagem

- Linhagens displásicas: 1
- Citopenias: ≥ 1
- Citoses: 0
- Blastos*: <5% na medula óssea; <2% no sangue periférico
- Citogenética**: qualquer uma, exceto não atendimento aos critérios para SMD-del(5q)
- Mutações: qualquer uma, exceto TP53 multi-hit; não atendimento aos critérios para SMD-SF3B1.

SMD, SOE com displasia multilinhagem

- Linhagens displásicas: ≥ 2
- Citopenias: ≥ 1
- Citoses: 0
- Blastos*: <5% na medula óssea; <2% no sangue periférico
- Citogenética**: qualquer uma, exceto não atendimento aos critérios para SMD-del(5q)
- Mutações: qualquer uma, exceto TP53 multi-hit; não atendimento aos critérios para SMD-SF3B1.

SMD com excesso de blastos (SMD-EB)

- Linhagens displásicas: normalmente ≥ 1
- Citopenias: ≥ 1
- Citoses: 0
- Blastos: 5% a 9% na medula óssea; 2% a 9% no sangue periférico. Para pacientes pediátricos (<18 anos de idade), os limiares de blastos para SMD-EB são 5% a 19% na medula óssea e 2% a 19% no sangue periférico, e a entidade SMD/LMA não se aplica
- Citogenética**: qualquer uma
- Mutações: qualquer uma, exceto TP53 multi-hit.

SMD/LMA

- Linhagens displásicas: normalmente ≥ 1
- Citopenias: ≥ 1
- Citoses: 0
- Blastos: 10% a 19% na medula óssea ou no sangue periférico. Para pacientes pediátricos (<18 anos de idade), os limiares de blastos para SMD-EB são 5% a 19% na medula óssea e 2% a 19% no sangue periférico, e a entidade SMD/LMA não se aplica
- Citogenética**: qualquer, exceto anormalidades citogenéticas definidoras de LMA (ver Leucemia mieloide aguda)
- Mutações: qualquer uma, exceto em NPM1, bZIP CEBPA ou TP53.

*A presença de 1% de blastos no sangue periférico, confirmada em suas ocasiões separadas, também qualifica para SMD-EB.

**Rearranjo BCR::ABL1 ou qualquer rearranjo associado com neoplasias mieloides/linfoides com eosinofilia e fusões gênicas de tirosina quinase descartam o diagnóstico de SMD, mesmo no contexto de citopenia.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 70 anos de idade se apresenta com fadiga generalizada que progrediu lentamente ao longo de vários meses. No exame físico, o paciente apresenta membranas mucosas pálidas e taquicardia leve. O restante do exame não apresenta nada digno de nota.

Outras apresentações

Normalmente os pacientes estão assintomáticos à apresentação, e a SMD é diagnosticada incidentalmente após exames laboratoriais de rotina. Se houver desenvolvimento de sintomas, eles geralmente serão inespecíficos e estarão relacionados à anemia (por exemplo, fraqueza, fadiga, menor tolerância ao exercício, tontura, angina).[4] Os sintomas menos comuns são aqueles relacionados com a trombocitopenia (por exemplo, contusão fácil, sangramento) e a neutropenia (por exemplo, infecções).[5] Ocasionalmente, a SMD pode se manifestar com anormalidades autoimunes, como vasculite, doença do tecido conjuntivo e artrite inflamatória.[6] [7] [8]

Abordagem

O diagnóstico de SMD requer uma história médica e exame físico detalhados, e avaliação patológica do sangue periférico e da medula óssea.

A SMD é uma doença heterogênea com apresentações variadas. Normalmente, os pacientes estão assintomáticos à apresentação, e a suspeita de SMD é levantada após um exame de sangue que mostre citopenia (mais comumente, anemia).[47] Alguns pacientes apresentam sintomas relacionados com a citopenia (por exemplo, fadiga, infecções, hematomas).

Anamnese e exame físico

A idade mediana ao diagnóstico é de 70-75 anos de idade, mas a doença pode ocorrer em qualquer idade e deve ser considerada em pacientes mais jovens que tiverem tido exposição prévia a quimioterapia ou radioterapia, ou que tiverem uma doença congênita (por exemplo, síndrome de Fanconi, síndrome de Bloom, síndrome de Down).[9] [10][15][16][18] [26] [27] [36][37] [48] [49]

A anamnese deve incluir uma avaliação detalhada de exposições prévias a quimioterapia e/ou radioterapia; infecções ou episódios de sangramento prévios; presença de comorbidades; história familiar de doenças hematológicas; estado nutricional (deficiências nutricionais); uso de bebidas alcoólicas; e exposição a produtos químicos tóxicos.[11] [15]

Um exame físico detalhado é necessário, pois pode identificar sinais e sintomas relacionados a citopenias, como palidez, fadiga, intolerância a exercícios, infecções (geralmente bacterianas), hematomas e sangramentos (petéquias, púrpura).

Doenças autoimunes (por exemplo, vasculite, doença do tecido conjuntivo, artrite inflamatória) são relatadas em aproximadamente 25% dos pacientes com SMD.[6] [7] [8]

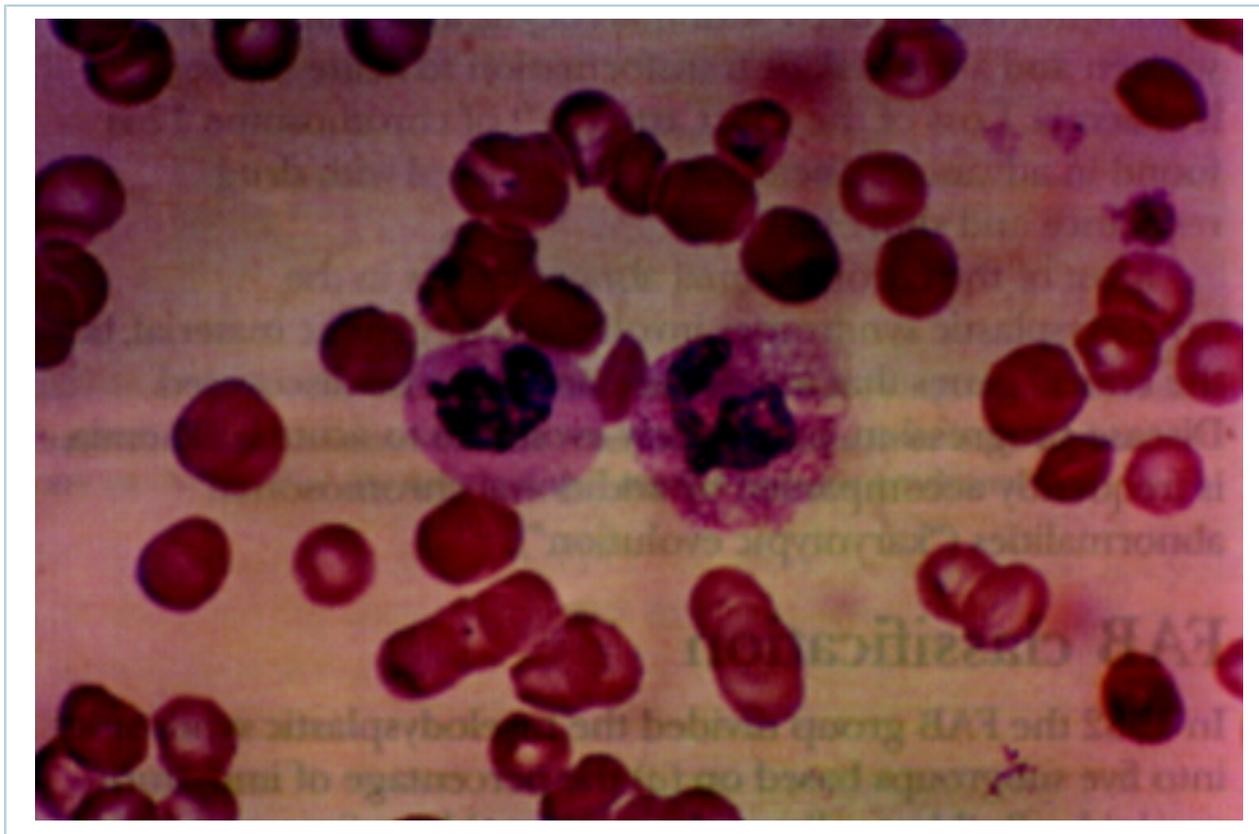
A esplenomegalia, a hepatomegalia e a linfadenopatia raramente ocorrem na SMD. Elas podem ocorrer na leucemia mielomonocítica crônica (LMC), uma neoplasia mieloide com características patológicas e moleculares que se sobrepõem à SMD.[1]

Exames iniciais

Os exames iniciais devem ser um hemograma completo com diferencial e um esfregaço de sangue periférico. O hemograma completo mostrará uma ou mais citopenias (mais comumente, anemia) que são sustentadas (por exemplo, >4 meses).[11] [15][16] O esfregaço de sangue periférico mostrará citopenias e displasia (por exemplo, granulócitos hipolobulados e hipogranulares [pseudoanomalia de Pelger-Huet]).[16]

Os exames laboratoriais adicionais incluem contagem de reticulócitos, folato eritrocitário, vitamina B12 sérica e perfil de ferro (ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro, ferritina).[11] [15][16] Devem ser realizados para descartar outras causas de citopenias. A contagem de reticulócitos normalmente está baixa na SMD.[50]

Testes para infecções virais (por exemplo, HIV, hepatite B, C e E; citomegalovírus; parvovírus) podem ser realizados se houver fatores de risco para exposições prévias.[11] [15][16] A infecção por HIV pode causar alterações displásicas na medula óssea similares àquelas observadas na SMD.[51]



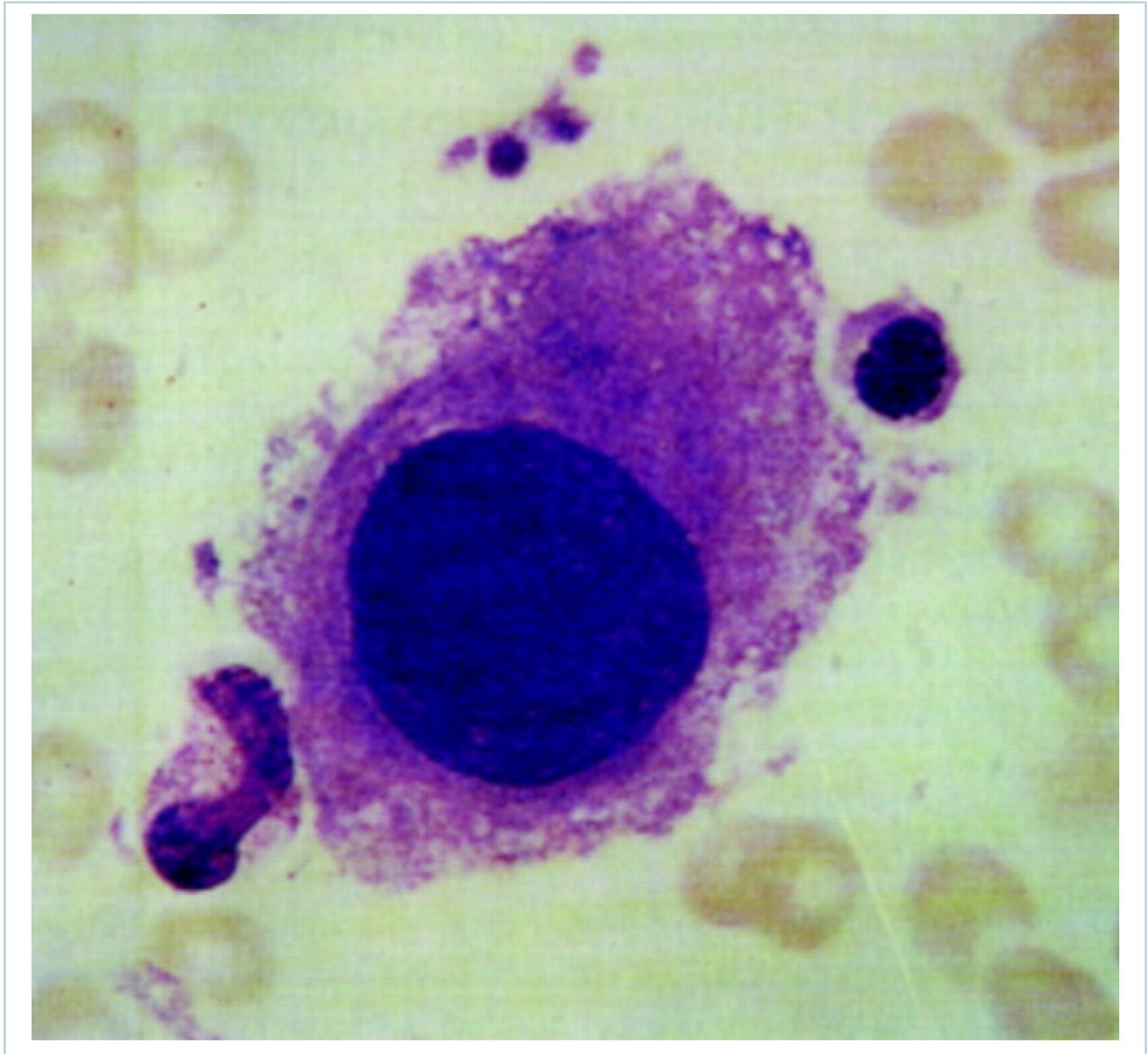
*Esfregaço que mostra neutrófilos normais (direita) e neutrófilos displásicos com citoplasma agranular e núcleo hipobulbado
Imagem usada com permissão do BMJ 1997;314:883*

Avaliação da medula óssea

A aspiração da medula óssea (com coloração para ferro) e a punção por agulha grossa (core biopsy) são necessárias para análises morfológicas, citogenéticas, mutacionais e por citometria de fluxo.[15] [47] Essas investigações confirmam o diagnóstico de SMD e orientam a estratificação de risco e o tratamento.[15] [47] [52]

O diagnóstico de SMD pode ser feito em um paciente com citopenia persistente, na presença de um dos três critérios a seguir: displasia de medula óssea significativa ($\geq 10\%$ em uma ou mais das três principais linhagens da medula óssea); blastos no sangue periférico e/ou medula óssea ($< 20\%$); ou anormalidade citogenética clonal ou mutação somática.[1] [2][11] As características biológicas são mais importantes que o valor de corte rigoroso de blastos.[15]

Os pacientes com blastos $\geq 20\%$ devem ser avaliados quanto a leucemia mieloide aguda. Consulte Leucemia mieloide aguda .



Grandes megacariócitos mononucleares na medula óssea de paciente com SMD-del(5q)

Imagem usada com permissão do BMJ 1997;314:883

Teste genético

Os testes genéticos para anormalidades citogenéticas associadas à SMD (por exemplo, -5, del(5q), -7, del(7q), del(11q), del(12p), -17, del(17p), del(20q)) e mutações somáticas (por exemplo, DNMT3A, TET2, ASXL1, TP53, SF3B1) fundamentam o diagnóstico e a estratificação de risco prognóstica.[11] [15]

A presença de certas anormalidades citogenéticas ou mutações somáticas (por exemplo, -7/del(7q), del(5q) e SF3B1) pode estabelecer um diagnóstico sem displasia.[1] [2]

Os testes genéticos podem ser realizados no sangue periférico, se a testagem da medula óssea não for possível.

Os pacientes com displasia significativa que não têm anormalidade citogenética clonal ou mutação somática devem ser submetidos a avaliações adicionais para descartar uma causa não maligna de displasia.

Exames subsequentes

Quando o diagnóstico for estabelecido, os seguintes exames adicionais podem ser úteis em determinadas situações.

- Níveis de eritropoetina sérica: podem ser medidos para orientar o tratamento com agentes estimuladores da eritropoese.[15] [16] [53] Geralmente a eritropoetina sérica está elevada na SMD, exceto na insuficiência renal concomitante, em cujo caso ela estará baixa.
- Lactato desidrogenase: tem valor prognóstico e pode ser medida para fundamentar a estratificação de risco e o tratamento.[15] [16] A lactato desidrogenase elevada está associada a desfechos desfavoráveis.[54] [55]
- Tipagem de antígeno leucocitário humano (HLA): é útil se o paciente for um candidato a transplante de células-tronco hematopoiéticas, ou se transfusões extensas de plaquetas forem necessárias ou previstas.[53]
- Citometria de fluxo: pode contribuir para o diagnóstico (ao identificar características displásicas e blastos) e para prognóstico. Pode ser usada (em conjunto com o teste para a mutação STAT3) para a avaliação de um clone de hemoglobinúria paroxística noturna concomitante, e possível leucemia linfocítica granular grande.[3] [15]

História e exame físico

Principais fatores diagnósticos

idade avançada (comuns)

- A SMD ocorre principalmente em idosos; a idade média ao diagnóstico é 70-75 anos.[9] [10]
- A SMD pode ocorrer em qualquer idade e deve ser considerada em pacientes mais jovens com exposição prévia a quimioterapia ou radioterapia, ou que têm doença congênita.

fadiga (comuns)

- Geralmente relacionada com a anemia, a qual é comum ao diagnóstico.[56]
- Os pacientes podem estar assintomáticos, com a citopenia como achado incidental durante exames de sangue de rotina.

intolerância ao exercício (comuns)

- Sintoma de anemia, que é comum ao diagnóstico.[56]
- Os pacientes podem estar assintomáticos, com a citopenia como achado incidental durante exames de sangue de rotina.

palidez (comuns)

- Associada com a anemia, a qual é comum ao diagnóstico.[56]
- Os pacientes podem estar assintomáticos, com a citopenia como achado incidental durante exames de sangue de rotina.

hematomas ou sangramentos (comuns)

- Hematomas ou sangramentos (inclusive petéquias e púrpura) devidos a trombocitopenia ocorrem em aproximadamente 20% dos pacientes.[56] Isso pode se tornar mais proeminente à medida que a doença evolui.
- Os pacientes podem estar assintomáticos, com a citopenia como achado incidental durante exames de sangue de rotina.

quimioterapia e/ou radioterapia prévias (incomuns)

- A SMD deve ser considerada em pacientes mais jovens que tiverem tido exposição prévia a quimioterapia e/ou radioterapia.[35] [36] [37] [38] [39]

doença congênita (incomuns)

- A SMD deve ser considerada em pacientes mais jovens que têm uma doença congênita, como síndrome de falência medular hereditária (por exemplo, anemia de Fanconi, anemia de Diamond-Blackfan, síndrome de Shwachman-Diamond, disceratose congênita, neutropenia congênita grave [síndrome de Kostmann]), síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21), ataxia-telangiectasia, xeroderma pigmentoso, síndrome de Bloom, defeito no gene glutatona transferase teta 1 (GSTT1) e síndrome de Li-Fraumeni.[15] [16] [18] [26][27][28] [29] [30]

infecções bacterianas (incomuns)

- Aproximadamente 40% a 50% dos pacientes com SMD apresentam neutropenia; apenas um subgrupo apresenta infecções recorrentes, geralmente bacterianas.[3] [57]

Outros fatores diagnósticos

presença de fatores de risco (incomuns)

- Os principais fatores de risco incluem: >70 anos de idade; quimioterapia prévia; radioterapia prévia; transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas prévio; e doenças congênitas.

doenças autoimunes (incomuns)

- Doenças autoimunes (por exemplo, vasculite, doença do tecido conjuntivo, artrite inflamatória) são relatadas em aproximadamente 25% dos pacientes com SMD.[6] [7] [8]

esplenomegalia (incomuns)

- Rara na SMD. Pode ocorrer na leucemia mielomonocítica crônica (LMC), uma neoplasia mieloide com características patológicas e moleculares que se sobrepõem à SMD.[1]

hepatomegalia (incomuns)

- Rara na SMD. Pode ocorrer na leucemia mielomonocítica crônica (LMC), uma neoplasia mieloide com características patológicas e moleculares que se sobrepõem à SMD.[1]

linfadenopatia (incomuns)

- Rara na SMD. Pode ocorrer na leucemia mielomonocítica crônica (LMC), uma neoplasia mieloide com características patológicas e moleculares que se sobrepõem à SMD.[1]

Fatores de risco

Fortes

idade >70 anos

- A SMD ocorre principalmente em idosos; a idade média ao diagnóstico é 70-75 anos.[9] [10]
- A SMD pode ocorrer em qualquer idade e deve ser considerada em pacientes mais jovens com exposição prévia a quimioterapia ou radioterapia, ou que têm doença congênita.

quimioterapia prévia

- Os agentes alquilantes (por exemplo, clorambucila, ciclofosfamida, melfalana), inibidores da topoisomerase (por exemplo, etoposídeo, teniposídeo), antraciclinas (por exemplo, doxorrubicina, daunorrubicina) e agentes derivados da platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina) estão associados a aumento do risco de SMD secundária.[35] [36][37]

radioterapia anterior

- A radioterapia está associada com um aumento do risco de SMD secundária.[37] A radioterapia combinada com quimioterapia aumenta o risco, em comparação com a radioterapia isolada.[38] [39]

transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas prévio

- Provavelmente relacionado com dano ao DNA em decorrência de agentes quimioterápicos (por exemplo, esquemas condicionantes) antes do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas.[40]

doenças congênitas

- A SMD em crianças e adultos jovens normalmente está associada com doenças congênitas.[18]
- O risco de SMD é maior em indivíduos com síndrome de falência medular hereditária (por exemplo, anemia de Fanconi, anemia de Diamond-Blackfan, síndrome de Shwachman-Diamond, disceratose congênita, neutropenia congênita grave [síndrome de Kostmann]), síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21), ataxia-telangiectasia, xeroderma pigmentoso, síndrome de Bloom, defeito no gene glutathione transferase teta 1 (GSTT1) e síndrome de Li-Fraumeni.[15] [16] [18] [26] [27] [28] [29] [30]

Fracos

tabagismo

- Um mutágeno conhecido.[32]

benzeno

- Dados observacionais sugerem um aumento do risco de evolução para SMD após a exposição ocupacional ao benzeno.[44] [45] Os possíveis mecanismos incluem a indução da apoptose, por alteração do microambiente da medula óssea e a indução da desregulação da resposta imune.[46]

anemia aplásica

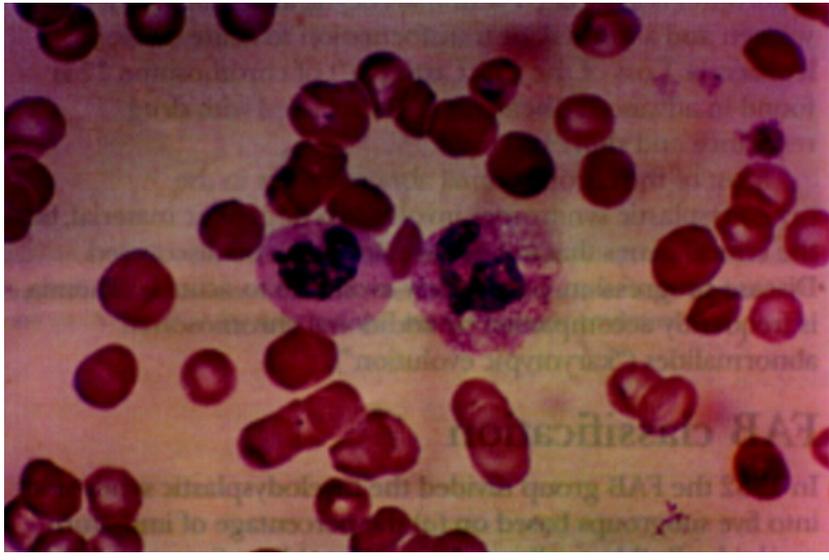
- Pode se transformar em SMD.[18] [31]

hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

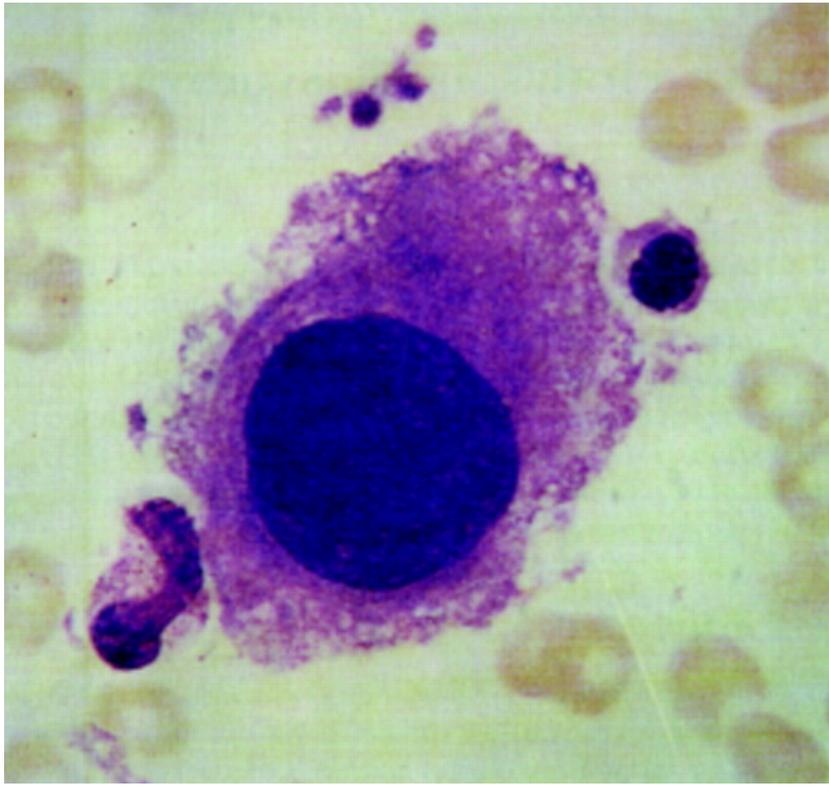
- O clone da SMD pode surgir.[18] [31]

Investigações

Primeiro exame a ser solicitado

Exame	Resultado
<p>Hemograma completo com diferencial</p> <ul style="list-style-type: none"> O hemograma completo mostrará uma ou mais citopenias (mais comumente, anemia) que são sustentadas (por exemplo, >4 meses).[11] [15][16] Aproximadamente 90% dos pacientes com SMD têm anemia.[58] [59] Aproximadamente 40% dos pacientes têm neutropenia.[3] [57] Aproximadamente 30% têm trombocitopenia.[3] [60] 	<p>uma ou mais citopenias</p>
<p>esfregaço de sangue periférico</p> <ul style="list-style-type: none"> O esfregaço de sangue periférico apresentará citopenias (mais comumente anemia) e displasia.[16] Geralmente, a anemia é normocrômica ou macrocítica. Pode mostrar granulócitos hipolobulados e hipogranulares (pseudoanomia de Pelger-Huet).[61]  <p><i>Esfregaço que mostra neutrófilos normais (direita) e neutrófilos displásicos com citoplasma agranular e núcleo hipolobulado Imagem usada com permissão do BMJ 1997;314:883</i></p>	<p>citopenias; eritrócitos macrocíticos ou normocrômicos; displasia; granulócitos hipogranulares e hipolobulados (pseudoanomia de Pelger-Huet)</p>
<p>contagem de reticulócitos</p> <ul style="list-style-type: none"> Normalmente baixa na SMD.[50] Resposta reticulocitária inadequada para o grau de anemia; se uma resposta adequada estiver presente, outros diagnósticos são mais prováveis. 	<p>inadequadamente normal ou baixa</p>
<p>folato eritrocitário</p> <ul style="list-style-type: none"> Usado para descartar a deficiência de folato como causa da anemia. 	<p>normal</p>
<p>vitamina B12 sérica</p> <ul style="list-style-type: none"> Realizado para descartar deficiência de vitamina B12 como causa da anemia. 	<p>normal</p>

Diagnóstico

Exame	Resultado
<p>perfil de ferro</p> <ul style="list-style-type: none"> Ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro e ferritina são realizados para descartar a deficiência de ferro. 	<p>normal</p>
<p>aspiração da medula óssea com coloração para ferro</p> <ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico de SMD pode ser feito em um paciente com citopenia persistente, na presença de um dos três critérios a seguir: displasia de medula óssea significativa ($\geq 10\%$ em uma ou mais das três principais linhagens da medula óssea); blastos no sangue periférico e/ou medula óssea ($< 20\%$); ou anormalidade citogenética clonal ou mutação somática.[1] [2][11] As características biológicas são mais importantes que o valor de corte rigoroso de blastos.[15] Os pacientes com blastos $\geq 20\%$ devem ser avaliados quanto a leucemia mieloide aguda. (Consulte Leucemia mieloide aguda) A coloração do ferro com azul da Prússia do aspirado da medula óssea pode mostrar sideroblastos em anel - células precursoras eritroides anormais que possuem grânulos ao redor do núcleo. Talvez seja necessário repeti-la para avaliar: a transformação em LMA; a persistência de anormalidades morfológicas (pois outras condições, como deficiência de vitamina B12 e infecções, podem causar anormalidades displásicas transitórias). <div data-bbox="225 887 1054 1682" style="text-align: center;">  </div> <p><i>Grandes megacariócitos mononucleares na medula óssea de paciente com SMD-del(5q) Imagem usada com permissão do BMJ 1997;314:883</i></p>	<p>displasia ($\geq 10\%$ em uma ou mais das três principais linhagens de medula óssea); sideroblastos em anel; blastos de medula óssea ($< 20\%$)</p>
<p>punção por agulha grossa (core biopsy) da medula óssea</p> <ul style="list-style-type: none"> Pode avaliar a arquitetura e a celularidade gerais da medula óssea e ajudar a diferenciar a SMD da doença mieloproliferativa 	<p>geralmente medula hipercelular; raramente medula hipocelular</p>

Exame	Resultado
<p>(depósitos de reticulina, fibrose). A medula óssea hipocelular pode ser observada em alguns pacientes com SMD, mas ela é rara.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talvez seja necessário repeti-la para avaliar: a transformação em LMA; a persistência de anormalidades morfológicas (pois outras condições, como deficiência de vitamina B12 e infecções, podem causar anormalidades displásicas transitórias). 	
<p>teste genético</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os testes genéticos para anormalidades citogenéticas associadas à SMD (por exemplo, -5, del(5q), -7, del(7q), del(11q), del(12p), -17, del(17p), del(20q)) e mutações somáticas (por exemplo, DNMT3A, TET2, ASXL1, TP53, SF3B1) fundamentam o diagnóstico e a estratificação de risco prognóstica.[11] [15] • A presença de certas anormalidades citogenéticas ou mutações somáticas (por exemplo, -7/del(7q), del(5q) ou SF3B1) pode estabelecer o diagnóstico sem displasia.[1] [2] • Os testes genéticos podem ser realizados no sangue periférico, se a testagem da medula óssea não for possível. • Os pacientes com displasia significativa que não têm anormalidade citogenética clonal ou mutação somática devem ser submetidos a avaliações adicionais para descartar uma causa não maligna de displasia. 	<p>Anormalidades citogenéticas associadas à SMD (por exemplo, -5, del(5q), -7, del(7q), del(11q), del(12p), -17, del(17p), del(20q)); mutações somáticas associadas à SMD (por exemplo, DNMT3A, TET2, ASXL1, TP53, SF3B1)</p>

Outros exames a serem considerados

Exame	Resultado
sorologia viral <ul style="list-style-type: none"> • Testes para infecções virais (por exemplo, HIV, hepatite B, C e E; citomegalovírus; parvovírus) podem ser realizados se houver fatores de risco para exposições prévias.[11] [15][16] • A infecção por HIV pode causar alterações displásicas na medula óssea similares àquelas observadas na SMD.[51] 	pode ser positiva para infecção viral
eritropoetina sérica <ul style="list-style-type: none"> • O nível de eritropoetina sérica pode ser medido para orientar o tratamento com agentes estimuladores da eritropoese.[15] [16] [53] • Elevada na SMD, exceto na insuficiência renal concomitante, em cujo caso estará baixa. 	elevado
lactato desidrogenase <ul style="list-style-type: none"> • A lactato desidrogenase tem valor prognóstico e pode ser medida para fundamentar a estratificação do risco e o tratamento.[15] [16] • A lactato desidrogenase elevada está associada a desfechos desfavoráveis.[54] [55] 	varia
tipagem HLA (antígeno leucocitário humano) <ul style="list-style-type: none"> • Útil para candidatos a transplante de células-tronco hematopoiéticas ou para aqueles que precisarem de transfusões extensas de plaquetas.[53] 	varia
citometria de fluxo <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser realizada em amostras da medula óssea para dar suporte a um diagnóstico de SMD (ao identificar características displásicas e blastos).[52] • Pode ser usada (em conjunto com o teste de mutação STAT3) para a avaliação de um clone de hemoglobinúria paroxística noturna concomitante, e possível leucemia linfocítica granular grande.[3] [15] 	displasia (≥10% em uma ou mais das três principais linhagens da medula óssea); blastos de medula óssea (<20%)

Diagnósticos diferenciais

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Anemia aplásica	<ul style="list-style-type: none"> • Pode haver história de medicamentos que causam anemia aplásica; caso contrário, os sintomas podem ser os mesmos. 	<ul style="list-style-type: none"> • A medula é hipocelular para a idade, e os precursores são morfológicamente normais. Não há anormalidades cromossômicas clonais.
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)	<ul style="list-style-type: none"> • História de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou atividades que aumentam o risco de contrair o HIV. 	<ul style="list-style-type: none"> • O teste de HIV é positivo. • A medula óssea pode mostrar algumas células displásicas, com precursores granulocíticos e eritroides e megacariócitos, mas isso geralmente não é um achado persistente e se alterará na repetição do aspirado ou na biópsia.
Outras infecções virais (por exemplo, parvovírus, CMV ou hepatite)	<ul style="list-style-type: none"> • Pode apresentar sintomas prodômicos virais ou outros sintomas específicos para a infecção viral individual (por exemplo, icterícia com hepatite). 	<ul style="list-style-type: none"> • Teste positivo para infecção viral. • Hipoplasia eritroide acentuada e eritroblastos gigantes ocasionais observados na medula óssea quando há infecção por parvovírus. • Inclusões intranucleares podem ser observadas na infecção por CMV.
Leucemia mieloide aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Maior probabilidade de ter: citopenia sintomática e leucocitose; complicações como síndrome da lise tumoral ou coagulopatia intravascular disseminada; hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Blastos $\geq 20\%$. Presença de anormalidades cromossômicas definidoras de LMA, independente da contagem de blastos (por exemplo, t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA; t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1; inv(16)(p13.1q22); t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11; t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A; t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214; inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2.[1]
Deficiência de vitamina B12	<ul style="list-style-type: none"> • A história pode destacar a causa subjacente (por exemplo, cirurgia bariátrica). Nos casos graves de deficiência de vitamina B12, 	<ul style="list-style-type: none"> • Apresenta-se com anemia macrocítica, a menos que haja uma deficiência de ferro associada.

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	podem estar presentes sintomas como glossite, parestesia e sintomas de degeneração combinada subaguda da medula.	<ul style="list-style-type: none"> O esfregaço de sangue periférico revela alterações megaloblásticas. Os níveis séricos de vitamina B12 são baixos.
Deficiência de folato	<ul style="list-style-type: none"> A história pode destacar a causa subjacente (por exemplo, uso de metotrexato). Deglutição dolorosa, glossite e estomatite angular podem estar presentes nos pacientes com deficiência de folato grave 	<ul style="list-style-type: none"> Apresenta-se com anemia macrocítica, a menos que haja uma deficiência de ferro associada. O esfregaço de sangue periférico revela alterações megaloblásticas. Os níveis séricos de folato são baixos.
Mielofibrose	<ul style="list-style-type: none"> A esplenomegalia está presente na maioria dos pacientes. Alguns pacientes podem apresentar hepatomegalia. 	<ul style="list-style-type: none"> A biópsia de medula óssea revela fibrose reticulínica.
Trombocitemia essencial	<ul style="list-style-type: none"> Mais comumente, se apresenta com sintomas vasomotores ou com complicações de trombose ou sangramentos. Livedo reticular (uma descoloração púrpura mosqueada na pele, geralmente nas pernas, tipicamente descrita como tendo aparência rendada ou reticulada) pode estar presente. 	<ul style="list-style-type: none"> Contagem plaquetária elevada. A medula óssea mostra proliferação da linhagem dos megacariócitos com aumento do número de megacariócitos maduros e aumentados com núcleos hiperlobulados, mas não mostra displasia. O teste genético pode identificar mutações JAK2 V617F, CALR ou MPL.
Leucemia linfocítica granular grande (LLGG)	<ul style="list-style-type: none"> Esplenomegalia e uma história de doenças autoimunes podem estar presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> A linfocitose é típica. Linfócitos granulares grandes presentes no esfregaço de sangue periférico. CD3 + clone de células T citotóxicas presentes na citometria de fluxo. A reação em cadeia da polimerase pode mostrar rearranjo gênico de receptor de célula T na LGG de células T.
Toxicidade da medula óssea secundária a azatioprina ou ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> Pode estar em tratamento para lúpus ou artrite reumatoide. 	<ul style="list-style-type: none"> Reavaliar o aspirado de medula óssea para a resolução de anormalidades após a suspensão do medicamento.

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Toxicidade da medula óssea secundária à terapia citotóxica (principalmente com medicamentos alquilantes)	<ul style="list-style-type: none"> A história inclui exposição a esses medicamentos. 	<ul style="list-style-type: none"> Reavaliar o aspirado de medula óssea para a resolução de anormalidades após a suspensão do medicamento.
Envenenamento por metal pesado (particularmente arsênico)	<ul style="list-style-type: none"> A história inclui possível exposição, geralmente ocupacional. 	<ul style="list-style-type: none"> Anemia sideroblástica sem outras anormalidades na medula e sem anormalidades em outras linhagens celulares (plaquetas e leucócitos normais), exame para metais pesados anormal.

Critérios

Avaliação de risco do Molecular International Prognostic Scoring System (IPSS-M)[62]

Uma versão refinada do IPSS e IPSS-R que combina mutações somáticas (31 genes) com parâmetros hematológicos e citogenéticos para a estratificação de risco dos pacientes com SMD. O IPSS-M classifica os pacientes com SMD nos seguintes seis grupos de risco, com base em um escore de risco derivado de fatores clínicos (porcentagem de blastos na medula óssea, contagem plaquetária, nível de hemoglobina), citogenéticos e genéticos prognósticos:

- Risco muito baixo (escore de risco: ≤ -1.5)
- Risco baixo (escore de risco: > -1.5 a -0.5)
- Risco moderadamente baixo (escore de risco: > -0.5 a 0)
- Risco moderadamente alto (escore de risco: > 0 a 0.5)
- Alto risco (escore de risco: > 0.5 a 1.5)
- Risco muito alto (escore de risco: > 1.5).

O escore de risco e os grupos de risco podem ser calculados pelo uso de uma ferramenta baseada na internet: [\[IPSS-M risk calculator\] \(https://mds-risk-model.com\)](https://mds-risk-model.com)

Avaliação de risco revisada do International Prognostic Scoring System (IPSS-R)[63]

Uma versão refinada da IPSS usando um grande número de dados de pacientes (IPSS revisado [IPSS-R], $n = 7012$, IPSS, $n = 816$) para análise. Diversos recursos clínicos foram levados em conta estatisticamente para gerar indicadores prognósticos.

Blastos na medula óssea

- $\leq 2\%$ = 0 ponto
- $> 2\%$ a 5% = 1 ponto
- 5% a 10% = 2 pontos

- >10% = 3 pontos.

Cariótipo (teste citogenético)

- Risco muito baixo: -Y, del(11q) = 0 pontos
- Baixo risco: normal, del(5q), del(12p), del(20q), duplo incluindo del(5q) = 1 ponto
- Médio risco: del(7q), +8, +19, i(17q), quaisquer outros clones independentes únicos ou duplos = 2 pontos
- Baixo risco: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), duplo incluindo -7/del(7q), ou complexo com 3 anormalidades = 3 pontos
- Risco muito baixo: complexo >3 anormalidades = 4 pontos.

Hemoglobina (g/dL)

- ≥ 10 = 0 ponto
- 8 a <10 = 1 ponto
- <8 = 1.5 ponto.

Plaquetas ($\times 10^9/L$)

- ≥ 100 = 0 ponto
- 50 a <100 = 0.5 ponto
- <50 = 1 ponto.

Contagem absoluta de neutrófilos ($\times 10^9/L$)

- ≥ 0.8 = 0 ponto
- <0.8 = 0.5 ponto.

Pontuação da soma total:

<1.5 ponto = risco muito baixo

>1.5 a 3.0 pontos = baixo risco

>3.0 a 4.5 pontos = risco intermediário

>4.5 a 6.0 pontos = alto risco

>6 pontos = risco muito alto.

Uma ferramenta de cálculo de IPSS-R baseada na internet está disponível. [MDS Foundation: Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes risk assessment calculator] (<https://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator>)

The World Health Organization Prognostic Scoring System (WPSS)[64]

Diferentemente do escore de prognóstico que prevê desfechos baseados em achados e diagnósticos, o WPSS oferece informações de prognóstico para pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD) a qualquer momento durante o ciclo da doença.

Categoria da Organização Mundial da Saúde (OMS)

- Anemia refratária; anemia refratária com sideroblastos em anel; síndrome mielodisplásica (SMD) com del(5q) isolado e blastos na medula <5% = 0 pontos

- Citopenia refratária com displasia multilinear; citopenia refratária com displasia multilinear e sideroblastos em anel = 1 ponto
- Anemia refratária com excesso de blastos-1 = 2 pontos
- Anemia refratária com excesso de blastos-2 = 3 pontos.

A classificação da OMS para SMD foi revisada em 2016.[65] Na classificação revisada, os termos "anemia refratária" e "citopenia refratária" foram substituídos pelo termo "SMD".

Cariótipo (teste citogenético)

- Baixo risco: normal, -Y, del(5q), del(20q) = 0 pontos
- Médio risco: não classificado como um risco alto ou baixo (outras anormalidades) = 1 ponto
- Baixo risco: complexo (≥ 3 anormalidades), anomalias no cromossomo 7 = 2 pontos.

Necessidade de transfusão de eritrócitos

- Nenhum = 0 ponto
- Regular = 1 ponto (dependência de transfusão definida como tendo no mínimo uma transfusão de eritrócitos a cada 8 semanas ao longo de um período de 4 meses).

Pontuação da soma total:

0 ponto = risco muito baixo

1 ponto = baixo risco

2 pontos = risco intermediário

3-4 pontos = alto risco

5-6 pontos = risco muito alto.

Avaliação de risco do International Prognostic Scoring System (IPSS)[66]

Os escores de três domínios (blastos na medula óssea, cariótipo e citopenias no sangue periférico) são somados para proporcionar um escore geral e atribuir uma categoria de risco; a idade (≤ 60 anos) também é importante.

Blastos na medula óssea

- $<5\%$ = 0 ponto
- 5% a 10% = 0.5 ponto
- NA = 1 ponto
- 11% a 20% = 1.5 ponto
- 21% a 30% = 2 pontos.

Cariótipo (teste citogenético)

- Baixo risco: normal, Y isolado, del(5q) isolado ou del(20q) isolado = 0 pontos
- Médio risco: todos os cariótipos não definidos como bons ou ruins = 0.5 pontos
- Alto risco: cromossomo 7 anormal ou um cariótipo complexo anormal (3 ou mais anomalias) = 1 ponto.

Citopenias no sangue periférico

- 0 ou 1 = 0 ponto
- 2 ou 3 = 0.5 ponto.

Pontuação da soma total:

0 ponto = baixo risco

0.5 a 1.0 ponto = risco intermediário-1 (INT-1)

1.5 a 2.0 pontos = risco INT-2

≥2.5 pontos = alto risco.

Abordagem

O tratamento para SMD é orientado pela avaliação de risco, tipo/características da doença (por exemplo, anormalidades citogenéticas, sideroblastos em anel), sintomas/gravidade das citopenias e níveis de eritropoetina (em pacientes com anemia).[12] [15] Outras considerações importantes sobre o tratamento incluem idade do paciente, capacidade funcional, comorbidades e preferências/objetivos do paciente.

A avaliação de risco informa o tratamento. O International Prognostic Scoring System (IPSS-R) revisado é usado para determinar se os pacientes têm doença de baixo risco ou de alto risco. Consulte Critérios.

Todos os pacientes devem ser incentivados a se inscrever em um ensaio clínico (se disponível e se forem elegíveis), especialmente aqueles com doença de alto risco e aqueles sem resposta clínica ao tratamento.[12] [15]

Cuidados de suporte

Os cuidados de suporte são essenciais para o tratamento da SMD. Todos os pacientes sintomáticos (de baixo ou alto risco) devem receber cuidados de suporte, conforme apropriado, que incluem: transfusões de eritrócitos com suporte de quelação de ferro (para anemia); transfusões de plaquetas (para trombocitopenia e sangramento); e terapia anti-infecciosa (por exemplo, antibióticos).[12] [15]

Transfusões

A transfusão de eritrócitos (com suporte de terapia quelante de ferro, se necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões de eritrócitos devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

Transfusões de plaquetas são recomendadas para sangramento trombocitopênico.[15] Transfusões de plaquetas não devem ser usadas rotineiramente em pacientes com trombocitopenia na ausência de sangramento, a menos que a contagem plaquetária seja <10,000/microlitro.[15] Evitar transfusões de plaquetas desnecessárias pode melhorar a qualidade de vida e reduzir o risco de resposta abaixo do ideal repetida à transfusão (refratariedade plaquetária).

Todos os hemoderivados de transfusão devem ser irradiados antes de serem usados em pacientes que são potenciais candidatos ao transplante alogênico de células-tronco (TACT).[15]

Terapia anti-infecção

Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

Pacientes submetidos a TCT alogênico devem receber profilaxia antibiótica juntamente com esquemas imunossupressores pós-transplante, usados para controlar a doença do enxerto contra o hospedeiro.[15]

Transplante alogênico de células-tronco (TCT)

O TCT alogênico é a única terapia potencialmente curativa para a SMD.[68]

O TCT alogênico é recomendado para pacientes com doença de alto risco, se elegíveis.[15] Pode ser considerado para pacientes selecionados com doença de baixo risco (por exemplo, risco intermediário de acordo com IPSS-R com citopenias graves; consulte Critérios).

Os pacientes devem ser avaliados em relação à possibilidade de um TACT e encaminhados para a avaliação para transplante o quanto antes possível após o diagnóstico.[12] [15] [68] Muitos pacientes não são elegíveis para o TCT alogênico devido à idade avançada, falta de um doador compatível (embora isso esteja se tornando menos comum com o uso do transplante haploidêntico), baixa capacidade funcional ou comorbidades.

Um doador irmão compatível, um doador não aparentado, um doador haploidêntico ou um doador de sangue de cordão umbilical pode ser usado para o TCT alogênico.[68] Esquemas padrão ou esquemas de condicionamento de intensidade reduzida podem ser considerados.[68]

Doença de baixo risco: assintomática

Doenças de baixo risco (por exemplo, risco muito baixo, baixo ou intermediário de acordo com o IPSS-R) estão associadas a um risco relativamente baixo de progressão para leucemia mieloide aguda (LMA) ou morte.

O tratamento para doenças de baixo risco concentra-se em melhorar a qualidade de vida, reduzindo os sintomas, diminuindo a necessidade de transfusão e prevenindo complicações associadas às citopenias.

Os pacientes com doença de baixo risco que estiverem assintomáticos podem ser monitorados sem tratamento até que ocorram, ou provavelmente ocorram, sintomas, complicações com citopenias ou progressão da doença.[16]

Doença de menor risco: anemia sintomática

Para o tratamento de anemia sintomática em pacientes de baixo risco, a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda estratificar os pacientes com base nos níveis de eritropoetina e no seguinte tipo/características da doença:[15]

- SMD-5q, ou seja, SMD com del(5q), com ou sem outra anormalidade citogenética, exceto aquelas envolvendo o cromossomo 7
- SMD-SF3B1, ou seja, MDS sem del(5q), com ou sem outras anormalidades citogenéticas, com sideroblastos em anel $\geq 15\%$ (ou $\geq 5\%$ com uma mutação SF3B1)
- SMD sem del(5q), com ou sem outras anormalidades citogenéticas, com sideroblastos em anel $< 15\%$ (ou $< 5\%$ com uma mutação SF3B1). Consulte Classificação.

SMD-5q com níveis de eritropoetina ≤ 500 UI/L

- Lenalidomida (preferencial) ou um agente estimulador da eritropoese (AEE; por exemplo, alfaeritropoetina, alfaeritropoetina) é recomendado para o tratamento inicial da anemia sintomática em pacientes de baixo risco com SMD-5q e níveis de eritropoetina ≤ 500 UI/L.[15] Os pacientes que não apresentam resposta (ou seja, sem melhora na hemoglobina ou sem redução na necessidade de transfusão de eritrócitos) a um AEE prescrito como primeira linha podem ser considerados para a terapia com lenalidomida, se a contagem absoluta de neutrófilos for > 500 /microlitro e a contagem plaquetária for $> 50,000$ /microlitro.[15]
- Se não houver resposta ao tratamento inicial com lenalidomida ou um AEE, recomenda-se um ensaio clínico ou tratamento com um agente hipometilante (azacitidina [preferencial]; decitabina; ou decitabina/cedazuridina).[15]

- Caso não haja resposta ao (ou caso haja intolerância ao) tratamento com agente hipometilante, os pacientes podem ser tratados com ivosidenibe, caso tenham mutações em IDH1, ou ser considerados para um ensaio clínico ou TCT alogênico, caso não tenham mutações em IDH1.[15]

SMD-5q com níveis de eritropoetina >500 UI/L

- A lenalidomida é recomendada para o tratamento inicial da anemia sintomática em pacientes de baixo risco com SMD-5q e níveis de eritropoetina >500 UI/L.[15] Os pacientes com níveis de eritropoetina >500 UI/L provavelmente não se beneficiarão do tratamento com AEEs.[69]
- Se não houver resposta ao tratamento inicial, recomenda-se um ensaio clínico ou tratamento com um agente hipometilante.[15]
- Caso não haja resposta ao (ou caso haja intolerância ao) tratamento com agente hipometilante, esses pacientes podem ser tratados com ivosidenibe, caso tenham mutações em IDH1, ou ser considerados para um ensaio clínico ou TCT alogênico, caso não tenham mutações em IDH1.[15]

SMD-SF3B1 com níveis de eritropoetina ≤500 UI/L

- O luspatercepte é recomendado para tratamento inicial de anemia sintomática em pacientes de baixo risco com SMD-SF3B1 e níveis de eritropoetina ≤500 UI/L.[15] [70]
- Se não houver resposta ao tratamento inicial, recomenda-se imetelstat ou um AEE.[15] O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF; por exemplo, filgrastim) pode ser combinado com um AEE para tratar anemia. As evidências sugerem que G-CSF pode melhorar a taxa de resposta eritroide dos AEEs.[71] Um modelo de decisão validado foi desenvolvido para prever respostas eritroides a AEEs associados ao G-CSF com base no nível de eritropoetina e no número de transfusões de eritrócitos prévias.[72]
- Se não houver resposta ao tratamento com imetelstat ou AEEs (com ou sem G-CSF), os pacientes podem ser considerados para um ensaio clínico (se disponível e se forem elegíveis) ou tratamento com um agente hipometilante.[15]
- Pacientes que não respondem (ou são intolerantes) ao tratamento com agentes hipometilantes podem ser tratados com ivosidenibe, se tiverem mutações em IDH1, ou considerados para um ensaio clínico ou TCT alogênico, se não tiverem mutações em IDH1.[15] Os pacientes que não apresentam resposta ao ivosidenibe podem ser considerados para um ensaio clínico ou TCT alogênico.[15]

SMD-SF3B1 com níveis de eritropoetina >500 UI/L

- Luspatercepte ou imetelstat é recomendado para tratamento inicial de anemia sintomática em pacientes de baixo risco com SMD-SF3B1 e níveis de eritropoetina >500 UI/L.[15] [70]
- Lenalidomida pode ser considerada se não houver resposta ao tratamento inicial com luspatercepte ou imetelstat.[15]
- Se não houver resposta ao tratamento com lenalidomida, os pacientes devem ser considerados para um ensaio clínico ou tratamento com agente hipometilante.[15]
- Pacientes que não respondem (ou são intolerantes) ao tratamento com agentes hipometilantes podem ser tratados com ivosidenibe, se tiverem mutações em IDH1, ou considerados para um ensaio clínico ou TCT alogênico, se não tiverem mutações em IDH1.[15] Os pacientes que não apresentam resposta a ivosidenibe podem ser considerados para um ensaio clínico ou TCT alogênico.[15]

SMD sem del(5q) com sideroblastos em anel <15% com níveis de eritropoetina ≤500 UI/L

- Um AEE isolado ou luspatercepte é recomendado para o tratamento inicial da anemia sintomática em pacientes de risco mais baixo, sem del(5q) e sideroblastos em anel <15% (ou <5% com uma

mutação SF3B1) e níveis de eritropoetina ≤ 500 UI/L.[15] [73] Pacientes que não apresentam resposta (ou seja, sem melhora na hemoglobina ou sem redução na necessidade de transfusão de eritrócitos) a um AEE prescrito como primeira linha podem ser considerados para a terapia com luspatercept.[15]

- G-CSF ou lenalidomida podem ser combinados com um AEE se não houver resposta ao tratamento inicial com um AEE isolado ou luspatercept.[15] [71] [72] Imetelstat ou lenalidomida isolada também pode ser considerada se não houver resposta ao tratamento inicial nesses pacientes.
- Pacientes que não apresentam resposta ao tratamento com um AEE (com ou sem G-CSF ou lenalidomida) ou imetelstat podem ser considerados para um ensaio clínico ou tratamento com um agente hipometilante.[15]
- Caso não haja resposta ao (ou caso haja intolerância ao) tratamento com agente hipometilante, os pacientes podem ser tratados com ivosidenibe, caso tenham mutações em IDH1, ou ser considerados para um ensaio clínico ou TCT alogênico, caso não tenham mutações em IDH1.[15] Os pacientes que não apresentam resposta a ivosidenibe podem ser considerados para um ensaio clínico ou TCT alogênico.[15]

SMD sem del(5q) com sideroblastos em anel $< 15\%$ com níveis de eritropoetina > 500 UI/L

- Os pacientes com SMD sem del(5q) e sideroblastos em anel $< 15\%$ (ou $< 5\%$ com uma mutação SF3B1) e níveis de eritropoetina > 500 UI/L devem ser avaliados em relação à adequação para terapia imunossupressora (TI). Os pacientes com maior probabilidade de apresentar resposta à TI (por exemplo, aqueles com medula óssea hipocelular) podem ser tratados com TI que compreende globulina antitimocítica (GAT) com ou sem ciclosporina.[15] [74] Eltrombopague pode ser combinado com TI. Um corticosteroide deve ser administrado em conjunto com a GAT para prevenir a doença do soro.
- A TI pode ser eficaz em pacientes ≤ 60 anos de idade, com $\leq 5\%$ blastos na medula óssea, ou naqueles que apresentam as seguintes características: positividade para HLA-DR15; clone de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN); ou clone de células T com mutação em STAT-3. No entanto, as evidências são mistas.[74] [75] [76] [77] [78]
- Pacientes que provavelmente não responderão à TI, ou que não apresentam resposta ao tratamento inicial com TI, podem ser considerados para um ensaio clínico, ou tratamento com agente hipometilante ou imetelstat.[15] [74] Lenalidomida também pode ser considerada se a contagem absoluta de neutrófilos for > 500 /microlitro e a contagem plaquetária for $> 50,000$ /microlitro.[15]
- Caso não haja resposta ao (ou caso haja intolerância ao) tratamento com agente hipometilante, imetelstat ou lenalidomida, os pacientes podem ser tratados com ivosidenibe caso tenham mutações em IDH1, ou considerados para um ensaio clínico ou TCT alogênico caso não tenham mutações em IDH1.[15]

Doença de baixo risco: trombocitopenia ou neutropenia clinicamente relevante (sem anemia sintomática)

Um ensaio clínico ou um agente hipometilante é recomendado para o tratamento inicial de pacientes com doença de baixo risco que apresentam trombocitopenia ou neutropenia clinicamente relevante (sem anemia sintomática).[15]

Os pacientes com maior probabilidade de apresentar resposta à TI (por exemplo, aqueles com medula óssea hipocelular) podem ser considerados para o tratamento inicial com GAT associada a ciclosporina

(com ou sem eltrombopague).[15] [74] Eltrombopague isolado pode ser considerado para o tratamento de trombocitopenia grave ou que causa risco de vida em pacientes de baixo risco.[15]

Um agente hipometilante (caso não tenha sido usado previamente) ou ivosidenibe (caso os pacientes tenham mutações em IDH1) pode ser considerado se houver evolução da doença ou ausência de resposta ao tratamento inicial para trombocitopenia ou neutropenia clinicamente relevante em pacientes de baixo risco.[15] Romiplostim pode ser considerado para o tratamento de trombocitopenia grave ou refratária.[15] [79] Os pacientes que não apresentam mutações em IDH1 devem ser considerados para um ensaio clínico ou TCT alogênico.[15]

Doença de alto risco

Os pacientes com doença de alto risco (por exemplo, risco intermediário, alto ou muito alto, de acordo com o IPSS-R) apresentam prognóstico desfavorável (risco relativamente elevado de evolução para LMA ou morte).[12] [15]

O tratamento da doença de alto risco se concentra em protelar a evolução e prolongar a sobrevida, reduzindo os sintomas e complicações e melhorando a qualidade de vida.

Os pacientes de alto risco devem ser encaminhados imediatamente para uma avaliação para TCT alogênico.[12] [80] [81] Os pacientes devem ser incentivados a se inscreverem em um ensaio clínico (se disponível e elegíveis), principalmente se apresentarem marcadores de prognóstico desfavorável (por exemplo, mutações em TP53).

Doença de alto risco: candidato a transplante

Os pacientes de alto risco podem ser submetidos imediatamente ao TCT alogênico, se adequado (por exemplo, com base na idade, capacidade funcional, comorbidades, preferências do paciente e disponibilidade de doador).[12] [15]

A citorredução pré-transplante usando quimioterapia ou agente hipometilante é recomendada para reduzir blastos na medula óssea para <5% dos pacientes com alta carga tumoral.[12] [15] [53]

Ivosidenibe pode ser usado para a citorredução se não houver resposta à quimioterapia ou ao agente hipometilante, e o paciente apresentar mutações em IDH1.[15] A citorredução pode reduzir o risco de recidiva pós-transplante. No entanto, isso ainda não foi confirmado por ensaios clínicos prospectivos.

Doença de alto risco: não candidato a transplante

Pacientes de alto risco que não podem ser submetidos a TCT alogênico podem ser considerados para um ensaio clínico ou tratamento inicial com agente hipometilante.[12] [15] [82] A azacitidina melhora a sobrevida global em pacientes de alto risco, em comparação com cuidados de suporte e quimioterapia.[83] Um benefício de sobrevida com a decitabina não foi comprovado em ensaios clínicos de fase 3, mas um estudo de registro realizado nos EUA sugeriu sobrevida similar à azacitidina.[84]

A decitabina/cedazuridina oral pode ser usada em vez da decitabina intravenosa, com base na preferência do paciente e na conveniência. Em pacientes com doença de alto risco, o tratamento com agente hipometilante deve continuar até que o paciente deixe de apresentar resposta ou o tratamento se torne intolerável.

Os pacientes que não apresentam resposta ao tratamento inicial com um agente hipometilante podem ser tratados com ivosidenibe se tiverem mutações em IDH1, ou considerados para um ensaio clínico se não tiverem mutações em IDH1.[15]

Visão geral do algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Aguda		(Resumo)
doença de baixo risco: assintomático		
	1a.	observação
doença de baixo risco: SMD-5q (del(5q) ± uma outra anormalidade citogenética, exceto aquelas que envolvem o cromossomo 7) com anemia sintomática		
<ul style="list-style-type: none"> ■ com níveis de eritropoetina ≤500 UI/L 	1a.	lenalidomida ou agente estimulador da eritropoese (AEE)
		associado a cuidados de suporte
	2a.	ensaio clínico ou agente hipometilante
		associado a cuidados de suporte
	3a.	ivosidenibe ou ensaio clínico ou transplante de células-tronco (TCT) alogênico
		associado a cuidados de suporte
<ul style="list-style-type: none"> ■ com níveis de eritropoetina >500 UI/L 	1a.	lenalidomida
		associado a cuidados de suporte
	2a.	ensaio clínico ou agente hipometilante
		associado a cuidados de suporte
	3a.	ivosidenibe ou ensaio clínico ou transplante de células-tronco (TCT) alogênico
		associado a cuidados de suporte
doença de baixo risco: SMD-SF3B1 (sem del(5q) ± outras anormalidades citogenéticas com sideroblastos em anel ≥15% [ou ≥5% com mutação SF3B1]) com anemia sintomática		
<ul style="list-style-type: none"> ■ com níveis de eritropoetina ≤500 UI/L 	1a.	luspatercept
		associado a cuidados de suporte

Aguda

(Resumo)

■ com níveis de eritropoetina >500 UI/L

2a. imetelstat; ou agente estimulador da eritropoese (AEE) ± fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF)

associado a cuidados de suporte

3a. ensaio clínico ou agente hipometilante

associado a cuidados de suporte

4a. ivosidenibe ou ensaio clínico ou transplante de células-tronco (TCT) alogênico

associado a cuidados de suporte

1a. luspatercept ou imetelstat

associado a cuidados de suporte

2a. lenalidomida

associado a cuidados de suporte

3a. ensaio clínico ou agente hipometilante

associado a cuidados de suporte

4a. ivosidenibe ou ensaio clínico ou transplante de células-tronco (TCT) alogênico

associado a cuidados de suporte

doença de baixo risco: sem del(5q) com sideroblastos em anel <15% (ou <5% com mutação SF3B1) com anemia sintomática

■ com níveis de eritropoetina ≤500 UI/L

1a. agente estimulador da eritropoese (AEE) isolado ou luspatercept

associado a cuidados de suporte

2a. agente estimulador da eritropoese (AEE) ± fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) ou lenalidomida; ou imetelstat; ou lenalidomida isolada

associado a cuidados de suporte

3a. ensaio clínico ou agente hipometilante

associado a cuidados de suporte

4a. ivosidenibe ou ensaio clínico ou transplante de células-tronco (TCT) alogênico

Aguda	(Resumo)
<ul style="list-style-type: none"> ■ com níveis de eritropoetina >500 UI/L e probabilidade de apresentar resposta à terapia imunossupressora 	<p>associado a cuidados de suporte</p> <p>1a. globulina antitimocítica (GAT) ± ciclosporina ± eltrombopague</p>
	<p>associado a cuidados de suporte</p> <p>2a. ensaio clínico ou agente hipometilante ou imetelstat ou lenalidomida</p>
	<p>associado a cuidados de suporte</p> <p>3a. ivosidenibe ou ensaio clínico ou transplante de células-tronco (TCT) alogênico</p>
	<p>associado a cuidados de suporte</p> <p>1a. ensaio clínico ou agente hipometilante ou imetelstat ou lenalidomida</p>
	<p>associado a cuidados de suporte</p> <p>2a. ivosidenibe ou ensaio clínico ou transplante de células-tronco (TCT) alogênico</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ com níveis de eritropoetina >500 UI/L e improbabilidade de apresentar resposta à terapia imunossupressora 	<p>associado a cuidados de suporte</p>
	<p>associado a cuidados de suporte</p>
	<p>associado a cuidados de suporte</p>
<p>doença de baixo risco: com trombocitopenia ou neutropenia clinicamente relevante (sem anemia sintomática)</p>	
	<p>1a. ensaio clínico; ou agente hipometilante; ou globulina antitimocítica (GAT) + ciclosporina ± eltrombopague; ou eltrombopague isolado</p> <p>associado a cuidados de suporte</p> <p>2a. agente hipometilante ou ivosidenibe ou romiplostim ou ensaio clínico ou transplante de células-tronco (TCT) alogênico</p> <p>associado a cuidados de suporte</p>
<p>doença de alto risco: candidato a transplante</p>	

Aguda	(Resumo)
	1a. transplante alogênico de células-tronco (TCT) associado a cuidados de suporte
doença de alto risco: não candidato a transplante	
	1a. ensaio clínico ou agente hipometilante associado a cuidados de suporte
	2a. ivosidenibe ou ensaio clínico associado a cuidados de suporte

Algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Aguda

doença de baixo risco: assintomático

1a. observação

» O tratamento baseia-se na avaliação de risco (por exemplo, usando o International Prognostic Scoring System revisado [IPSS-R]), tipo/características da doença (por exemplo, anormalidades citogenéticas, sideroblastos em anel), sintomas e níveis de eritropoetina (em pacientes com anemia).[12] [15]

» Pacientes com doença de baixo risco (por exemplo, risco muito baixo, baixo ou intermediário, de acordo com o IPSS-R) têm um risco relativamente baixo de evolução para leucemia mieloide aguda (LMA) e morte.

» O tratamento para doenças de baixo risco concentra-se em melhorar a qualidade de vida, reduzindo os sintomas, diminuindo a necessidade de transfusão e prevenindo complicações associadas às citopenias.

» Os pacientes com doença de baixo risco que estiverem assintomáticos podem ser monitorados sem tratamento até que ocorram, ou provavelmente ocorram, sintomas, complicações com citopenias ou progressão da doença.[16]

doença de baixo risco: SMD-5q (del(5q) ± uma outra anormalidade citogenética, exceto aquelas que envolvem o cromossomo 7) com anemia sintomática

- com níveis de eritropoetina ≤500 UI/L

1a. lenalidomida ou agente estimulador da eritropoese (AEE)

Opções primárias

» lenalidomida

ou

» alfaepoetina

ou

Aguda

» alfadarbepoetina

» O tratamento baseia-se na avaliação de risco (por exemplo, usando o International Prognostic Scoring System revisado [IPSS-R]), tipo/características da doença (por exemplo, anormalidades citogenéticas, sideroblastos em anel), sintomas e níveis de eritropoetina (em pacientes com anemia).[12] [15]

» Pacientes com doença de baixo risco (por exemplo, risco muito baixo, baixo ou intermediário, de acordo com o IPSS-R) têm um risco relativamente baixo de evolução para leucemia mieloide aguda (LMA) e morte.

» O tratamento para doenças de baixo risco concentra-se em melhorar a qualidade de vida, reduzindo os sintomas, diminuindo a necessidade de transfusão e prevenindo complicações associadas às citopenias.

» Lenalidomida (preferível) ou AEE (por exemplo, alfaepoetina, alfadarbepoetina) é recomendado para o tratamento inicial da anemia sintomática em pacientes de baixo risco com SMD-5q (ou seja, SMD com del(5q), com ou sem uma outra anormalidade citogenética, exceto aquelas que envolvem o cromossomo 7) e níveis de eritropoetina ≤ 500 UI/L.[15]

» Pacientes que não apresentam resposta (ou seja, sem melhora na hemoglobina ou sem redução na necessidade de transfusão de eritrócitos) a um AEE prescrito como primeira linha podem ser considerados para a terapia com lenalidomida, se a contagem absoluta de neutrófilos for >500 /microlitro e a contagem plaquetária for $>50,000$ /microlitro.[15]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

Aguda

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

2a. ensaio clínico ou agente hipometilante

Opções primárias

» azacitidina

ou

» decitabina

ou

» decitabina/cedazuridina

» Um ensaio clínico ou tratamento com agente hipometilante (azacitidina [preferível]; decitabina; ou decitabina/cedazuridina) é recomendado se não houver resposta ao tratamento inicial com lenalidomida ou um AEE (ou seja, sem melhora na hemoglobina ou sem redução da necessidade de transfusão de eritrócitos) em pacientes com SMD-5q que apresentam anemia sintomática e níveis de eritropoetina ≤ 500 UI/L.[15]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque

Aguda

pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

3a. ivosidenibe ou ensaio clínico ou transplante de células-tronco (TCT) alogênico

Opções primárias

» Ivosidenibe

» Os pacientes com SMD-5q e anemia sintomática e níveis de eritropoetina ≤ 500 UI/L que não apresentam resposta (ou são intolerantes) ao tratamento com agente hipometilante podem ser tratados com ivosidenibe se tiverem mutações em IDH1.[15]

» Os pacientes que não apresentam mutações em IDH1 devem ser considerados para um ensaio clínico (se disponível e elegíveis) ou TCT alogênico (para pacientes selecionados).[15]

» O TCT alogênico é a única terapia potencialmente curativa para a SMD.[68]

» Os pacientes devem ser avaliados em relação à possibilidade de um TACT e encaminhados para a avaliação para transplante o quanto antes possível após o diagnóstico.[12] [15] [68]

» Um doador irmão compatível, um doador não aparentado, um doador haploidêmico ou um doador de sangue de cordão umbilical pode ser usado para o TCT alogênico.[68] Esquemas padrão ou esquemas de condicionamento de intensidade reduzida podem ser considerados.[68]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

Aguda

■ com níveis de eritropoetina >500 UI/L

1a.

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Todos os hemoderivados de transfusão devem ser irradiados antes de serem usados em pacientes que são potenciais candidatos ao TCT alogênico.[15]

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

» Pacientes submetidos a TCT alogênico devem receber profilaxia antibiótica juntamente com esquemas imunossupressores pós-transplante, usados para controlar a doença do enxerto contra o hospedeiro.[15]

lenalidomida

Opções primárias

» lenalidomida

» O tratamento baseia-se na avaliação de risco (por exemplo, usando o International Prognostic Scoring System revisado [IPSS-R]), tipo/características da doença (por exemplo, anormalidades citogenéticas, sideroblastos em anel), sintomas e níveis de eritropoetina (em pacientes com anemia).[12] [15]

» Pacientes com doença de baixo risco (por exemplo, risco muito baixo, baixo ou intermediário, de acordo com o IPSS-R) têm um risco relativamente baixo de evolução para leucemia mieloide aguda (LMA) e morte.

» O tratamento para doenças de baixo risco concentra-se em melhorar a qualidade de vida, reduzindo os sintomas, diminuindo a necessidade de transfusão e prevenindo complicações associadas às citopenias.

» Lenalidomida é recomendada para o tratamento inicial da anemia sintomática em pacientes de baixo risco com SMD-5q (ou seja, SMD com del(5q), com ou sem uma outra anormalidade citogenética, exceto aquelas que envolvem o cromossomo 7) e níveis de eritropoetina >500 UI/L.[15]

Aguda

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

2a. ensaio clínico ou agente hipometilante

Opções primárias

» azacitidina

ou

» decitabina

ou

» decitabina/cedazuridina

» Um ensaio clínico ou tratamento com agente hipometilante (azacitidina [preferível]; decitabina; ou decitabina/cedazuridina) é recomendado se não houver resposta ao tratamento inicial com lenalidomida (ou seja, sem melhora na hemoglobina ou sem redução da necessidade de transfusão de eritrócitos) em pacientes com SMD-5q que apresentam anemia sintomática e níveis de eritropoetina >500 UI/L.[15]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Aguda

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas, e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar os pacientes na terapia (consulte as diretrizes hospitalares locais).[15]

3a. ivosidenibe ou ensaio clínico ou transplante de células-tronco (TCT) alogênico

Opções primárias

» Ivosidenibe

» Os pacientes com SMD-5q e anemia sintomática e níveis de eritropoetina >500 UI/L que não apresentam resposta (ou são intolerantes) ao tratamento com agente hipometilante podem ser tratados com ivosidenibe se tiverem mutações em IDH1.[15]

» Os pacientes que não apresentam mutações em IDH1 devem ser considerados para um ensaio clínico (se disponível e elegíveis) ou TCT alogênico (para pacientes selecionados).[15]

» O TCT alogênico é a única terapia potencialmente curativa para a SMD.[68]

» Os pacientes devem ser avaliados em relação à possibilidade de um TACT e encaminhados para a avaliação para transplante o quanto antes possível após o diagnóstico.[12] [15] [68]

» Um doador irmão compatível, um doador não aparentado, um doador haploidentico ou um doador de sangue de cordão umbilical pode ser usado para o TCT alogênico.[68] Esquemas padrão ou esquemas de condicionamento de intensidade reduzida podem ser considerados.[68]

Aguda

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67]No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Todos os hemoderivados de transfusão devem ser irradiados antes de serem usados em pacientes que são potenciais candidatos ao TCT alogênico.[15]

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

» Pacientes submetidos a TCT alogênico devem receber profilaxia antibiótica juntamente com esquemas imunossupressores pós-transplante, usados para controlar a doença do enxerto contra o hospedeiro.

doença de baixo risco: SMD-SF3B1 (sem del(5q) ± outras anormalidades citogenéticas com sideroblastos em anel ≥15% [ou ≥5% com mutação SF3B1]) com anemia sintomática

■ com níveis de eritropoetina ≤500 UI/L

1a. luspatercept

Opções primárias

» luspatercept

» O tratamento baseia-se na avaliação de risco (por exemplo, usando o International Prognostic Scoring System revisado [IPSS-R]), tipo/características da doença (por exemplo, anormalidades citogenéticas, sideroblastos em

Aguda

anel), sintomas e níveis de eritropoetina (em pacientes com anemia).[12] [15]

- » Pacientes com doença de baixo risco (por exemplo, risco muito baixo, baixo ou intermediário, de acordo com o IPSS-R) têm um risco relativamente baixo de evolução para leucemia mieloide aguda (LMA) e morte.
- » O tratamento para doenças de baixo risco concentra-se em melhorar a qualidade de vida, reduzindo os sintomas, diminuindo a necessidade de transfusão e prevenindo complicações associadas às citopenias.
- » Luspatercept é recomendado para o tratamento inicial da anemia sintomática em pacientes de baixo risco com SMD-SF3B1 (ou seja, SMD sem del(5q) com ou sem outras anormalidades citogenéticas, com sideroblastos em anel $\geq 15\%$ [ou $\geq 5\%$ com mutação SF3B1]) e níveis de eritropoetina ≤ 500 UI/L.[15] [70]
- » Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

- » A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.
- » Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.
- » Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

2a. **imetelstat; ou agente estimulador da eritropoese (AEE) ± fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF)**

Opções primárias

- » **Imetelstat**

Aguda

ou

» alfaepoetina

ou

» alfadarbepoetina

ou

» alfaepoetina

-e-

» filgrastim

ou

» alfadarbepoetina

-e-

» filgrastim

» Imetelstat ou um AEE (por exemplo, alfaepoetina, alfadarbepoetina) é recomendado se não houver resposta ao tratamento inicial com luspatercept (ou seja, sem melhora na hemoglobina ou sem redução da necessidade de transfusão de eritrócitos) em pacientes com SMD-SF3B1 que apresentam anemia sintomática e níveis de eritropoetina ≤ 500 UI/L.[15]

» G-CSF (por exemplo, filgrastim) pode ser combinado com um AEE para tratar a anemia. As evidências sugerem que G-CSF pode melhorar a taxa de resposta eritroide dos AEEs.[71] Um modelo de decisão validado foi desenvolvido para prever as respostas eritroides a AEEs associados ao G-CSF com base no nível de eritropoetina e no número de transfusões de eritrócitos prévias.[72]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

Aguda

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

3a. ensaio clínico ou agente hipometilante

Opções primárias

» azacitidina

Opções secundárias

» decitabina

ou

» decitabina/cedazuridina

» Os pacientes com SMD-SF3B1 e anemia sintomática e níveis de eritropoetina ≤ 500 UI/L que não apresentam resposta ao tratamento com imetelstat ou AEEs (com ou sem G-CSF) podem ser considerados para um ensaio clínico (se disponível e elegíveis) ou tratamento com um agente hipometilante (azacitidina [preferível]; decitabina; ou decitabina/cedazuridina).[15]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

Aguda

4a. **ivosidenibe ou ensaio clínico ou transplante de células-tronco (TCT) alogênico**

Opções primárias

» Ivosidenibe

» Os pacientes com SMD-SF3B1 e anemia sintomática e níveis de eritropoetina ≤ 500 UI/L que não apresentam resposta (ou são intolerantes) ao tratamento de terceira linha com agente hipometilante podem ser tratados com ivosidenibe se tiverem mutações em IDH1, ou considerados para um ensaio clínico ou TCT alogênico se não tiverem mutações em IDH1.[15]

» Os pacientes que não apresentam resposta a ivosidenibe podem ser considerados para um ensaio clínico ou TCT alogênico.[15]

» O TCT alogênico é a única terapia potencialmente curativa para a SMD.[68]

» Os pacientes devem ser avaliados em relação à possibilidade de um TACT e encaminhados para a avaliação para transplante o quanto antes possível após o diagnóstico.[12] [15] [68]

» Um doador irmão compatível, um doador não aparentado, um doador haploidêmico ou um doador de sangue de cordão umbilical pode ser usado para o TCT alogênico.[68] Esquemas padrão ou esquemas de condicionamento de intensidade reduzida podem ser considerados.[68]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

Aguda

■ com níveis de eritropoetina >500 UI/L

1a. **luspatercept ou imetelstat****Opções primárias**

» [luspatercept](#)

ou

» [Imetelstat](#)

» O tratamento baseia-se na avaliação de risco (por exemplo, usando o International Prognostic Scoring System revisado [IPSS-R]), tipo/características da doença (por exemplo, anormalidades citogenéticas, sideroblastos em anel), sintomas e níveis de eritropoetina (em pacientes com anemia).[12] [15]

» Pacientes com doença de baixo risco (por exemplo, risco muito baixo, baixo ou intermediário, de acordo com o IPSS-R) têm um risco relativamente baixo de evolução para leucemia mieloide aguda (LMA) e morte.

» O tratamento para doenças de baixo risco concentra-se em melhorar a qualidade de vida, reduzindo os sintomas, diminuindo a necessidade de transfusão e prevenindo complicações associadas às citopenias.

» Luspatercept ou imetelstat é recomendado para o tratamento inicial da anemia sintomática em pacientes de baixo risco com SMD-SF3B1 (ou seja, SMD sem del(5q) com ou sem outras anormalidades citogenéticas, com sideroblastos

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Todos os hemoderivados de transfusão devem ser irradiados antes de serem usados em pacientes que são potenciais candidatos ao TCT alogênico.[15]

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

» Pacientes submetidos a TCT alogênico devem receber profilaxia antibiótica juntamente com esquemas imunossupressores pós-transplante, usados para controlar a doença do enxerto contra o hospedeiro.

Aguda

em anel $\geq 15\%$ [ou $\geq 5\%$ com mutação SF3B1]) e níveis de eritropoetina >500 UI/L.[15] [70]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

2a. lenalidomida

Opções primárias

» lenalidomida

» Lenalidomida pode ser considerada se não houver resposta ao tratamento inicial com luspatercept ou imetelstat (ou seja, sem melhora na hemoglobina ou sem redução da necessidade de transfusão de eritrócitos) em pacientes com SMD-SF3B1 que apresentam anemia sintomática e níveis de eritropoetina >500 UI/L.[15]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias

Aguda

para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL [12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais. [15]

3a. ensaio clínico ou agente hipometilante

Opções primárias

» azacitidina

Opções secundárias

» decitabina

ou

» decitabina/cedazuridina

» Os pacientes com SMD-SF3B1 e anemia sintomática e níveis de eritropoetina >500 UI/L que não apresentam resposta ao tratamento com lenalidomida devem ser considerados para um ensaio clínico (se disponível e elegíveis) ou tratamento com um agente hipometilante (azacitidina [preferível]; decitabina; ou decitabina/cedazuridina). [15]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática. [15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL. [12] [67] No entanto, as

Aguda

transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

4a. ivosidenibe ou ensaio clínico ou transplante de células-tronco (TCT) alogênico

Opções primárias

» Ivosidenibe

» Os pacientes com SMD-SF3B1 e anemia sintomática e níveis de eritropoetina >500 UI/L que não apresentam resposta (ou são intolerantes) ao tratamento de terceira linha com agente hipometilante podem ser tratados com ivosidenibe se tiverem mutações em IDH1, ou considerados para um ensaio clínico ou TCT alogênico se não tiverem mutações em IDH1.[15]

» Os pacientes que não apresentam resposta a ivosidenibe podem ser considerados para um ensaio clínico ou TCT alogênico.[15]

» O TCT alogênico é a única terapia potencialmente curativa para a SMD.[68]

» Os pacientes devem ser avaliados em relação à possibilidade de um TACT e encaminhados para a avaliação para transplante o quanto antes possível após o diagnóstico.[12] [15] [68]

» Um doador irmão compatível, um doador não aparentado, um doador haploidêntico ou um doador de sangue de cordão umbilical pode ser usado para o TCT alogênico.[68] Esquemas padrão ou esquemas de condicionamento de intensidade reduzida podem ser considerados.[68]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias

Aguda

para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Todos os hemoderivados de transfusão devem ser irradiados antes de serem usados em pacientes que são potenciais candidatos ao transplante alogênico de células-tronco.[15]

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

» Os pacientes que foram submetidos ao transplante alogênico de células-tronco devem receber profilaxia com antibióticos em conjunto com os esquemas imunossupressores pós-transplante usados para tratar a doença do enxerto contra o hospedeiro.

doença de baixo risco: sem del(5q) com sideroblastos em anel <15% (ou <5% com mutação SF3B1) com anemia sintomática

- com níveis de eritropoetina ≤ 500 U/L

1a. agente estimulador da eritropoese (AEE) isolado ou luspaterecept

Opções primárias

» [alfaepoetina](#)

ou

» [alfadarbepoetina](#)

ou

» [luspaterecept](#)

» O tratamento baseia-se na avaliação de risco (por exemplo, usando o International Prognostic Scoring System revisado [IPSS-R]), tipo/características da doença (por exemplo, anormalidades citogenéticas, sideroblastos em anel), sintomas e níveis de eritropoetina (em pacientes com anemia).[12] [15]

Aguda

- » Pacientes com doença de baixo risco (por exemplo, risco muito baixo, baixo ou intermediário, de acordo com o IPSS-R) têm um risco relativamente baixo de evolução para leucemia mieloide aguda (LMA) e morte.
- » O tratamento para doenças de baixo risco concentra-se em melhorar a qualidade de vida, reduzindo os sintomas, diminuindo a necessidade de transfusão e prevenindo complicações associadas às citopenias.
- » Um AEE isolado (por exemplo, alfaepoetina, alfadarbepoetina) ou luspatercept é recomendado para o tratamento inicial da anemia sintomática em pacientes de risco mais baixo, sem del(5q), com ou sem outras anormalidades citogenéticas e sideroblastos em anel <15% (ou <5% com uma mutação SF3B1) e níveis de eritropoetina ≤ 500 UI/L.[15] [73]
- » Pacientes que não apresentam resposta (ou seja, sem melhora na hemoglobina ou sem redução na necessidade de transfusão de eritrócitos) a um AEE prescrito como primeira linha podem ser considerados para a terapia com luspatercept.[15]
- » Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

- » A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.
- » Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.
- » Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

2a. agente estimulador da eritropoese (AEE) ± fator estimulador de colônias de

Aguda

granulócitos (G-CSF) ou lenalidomida; ou imetelstat; ou lenalidomida isolada

Opções primárias

» alfaepoetina

ou

» alfadarbepoetina

ou

» alfaepoetina

-e-

» filgrastim

ou

» alfaepoetina

-e-

» lenalidomida

ou

» alfadarbepoetina

-e-

» filgrastim

ou

» alfadarbepoetina

-e-

» lenalidomida

ou

» Imetelstat

ou

» lenalidomida

» G-CSF (por exemplo, filgrastim) ou lenalidomida pode ser combinado com um AEE se não houver resposta ao tratamento inicial com AEE isolado ou luspatercept (ou seja, sem melhora na hemoglobina ou sem redução da necessidade de transfusão de eritrócitos) em pacientes sem del(5q) e sideroblastos em anel <15% (ou <5% com mutação SF3B1) que apresentam anemia sintomática e níveis de eritropoetina ≤500 UI/L.^[15]

Aguda

» Imetelstat ou lenalidomida isolada também pode ser considerada se não houver resposta ao tratamento inicial nesses pacientes.

» As evidências sugerem que G-CSF pode melhorar a taxa de resposta eritroide dos AEEs.[71] Um modelo de decisão validado foi desenvolvido para prever respostas eritroides a AEEs associados ao G-CSF com base no nível de eritropoetina e no número de transfusões de eritrócitos prévias.[72]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

3a. ensaio clínico ou agente hipometilante

Opções primárias

» azacitidina

Opções secundárias

» decitabina

ou

» decitabina/cedazuridina

» Os pacientes sem del(5q) e sideroblastos em anel <15% (ou <5% com mutação SF3B1), com anemia sintomática e níveis de eritropoetina ≤500 UI/L que não apresentam resposta ao

Aguda

tratamento com um AEEs (com ou sem G-CSF ou lenalidomida) ou imetelstat podem ser considerados para um ensaio clínico (se disponível e elegíveis) ou tratamento com um agente hipometilante (azacitidina [preferível]; decitabina; ou decitabina/cedazuridina).[15]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

4a. ivosidenibe ou ensaio clínico ou transplante de células-tronco (TCT) alogênico

Opções primárias

» Ivosidenibe

» Os pacientes sem del(5q) e sideroblastos em anel <15% (ou <5% com mutação SF3B1) com anemia sintomática e níveis de eritropoetina ≤500 UI/L que não apresentam resposta (ou são intolerantes) ao tratamento de terceira linha com agente hipometilante podem ser tratados com ivosidenibe se tiverem mutações em IDH1, ou considerados para um ensaio clínico ou TCT alogênico se não tiverem mutações em IDH1.[15]

» Os pacientes que não apresentam resposta a ivosidenibe podem ser considerados para um ensaio clínico ou TCT alogênico.[15]

Aguda

- » O TCT alogênico é a única terapia potencialmente curativa para a SMD.[68]
- » Os pacientes devem ser avaliados em relação à possibilidade de um TACT e encaminhados para a avaliação para transplante o quanto antes possível após o diagnóstico.[12] [15] [68]
- » Um doador irmão compatível, um doador não aparentado, um doador haploidêntico ou um doador de sangue de cordão umbilical pode ser usado para o TCT alogênico.[68] Esquemas padrão ou esquemas de condicionamento de intensidade reduzida podem ser considerados.[68]
- » Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

- » A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.
- » Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.
- » Todos os hemoderivados de transfusão devem ser irradiados antes de serem usados em pacientes que são potenciais candidatos ao TCT alogênico.[15]
- » Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]
- » Pacientes submetidos a TCT alogênico devem receber profilaxia antibiótica juntamente com esquemas imunossupressores pós-transplante, usados para controlar a doença do enxerto contra o hospedeiro.

■ com níveis de eritropoetina >500 UI/L e probabilidade

1a. globulina antitimocítica (GAT) ± ciclosporina ± eltrombopague

Aguda

de apresentar
resposta à terapia
imunossupressora

Opções primárias

» imunoglobulina linfocitária, globulina antitimocítica (equina)

-e-

» prednisolona

ou

» imunoglobulina linfocitária, globulina antitimocítica (equina)

-e-

» prednisolona

-e-

» ciclosporina

ou

» imunoglobulina linfocitária, globulina antitimocítica (equina)

-e-

» prednisolona

-e-

» eltrombopague

ou

» imunoglobulina linfocitária, globulina antitimocítica (equina)

-e-

» prednisolona

-e-

» ciclosporina

-e-

» eltrombopague

» O tratamento baseia-se na avaliação de risco (por exemplo, usando o International Prognostic Scoring System revisado [IPSS-R]), tipo/características da doença (por exemplo, anormalidades citogenéticas, sideroblastos em anel), sintomas e níveis de eritropoetina (em pacientes com anemia).[12] [15]

» Pacientes com doença de baixo risco (por exemplo, risco muito baixo, baixo ou intermediário, de acordo com o IPSS-R) têm um risco relativamente baixo de evolução para leucemia mieloide aguda (LMA) e morte.

» O tratamento para doenças de baixo risco concentra-se em melhorar a qualidade de vida, reduzindo os sintomas, diminuindo a necessidade de transfusão e prevenindo complicações associadas às citopenias.

Aguda

» Pacientes de baixo risco sem del(5q), com ou sem outras anormalidades citogenéticas e sideroblastos em anel <15% (ou <5% com uma mutação SF3B1) que apresentam anemia sintomática e níveis de eritropoetina >500 U/L devem ser avaliados em relação à adequação para terapia imunossupressora (TI).

» Os pacientes com maior probabilidade de apresentar resposta à TI (por exemplo, aqueles com medula óssea hipocelular) podem ser tratados com TI que compreende globulina antitimocítica (GAT) com ou sem ciclosporina.[15] [74] Eltrombopague pode ser combinado com TI. Um corticosteroide (por exemplo, prednisolona) deve ser administrado em conjunto com a GAT para prevenir a doença do soro.

» A TI pode ser eficaz em pacientes ≤60 anos de idade, com ≤5% blastos na medula óssea, ou naqueles que apresentam as seguintes características: positividade para HLA-DR15; clone de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN); ou clone de células T com mutação em STAT-3. No entanto, as evidências são mistas.[74] [75] [76] [77] [78]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

Aguda

2a. ensaio clínico ou agente hipometilante ou imetelstat ou lenalidomida**Opções primárias**

» azacitidina

ou

» Imetelstat

Opções secundárias

» decitabina

ou

» decitabina/cedazuridina

Opções terciárias

» lenalidomida

» Um ensaio clínico (se disponível) ou tratamento com agente hipometilante (azacitidina [preferível]; decitabina; ou decitabina/cedazuridina) ou imetelstat é recomendado se não houver resposta ao tratamento inicial com TI (ou seja, sem melhora na hemoglobina ou sem redução da necessidade de transfusão de eritrócitos) em pacientes sem del(5q) e sideroblastos em anel <15% (ou <5% com mutação SF3B1) que apresentam anemia sintomática e níveis de eritropoetina >500 UI/L.[15]

» Lenalidomida também pode ser considerada se a contagem absoluta de neutrófilos for >500/microlitro e a contagem plaquetária for >50,000/microlitro.[15]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15]

Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

Aguda

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

3a. ivosidenibe ou ensaio clínico ou transplante de células-tronco (TCT) alogênico

Opções primárias

» Ivosidenibe

» Os pacientes sem del(5q) e sideroblastos em anel <15% (ou <5% com mutação SF3B1) e anemia sintomática e níveis de eritropoetina >500 UI/L que não apresentam resposta (ou são intolerantes) ao tratamento com agente hipometilante, imetelstat ou lenalidomida podem ser tratados com ivosidenibe se tiverem mutações em IDH1.[15]

» Os pacientes que não apresentam mutações em IDH1 devem ser considerados para um ensaio clínico (se disponível e elegíveis) ou TCT alogênico (para pacientes selecionados).[15]

» O TCT alogênico é a única terapia potencialmente curativa para a SMD.[68]

» Os pacientes devem ser avaliados em relação à possibilidade de um TACT e encaminhados para a avaliação para transplante o quanto antes possível após o diagnóstico.[12] [15][68]

» Um doador irmão compatível, um doador não aparentado, um doador haploidêntico ou um doador de sangue de cordão umbilical pode ser usado para o TCT alogênico.[68] Esquemas padrão ou esquemas de condicionamento de intensidade reduzida podem ser considerados.[68]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário)

Aguda

- com níveis de eritropoetina >500 UI/L e improbabilidade de apresentar resposta à terapia imunossupressora

é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Todos os hemoderivados de transfusão devem ser irradiados antes de serem usados em pacientes que são potenciais candidatos ao TCT alogênico.[15]

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

» Pacientes submetidos a TCT alogênico devem receber profilaxia antibiótica juntamente com esquemas imunossupressores pós-transplante, usados para controlar a doença do enxerto contra o hospedeiro.

1a. ensaio clínico ou agente hipometilante ou imetelstat ou lenalidomida

Opções primárias

» azacitidina

ou

» Imetelstat

Opções secundárias

» decitabina

ou

» decitabina/cedazuridina

Opções terciárias

» lenalidomida

» O tratamento baseia-se na avaliação de risco (por exemplo, usando o International Prognostic Scoring System revisado [IPSS-R]), tipo/características da doença (por exemplo, anormalidades citogenéticas, sideroblastos em

Aguda

anel), sintomas e níveis de eritropoetina (em pacientes com anemia).[12] [15]

- » Pacientes com doença de baixo risco (por exemplo, risco muito baixo, baixo ou intermediário, de acordo com o IPSS-R) têm um risco relativamente baixo de evolução para leucemia mieloide aguda (LMA) e morte.
- » O tratamento para doenças de baixo risco concentra-se em melhorar a qualidade de vida, reduzindo os sintomas, diminuindo a necessidade de transfusão e prevenindo complicações associadas às citopenias.
- » Pacientes de baixo risco sem del(5q), com ou sem outras anormalidades citogenéticas e sideroblastos em anel <15% (ou <5% com uma mutação SF3B1) que apresentam anemia sintomática e níveis de eritropoetina >500 U/L devem ser avaliados em relação à adequação para terapia imunossupressora (TI).
- » Os pacientes com improbabilidade de apresentar resposta à TI (por exemplo, aqueles sem medula óssea hipocelular) podem ser considerados para um ensaio clínico (se disponível e elegíveis) ou tratamento inicial com um agente hipometilante (azacitidina [preferível]; decitabina; ou decitabina/cedazuridina) ou imetelstat.[15] [74]
- » Lenalidomida também pode ser considerada se a contagem absoluta de neutrófilos for >500/microlitro e a contagem plaquetária for >50,000/microlitro.[15]
- » Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

- » A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15]
Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.
- » Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque

Aguda

pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

2a. ivosidenibe ou ensaio clínico ou transplante de células-tronco (TCT) alogênico

Opções primárias

» Ivosidenibe

» Os pacientes sem del(5q) e sideroblastos em anel <15% (ou <5% com mutação SF3B1) e anemia sintomática e níveis de eritropoetina >500 UI/L que não apresentam resposta (ou são intolerantes) ao tratamento inicial com agente hipometilante, imetelstat ou lenalidomida podem ser tratados com ivosidenibe se tiverem mutações em IDH1.

» Os pacientes que não apresentam mutações em IDH1 devem ser considerados para um ensaio clínico (se disponível e elegíveis) ou TCT alogênico (para pacientes selecionados).[15]

» O TCT alogênico é a única terapia potencialmente curativa para a SMD.[68]

» Os pacientes devem ser avaliados em relação à possibilidade de um TACT e encaminhados para a avaliação para transplante o quanto antes possível após o diagnóstico.[12] [15][68]

» Um doador irmão compatível, um doador não aparentado, um doador haploidêntico ou um doador de sangue de cordão umbilical pode ser usado para o TCT alogênico.[68] Esquemas padrão ou esquemas de condicionamento de intensidade reduzida podem ser considerados.[68]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para

Aguda

que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Todos os hemoderivados de transfusão devem ser irradiados antes de serem usados em pacientes que são potenciais candidatos ao TCT alogênico.[15]

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

» Pacientes submetidos a TCT alogênico devem receber profilaxia antibiótica juntamente com esquemas imunossupressores pós-transplante, usados para controlar a doença do enxerto contra o hospedeiro.

doença de baixo risco: com trombocitopenia ou neutropenia clinicamente relevante (sem anemia sintomática)

1a. ensaio clínico; ou agente hipometilante; ou globulina antitimocítica (GAT) + ciclosporina ± eltrombopague; ou eltrombopague isolado

Opções primárias

» azacitidina

ou

» decitabina

ou

» decitabina/cedazuridina

ou

» imunoglobulina linfocitária, globulina antitimocítica (equina)

-e-

» prednisolona

-e-

» ciclosporina

ou

Aguda

» imunoglobulina linfocitária, globulina antitimocítica (equina)

-e-

» prednisolona

-e-

» ciclosporina

-e-

» eltrombopague

ou

» eltrombopague

» Pacientes com doença de baixo risco (por exemplo, risco muito baixo, baixo ou intermediário, de acordo com o International Prognostic Scoring System revisado [IPSS-R]) têm um risco relativamente baixo de evolução para leucemia mieloide aguda (LMA) e morte.

» O tratamento para doenças de baixo risco concentra-se em melhorar a qualidade de vida, reduzindo os sintomas, diminuindo a necessidade de transfusão e prevenindo complicações associadas às citopenias.

» Um ensaio clínico ou um agente hipometilante (azacitidina [preferível]; decitabina; ou decitabina/cedazuridina) é recomendado para o tratamento inicial de pacientes com doença de baixo risco que apresentam trombocitopenia ou neutropenia clinicamente relevante (sem anemia sintomática).[15]

» Os pacientes com maior probabilidade de apresentar resposta à terapia imunossupressora (TI; por exemplo, aqueles com medula óssea hipocelular) podem ser considerados para o tratamento inicial com GAT associada a ciclosporina (com ou sem eltrombopague).[15] [74]

» A TI pode ser eficaz em pacientes ≤ 60 anos de idade, com $\leq 5\%$ blastos na medula óssea, ou naqueles que apresentam as seguintes características: positividade para HLA-DR15; clone de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN); ou clone de células T com mutação em STAT-3. No entanto, as evidências são mistas.[74] [75] [76] [77] [78]

» Eltrombopague isolado pode ser considerado para o tratamento de trombocitopenia grave ou que causa risco de vida em pacientes de baixo risco.[15]

Aguda

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Transfusões de plaquetas são recomendadas para sangramento trombocitopênico.[15] Transfusões de plaquetas não devem ser usadas rotineiramente em pacientes com trombocitopenia na ausência de sangramento, a menos que a contagem plaquetária seja <10,000/microlitro.[15]

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

2a. agente hipometilante ou ivosidenibe ou romiplostim ou ensaio clínico ou transplante de células-tronco (TCT) alogênico

Opções primárias

» azacitidina

ou

» decitabina

ou

» decitabina/cedazuridina

ou

» Ivosidenibe

Opções secundárias

» romiplostim

» Um agente hipometilante (caso não tenha sido usado previamente) ou ivosidenibe (caso os pacientes tenham mutações em IDH1) pode ser considerado se houver evolução da doença ou ausência de resposta ao tratamento inicial para trombocitopenia ou neutropenia clinicamente relevante em pacientes de baixo risco.[15]

» Romiplostim pode ser considerado para o tratamento de trombocitopenia grave ou refratária.[15] [79]

Aguda

- » Os pacientes que não apresentam mutações em IDH1 devem ser considerados para um ensaio clínico (se disponível e elegíveis) ou TCT alogênico (para pacientes selecionados).[15]
- » O TCT alogênico é a única terapia potencialmente curativa para a SMD.[68]
- » Os pacientes devem ser avaliados em relação à possibilidade de um TACT e encaminhados para a avaliação para transplante o quanto antes possível após o diagnóstico.[12] [15][68]
- » Um doador irmão compatível, um doador não aparentado, um doador haploidêntico ou um doador de sangue de cordão umbilical pode ser usado para o TCT alogênico.[68] Esquemas padrão ou esquemas de condicionamento de intensidade reduzida podem ser considerados.[68]
- » Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

- » Transfusões de plaquetas são recomendadas para sangramento trombocitopênico.[15] Transfusões de plaquetas não devem ser usadas rotineiramente em pacientes com trombocitopenia na ausência de sangramento, a menos que a contagem plaquetária seja <10,000/microlitro.[15]
- » Todos os hemoderivados de transfusão devem ser irradiados antes de serem usados em pacientes que são potenciais candidatos ao TCT alogênico.[15]
- » Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]
- » Pacientes submetidos a TCT alogênico devem receber profilaxia antibiótica juntamente com esquemas imunossupressores pós-transplante, usados para controlar a doença do enxerto contra o hospedeiro.

doença de alto risco: candidato a transplante

1a. transplante alogênico de células-tronco (TCT)

Aguda

- » Pacientes com doença de alto risco (por exemplo, risco intermediário, alto ou muito alto, de acordo com o International Prognostic Scoring System revisado [IPSS-R]) têm prognóstico desfavorável (aumento relativo do risco de evolução para leucemia mieloide aguda [LMA] ou morte).[12] [15]
- » O tratamento para os pacientes de alto risco se concentra em protelar a evolução e prolongar a sobrevida, reduzindo os sintomas e complicações e melhorando a qualidade de vida.
- » Os pacientes de alto risco devem ser encaminhados imediatamente para uma avaliação para TCT alogênico.[12] [80] [81]
Os pacientes devem ser incentivados a se inscreverem em um ensaio clínico (se disponível e elegíveis), principalmente se apresentarem marcadores de prognóstico desfavorável (por exemplo, mutações em TP53).
- » Os pacientes de alto risco podem ser submetidos imediatamente ao TCT alogênico, se adequado (por exemplo, com base na idade, capacidade funcional, comorbidades, preferências do paciente e disponibilidade de doador).[12] [15]
- » A citorredução pré-transplante usando quimioterapia ou agente hipometilante (azacitidina, decitabina, decitabina/cedazuridina) é recomendada para reduzir blastos na medula óssea para <5% dos pacientes com alta carga tumoral.[12] [15] [53]
- » Ivosidenibe pode ser usado para a citorredução se não houver resposta à quimioterapia ou ao agente hipometilante, e o paciente apresentar mutações em IDH1.[15] A citorredução pode reduzir o risco de recidiva pós-transplante. No entanto, isso ainda não foi confirmado por ensaios clínicos prospectivos.
- » O TCT alogênico é a única terapia potencialmente curativa para a SMD.[68]
- » Um doador irmão compatível, um doador não aparentado, um doador haploidêntico ou um doador de sangue de cordão umbilical pode ser usado para o TCT alogênico.[68] Esquemas padrão ou esquemas de condicionamento de intensidade reduzida podem ser considerados.[68]

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

Aguda

- » Todos os pacientes sintomáticos devem receber cuidados de suporte conforme a necessidade.
- » A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.
- » Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.
- » Transfusões de plaquetas são recomendadas para sangramento trombocitopênico.[15] Transfusões de plaquetas não devem ser usadas rotineiramente em pacientes com trombocitopenia na ausência de sangramento, a menos que a contagem plaquetária seja <10,000/microlitro.[15]
- » Todos os hemoderivados de transfusão devem ser irradiados antes de serem usados em pacientes que são potenciais candidatos ao TCT alogênico.[15]
- » Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]
- » Pacientes submetidos a TCT alogênico devem receber profilaxia antibiótica juntamente com esquemas imunossupressores pós-transplante, usados para controlar a doença do enxerto contra o hospedeiro.

doença de alto risco: não candidato a transplante

1a. ensaio clínico ou agente hipometilante

Opções primárias

» azacitidina

Opções secundárias

» decitabina

ou

Aguda

» decitabina/cedazuridina

- » Pacientes com doença de alto risco (por exemplo, risco intermediário, alto ou muito alto, de acordo com o International Prognostic Scoring System revisado [IPSS-R]) têm prognóstico desfavorável (aumento relativo do risco de evolução para leucemia mieloide aguda [LMA] ou morte).[12] [15]
- » O tratamento para os pacientes de alto risco se concentra em protelar a evolução e prolongar a sobrevida, reduzindo os sintomas e complicações e melhorando a qualidade de vida.
- » Os pacientes de alto risco devem ser encaminhados imediatamente para uma avaliação para transplante de células-tronco TCT alogênico.[12] [80] [81] Os pacientes também devem ser incentivados a se inscreverem em um ensaio clínico (se disponível e elegíveis), principalmente se apresentarem marcadores de prognóstico desfavorável (por exemplo, mutações em TP53).
- » Pacientes de alto risco que não podem ser submetidos a TCT alogênico podem ser considerados para um ensaio clínico ou tratamento inicial com agente hipometilante (azacitidina [preferível]; decitabina; ou decitabina/cedazuridina).[12] [15] [82]
- » A azacitidina melhora a sobrevida global em pacientes de alto risco, em comparação com cuidados de suporte e quimioterapia.[83] Não foi comprovado um benefício de sobrevida com a decitabina em ensaios clínicos de fase 3, mas um estudo de registros realizado nos EUA sugeriu sobrevida similar à azacitidina.[84]
- » Em pacientes com doença de alto risco, o tratamento com agente hipometilante deve continuar até que o paciente deixe de apresentar resposta ou o tratamento se torne intolerável.
- » Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

- » Todos os pacientes sintomáticos devem receber cuidados de suporte conforme a necessidade.
- » A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário)

Aguda

é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Transfusões de plaquetas são recomendadas para sangramento trombocitopênico.[15] Transfusões de plaquetas não devem ser usadas rotineiramente em pacientes com trombocitopenia na ausência de sangramento, a menos que a contagem plaquetária seja <10,000/microlitro.[15]

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

2a. ivosidenibe ou ensaio clínico

Opções primárias

» Ivosidenibe

» Os pacientes com doença de alto risco que não apresentam resposta ao tratamento inicial com um agente hipometilante podem ser tratados com ivosidenibe se tiverem mutações em IDH1, ou considerados para um ensaio clínico se não tiverem mutações em IDH1.[15]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Todos os pacientes sintomáticos devem receber cuidados de suporte conforme a necessidade.

» A transfusão de eritrócitos (com terapia quelante de ferro suportada, caso necessário) é recomendada para anemia sintomática.[15] Os pacientes devem receber em transfusão o número mínimo de unidades necessárias para aliviar os sintomas de anemia ou para

Aguda

que o paciente volte a apresentar um nível de hemoglobina seguro.

» Geralmente, as transfusões de eritrócitos são necessárias se a hemoglobina estiver abaixo de 7 g/dL ou 8 g/dL.[12] [67] No entanto, as transfusões devem ser individualizadas porque pode ocorrer anemia sintomática com níveis mais altos de hemoglobina.

» Transfusões de plaquetas são recomendadas para sangramento trombocitopênico.[15] Transfusões de plaquetas não devem ser usadas rotineiramente em pacientes com trombocitopenia na ausência de sangramento, a menos que a contagem plaquetária seja <10,000/microlitro.[15]

» Antibióticos são recomendados para infecções bacterianas e a profilaxia pode ser considerada ao iniciar o tratamento dos pacientes; consulte as orientações locais.[15]

Novidades

Venetoclax

Estudos iniciais do venetoclax (um inibidor da proteína do linfoma de células B-2 [BCL-2]) combinado com azacitidina em pacientes com SMD de alto risco não tratada ou recidivante/refratária demonstraram resultados promissores.[85] [86] A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA concedeu designação de medicamento órfão e terapia inovadora para o venetoclax combinado com azacitidina para o tratamento de pacientes com SMD de alto risco não tratada previamente.

Enasidenibe

Enasidenibe, um inibidor de isocitrato desidrogenase 2 (IDH2), está sendo investigado em pacientes com SMD com mutações em IDH. Um estudo de fase 2 está em andamento.[87]

Eltanexor

O eltanexor (um inibidor seletivo oral de exportação nuclear de segunda geração) demonstrou ser promissor em um estudo aberto de fase 1/2 realizado com pacientes com SMD de alto risco refratários a agentes hipometilantes.[88] A FDA concedeu a designação de medicamento órfão e de tramitação rápida para o eltanexor como monoterapia para o tratamento de pacientes com SMD refratária ou recidivante de risco intermediário, alto ou muito alto. A European Medicines Agency (EMA) conferiu a designação de medicamento órfão para eltanexor no tratamento da SMD.

Tamibaroteno

O tamibaroteno (um agonista do receptor de ácido retinoico alfa [RARA] oral seletivo) recebeu a designação de medicamento órfão e tramitação rápida pela FDA para o tratamento da SMD de alto risco. A EMA também concedeu a designação de medicamento órfão para o tamibaroteno para tratamento da SMD. O tamibaroteno está sendo avaliado atualmente em um ensaio clínico de fase 3 realizado com pacientes com SMD de alto risco positiva para RARA, recém-diagnosticada (combinado com azacitidina).[89] [90]

Magrolimabe

O magrolimabe (um anticorpo monoclonal anti-CD47) recebeu a designação de medicamento órfão e terapia inovadora pela FDA para o tratamento de SMD recém-diagnosticada. A EMA também concedeu a designação de medicamento órfão para o magrolimabe para o tratamento da SMD. A análise interina de um ensaio clínico randomizado de fase 3 de magrolimabe associado a azacitidina versus azacitidina associada a placebo na SMD de alto risco não tratada demonstrou futilidade e aumento do risco de morte.[91] [92] O ensaio clínico foi descontinuado, e a FDA suspendeu todos os estudos de leucemia mieloide aguda e SMD com magrolimabe.

Discussões com os pacientes

Os pacientes devem ser alertados de que uma febre ≥ 38.3 °C (101 °F) requer avaliação urgente em um pronto-socorro ou pronto atendimento, se o prestador de assistência usual não estiver disponível. Isso vale até mesmo na ausência de neutropenia significativa, já que os neutrófilos podem estar disfuncionais. Devem-se recomendar precauções quanto a sangramento se a contagem plaquetária estiver baixa.

Vacinação

Os pacientes com SMD têm risco elevado de infecções.[57] [97] As vacinas de agentes não vivos são recomendadas, de acordo com a idade, as comorbidades e as diretrizes locais, especialmente contra gripe (influenza) e *Streptococcus pneumoniae*. [98] [99]

Monitoramento

Monitoramento

Um hemograma completo deve ser verificado rotineiramente para monitorar os níveis de eritrócitos, leucócitos e plaquetas. O intervalo entre os exames varia com base nos sintomas do paciente.

Os pacientes que precisam de transfusão regularmente devem ser avaliados para terapia quelante de ferro. A terapia quelante de ferro pode melhorar a sobrevida livre de eventos, e deve ser considerada para os pacientes com prognóstico favorável com:[12] [15][16] [96]

- alta carga de transfusão (por exemplo, 15 ou mais transfusões de eritrócitos)
- níveis de ferritina sérica que excedam 1000 microgramas/L em medições repetidas.

Os candidatos a transplante alogênico de células-tronco devem receber terapia de quelação precoce.[16]

Complicações

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
sobrecarga de ferro	longo prazo	Médias
<p>Anormalidades do fígado e de outros órgãos podem resultar de uma hemocromatose secundária a transfusões múltiplas.[95] Isso pode se desenvolver ao longo de um longo tempo, dependendo da frequência de transfusões sanguíneas, mas pode ser evitado pelo uso da terapia quelante de ferro.</p> <p>Os pacientes que precisam de transfusão regularmente devem ser avaliados para terapia quelante de ferro. A terapia quelante de ferro pode melhorar a sobrevida livre de eventos e deve ser considerada para pacientes com prognóstico favorável com alta carga de transfusão (por exemplo, 15 ou mais transfusões de eritrócitos); níveis de ferritina sérica que excedem 1000 microgramas/L em medições repetidas.[12] [15] [16] [96] Os candidatos a transplante alogênico de células-tronco devem receber terapia de quelação precoce.[16]</p>		
infecção	variável	alta
<p>A neutropenia e a disfunção dos neutrófilos predis põem a infecções recorrentes. As infecções bacterianas são a principal causa de óbito em pacientes com SMD.[5] O tratamento é feito com antibióticos de amplo espectro quando os pacientes estão febris.</p> <p>O suporte com fator de crescimento com o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF; por exemplo, filgrastim) pode melhorar a contagem de neutrófilos, mas não melhora a sobrevida em longo prazo. Um G-CSF pode ser considerado nos pacientes com infecções recorrentes, mas não é rotineiramente recomendado (inclusive para a profilaxia de infecções).[15]</p>		
sangramento	variável	Médias
<p>Complicações por sangramento são possíveis devido à trombocitopenia e aos defeitos funcionais das plaquetas. A transfusão de plaquetas pode ser considerada se houver sangramento, ou se a contagem plaquetária estiver abaixo de $10 \times 10^9/L$, ou antes de procedimentos programados (por exemplo, se a contagem plaquetária estiver abaixo de $50 \times 10^9/L$ antes de uma cirurgia de grande porte).[94]</p>		
evolução para leucemia mieloide aguda (LMA)	variável	Médias
<p>Quando os pacientes desenvolvem blastos indiferenciados $\geq 20\%$ na medula óssea, considera-se que progrediram para LMA.[65] A LMA decorrente de SMD geralmente é refratária à terapia padrão para SMD. Os pacientes com LMA secundária tratados com esquemas de quimioterapia usados para LMA "de novo" podem alcançar remissão, mas geralmente apresentam recidivas rapidamente; o transplante alogênico de células-tronco é recomendado para os pacientes elegíveis.</p> <p>O ambiente de ensaio clínico é apropriado se um paciente com LMA secundária deseja tratamento e consegue tolerar a terapia.</p>		

Prognóstico

Pacientes com menos de 60 anos possuem uma taxa de sobrevida melhor que pacientes mais idosos. Os critérios específicos de prognóstico foram definidos pelo grupo de trabalho do International Prognostic Scoring System (IPSS) em 1997 após uma análise multivariada de 816 pacientes com síndrome

mielodisplásica (SMD) de novo que foram tratados basicamente com cuidados de suporte.[66] O IPSS usa três fatores (número de citopenias [1, 2 ou 3], porcentagem de blastos na medula [<5, 5% a 10%, 11% a 20%, ou 21% a 30%] e anormalidades citogenéticas [cariótipo de baixo risco, risco intermediário ou alto risco]) para classificar os pacientes em quatro grupos de risco geral de progressão para leucemia mielogênica aguda (LMA) ou morte: doença de risco baixo, risco intermediário-1 (INT-1), INT-2 e alto. Para os pacientes mais velhos, a sobrevida mediana geral por grupo de risco varia de menos de 6 meses para pacientes de alto risco até 5.7 anos para pacientes de baixo risco.[66] SMD secundária tem um prognóstico mais desfavorável.[3] Deleção cromossômica 5q31 (del(5q)), monossomia do cromossomo 7 e 11q23 e mutações TP53 têm um prognóstico desfavorável.[93]

Uma das principais desvantagens do IPSS de 1997 é a inclusão de pacientes com 21% a 30% de blastos na medula óssea, um grupo que é classificado como tendo LMA na classificação da OMS.[65] Outra limitação é que o número de subgrupos citogenéticos na categoria de cariótipo de risco intermediário é grande e o real significado para o prognóstico destes é diverso. No entanto, o IPSS serve como um guia útil ao se discutir o prognóstico com pacientes e familiares.

Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)[63]

O IPSS-R foi desenvolvido para abordar algumas desvantagens do IPSS. O escore IPSS-R inclui cinco variáveis:

- Porcentagem de blastos na medula óssea:
 - ≤2 (0 ponto)
 - >2 a <5 (1 ponto)
 - 5-10 (2 pontos)
 - >10 (3 pontos).
- Cariótipo:
 - Muito bom (0 pontos): deleção Y ou del(11q)
 - Baixo (1 ponto): cariótipo normal, del (5q), del(12p), del (20q), uma anormalidade dupla, incluindo del(5q)
 - Intermediário (2 pontos): deleção 7q, +8, +19, i(17q), e quaisquer outros clones independentes únicos ou duplos
 - Baixo (3 pontos): deleção 7, inv(3)/t(3q)/del(3q), anormalidades duplas, incluindo -7/del(7q), ou três anormalidades
 - Muito baixo (4 pontos): cariótipo complexo (≥3 anormalidades).
- Nível de hemoglobina:
 - ≥10 g/dL (0 ponto)
 - 8 a <10 g/dL (1 ponto)
 - <8 g/dL (1.5 ponto).
- Contagem plaquetária:
 - ≥100,000/microlitro (0 pontos)
 - 50,000 a 100,000/microlitro (0.5 ponto)
 - <50,000/microlitro (1 ponto).
- Contagem absoluta de neutrófilos:
 - ≥800/microlitro (0 ponto)
 - <800/microlitro (0.5 ponto).

O escore IPSS-R é calculado pela adição de cada um desses cinco valores, sendo dividido em cinco grupos com base no risco de desenvolvimento de LMA e na sobrevida global. O IPSS-R foi validado pela primeira vez em um conjunto de 7012 pacientes com SMD primária. Os cinco grupos de risco são:

- Risco muito baixo: ≤ 1.5
- Baixo risco: >1.5 a 3.0
- Médio risco: >3.0 a 4.5
- Alto risco: >4.5 a 6.0
- Risco muito alto: >6 .

A sobrevida mediana (sem tratamento) para os grupos de risco do IPSS-R é:

- Risco muito baixo: 8.8 anos
- Baixo risco: 5.3 anos
- Risco intermediário: 3 anos
- Alto risco: 1.6 ano
- Risco muito alto: 0.8 ano.

O tempo para a evolução para 25% de LMA para os grupos de risco do IPSS-R é:

- Risco muito baixo: não alcançado
- Baixo risco: 10.8 anos
- Risco intermediário: 3.2 anos
- Alto risco: 1.4 ano
- Risco muito alto: 0.7 ano.

Molecular International Prognostic Scoring System (IPSS-M)^[62]

O IPSS-M é uma versão refinada do IPSS e do IPSS-R que combina mutações somáticas (de 31 genes) com parâmetros hematológicos e citogenéticos para a estratificação de risco dos pacientes com SMD. O IPSS-M classifica os pacientes com SMD nos seguintes seis grupos de risco, com base em um escore de risco derivado de fatores clínicos (porcentagem de blastos na medula óssea, contagem plaquetária, nível de hemoglobina), citogenéticos e genéticos prognósticos (calculados com o uso de uma ferramenta baseada na internet: [\[IPSS-M risk calculator\] \(https://mds-risk-model.com\)](https://mds-risk-model.com)):

- Risco muito baixo (escore de risco: ≤ -1.5)
- Risco baixo (escore de risco: >-1.5 a -0.5)
- Risco moderadamente baixo (escore de risco: >-0.5 a 0)
- Risco moderadamente alto (escore de risco: >0 a 0.5)
- Alto risco (escore de risco: >0.5 a 1.5)
- Risco muito alto (escore de risco: >1.5).

A sobrevida global mediana para os grupos de risco do IPSS-M é:

- Risco muito baixo: 10.6 anos
- Baixo risco: 6.0 anos
- Risco moderadamente baixo: 4.6 anos
- Risco moderadamente alto: 2.8 anos
- Alto risco: 1.7 ano
- Risco muito alto: 1.0 ano.

O risco de transformação para LMA em 1, 2 e 4 anos para os fatores de risco do IPSS-M é:

- Risco muito baixo: 0%, 1.2% e 2.8%, respectivamente
- Baixo risco: 1.7%, 3.4% e 5.1%, respectivamente
- Risco moderadamente baixo: 4.9%, 8.8% e 11.4%, respectivamente

- Risco moderadamente alto: 9.5%, 14% e 18.9%, respectivamente
- Alto risco: 14.3%, 21.2% e 29.2%, respectivamente
- Risco muito alto: 28.2%, 38.6% e 42.8%, respectivamente.

O risco de morte sem LMA em 1, 2 e 4 anos para os grupos de risco do IPSS-M é:

- Risco muito baixo: 2.2%, 7% e 15.9%, respectivamente
- Baixo risco: 8.5%, 16.2% e 29.5%, respectivamente
- Risco moderadamente baixo: 12%, 19.8% e 33.6%, respectivamente
- Risco moderadamente alto: 18%, 31.1% e 51.1%, respectivamente
- Alto risco: 19.3%, 39.8% e 54.2%, respectivamente
- Risco muito alto: 30.6%, 45.6% e 51.3%, respectivamente.

Diretrizes diagnósticas

Reino Unido

British Society for Haematology guidelines for the diagnosis and evaluation of prognosis of adult myelodysplastic syndromes (<https://b-s-h.org.uk/guidelines/?category=Haemato-oncology&fromdate=&todate=>)

Publicado por: British Society for Haematology

Última publicação: 2021

Good practice papers: the use of genetic tests to diagnose and manage patients with myeloproliferative and myeloproliferative/myelodysplastic neoplasms, and related disorders (https://b-s-h.org.uk/guidelines/?position-paper=false&gpp=true&addenda=false&audio=false&search=#guideline-filters__select__status)

Publicado por: British Society for Haematology

Última publicação: 2021

Europa

Guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia (10th update) (<https://nmds.org/index.php/guidelines>)

Publicado por: Nordic MDS Group

Última publicação: 2021

Myelodysplastic syndromes (<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/haematological-malignancies?page=2>)

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação: 2020

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: myelodysplastic syndromes (https://www.nccn.org/guidelines/category_1)

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação: 2024

Ásia

Guidelines for treating iron overload in myelodysplastic syndromes: a Taiwan consensus statement (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24924953>)

Publicado por: Hematology Society of Taiwan

Última publicação: 2014

Diretrizes de tratamento

Reino Unido

British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes (<https://b-s-h.org.uk/guidelines/?category=Haemato-oncology&fromdate=&todate=>)

Publicado por: British Society for Haematology

Última publicação: 2021

Europa

Guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia (10th update) (<https://nmds.org/index.php/guidelines>)

Publicado por: Nordic MDS Group

Última publicação: 2021

Myelodysplastic syndromes (<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/haematological-malignancies?page=2>)

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação: 2020

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: myelodysplastic syndromes (https://www.nccn.org/guidelines/category_1)

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação: 2024

Ásia

Guidelines for treating iron overload in myelodysplastic syndromes: a Taiwan consensus statement (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24924953>)

Publicado por: Hematology Society of Taiwan

Última publicação: 2014

Recursos online

1. [IPSS-M risk calculator \(https://mds-risk-model.com\)](https://mds-risk-model.com) (*external link*)
 2. [MDS Foundation: Revised International Prognostic Scoring System \(IPSS-R\) for myelodysplastic syndromes risk assessment calculator \(https://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator\)](https://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator) (*external link*)
-

Principais artigos

- Killick SB, Wiseman DH, Quek L, et al. British Society for Haematology guidelines for the diagnosis and evaluation of prognosis of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2021 Jul;194(2):282-93. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17621\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17621) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34137023?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34137023?tool=bestpractice.bmj.com)
- Killick SB, Ingram W, Culligan D, et al. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2021 Jul;194(2):267-81. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17612\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17612) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34180045?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34180045?tool=bestpractice.bmj.com)
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: myelodysplastic syndromes [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nccn.org/guidelines/category_1\)](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)
- Fenaux P, Haase D, Santini V, et al; ESMO Guidelines Committee. Myelodysplastic syndromes: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):142-56. [Texto completo \(https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43129-1/fulltext\)](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43129-1/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33221366?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33221366?tool=bestpractice.bmj.com)

Referências

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-19. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1\)](https://www.doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35732831?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35732831?tool=bestpractice.bmj.com)
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1200-28. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1182/blood.2022015850\)](https://www.doi.org/10.1182/blood.2022015850) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35767897?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35767897?tool=bestpractice.bmj.com)
3. Steensma DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2006 Jan;81(1):104-30. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16438486?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16438486?tool=bestpractice.bmj.com)
4. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2005 Aug 15;104(4):788-93. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973668?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973668?tool=bestpractice.bmj.com)
5. Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, et al. Infection in the myelodysplastic syndromes. *Am J Med*. 1991 Mar;90(3):338-44. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2003516?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2003516?tool=bestpractice.bmj.com)

6. Wolach O, Stone R. Autoimmunity and inflammation in myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol.* 2016;136(2):108-17. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1159/000446062\)](https://www.doi.org/10.1159/000446062) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27337745?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27337745?tool=bestpractice.bmj.com)
7. Komrokji RS, Kulasekararaj A, Al Ali NH, et al. Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2016 May;91(5):E280-3. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1002/ajh.24333\)](https://www.doi.org/10.1002/ajh.24333) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26875020?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26875020?tool=bestpractice.bmj.com)
8. Enright H, Jacobs HS, Vercellotti G, et al. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol.* 1995 Oct;91(2):403-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8547082?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8547082?tool=bestpractice.bmj.com)
9. Sekeres MA, Taylor J. Diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes: a review. *JAMA.* 2022 Sep 6;328(9):872-80. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36066514?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36066514?tool=bestpractice.bmj.com)
10. Roman E, Smith A, Appleton S, et al. Myeloid malignancies in the real-world: occurrence, progression and survival in the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network 2004-15. *Cancer Epidemiol.* 2016 Jun;42:186-98. [Texto completo \(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782116300364\)](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782116300364) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27090942?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27090942?tool=bestpractice.bmj.com)
11. Killick SB, Wiseman DH, Quek L, et al. British Society for Haematology guidelines for the diagnosis and evaluation of prognosis of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2021 Jul;194(2):282-93. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17621\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17621) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34137023?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34137023?tool=bestpractice.bmj.com)
12. Killick SB, Ingram W, Culligan D, et al. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2021 Jul;194(2):267-81. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17612\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17612) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34180045?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34180045?tool=bestpractice.bmj.com)
13. National Cancer Institute; Surveillance, Epidemiology, and End Results program (SEER). SEER*Explorer: an interactive website for SEER cancer statistics. Apr 2023 [internet publication]. [Texto completo \(https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer\)](https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer)
14. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med.* 2012 Jul;125(7 suppl):S2-5. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.04.014\)](https://www.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.04.014) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22735748?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22735748?tool=bestpractice.bmj.com)
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: myelodysplastic syndromes [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nccn.org/guidelines/category_1\)](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)
16. Fenaux P, Haase D, Santini V, et al; ESMO Guidelines Committee. Myelodysplastic syndromes: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Feb;32(2):142-56. [Texto completo \(https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43129-1/fulltext\)](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43129-1/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33221366?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33221366?tool=bestpractice.bmj.com)

17. Xavier AC, Kutny M, Costa LJ. Incidence and outcomes of paediatric myelodysplastic syndrome in the United States. *Br J Haematol*. 2018 Mar;180(6):898-901. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1111/bjh.14460\)](https://www.doi.org/10.1111/bjh.14460) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240841?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240841?tool=bestpractice.bmj.com)
18. Sperling AS, Gibson CJ, Ebert BL. The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2017 Jan;17(1):5-19. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27834397?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27834397?tool=bestpractice.bmj.com)
19. Chen B, Zhao WL, Jin J, et al. Clinical and cytogenetic features of 508 Chinese patients with myelodysplastic syndrome and comparison with those in Western countries. *Leukemia*. 2005 May;19(5):767-75. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15759035?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15759035?tool=bestpractice.bmj.com)
20. Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood*. 2007 Dec 15;110(13):4385-95. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1182/blood-2007-03-082404\)](https://www.doi.org/10.1182/blood-2007-03-082404) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726160?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726160?tool=bestpractice.bmj.com)
21. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 2003 Jul 1;102(1):43-52. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1182/blood-2002-11-3343\)](https://www.doi.org/10.1182/blood-2002-11-3343) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623843?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623843?tool=bestpractice.bmj.com)
22. Saygin C, Godley LA. Genetics of Myelodysplastic Syndromes. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul;13(14):3380. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.3390/cancers13143380\)](https://www.doi.org/10.3390/cancers13143380) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34298596?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34298596?tool=bestpractice.bmj.com)
23. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013 Nov;122(22):3616-27; quiz 3699. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1182/blood-2013-08-518886\)](https://www.doi.org/10.1182/blood-2013-08-518886) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24030381?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24030381?tool=bestpractice.bmj.com)
24. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014 Feb;28(2):241-7. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1038/leu.2013.336\)](https://www.doi.org/10.1038/leu.2013.336) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220272?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220272?tool=bestpractice.bmj.com)
25. Wang SA, Ok CY, Kim AS, et al. Myelodysplastic syndromes with no somatic mutations detected by next-generation sequencing display similar features to myelodysplastic syndromes with detectable mutations. *Am J Hematol*. 2021 Nov;96(11):E420-3. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1002/ajh.26325\)](https://www.doi.org/10.1002/ajh.26325) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34416041?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34416041?tool=bestpractice.bmj.com)
26. Oetjen KA, Levoska MA, Tamura D, et al. Predisposition to hematologic malignancies in patients with xeroderma pigmentosum. *Haematologica*. 2020 Apr;105(4):e144-6. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.3324/haematol.2019.223370\)](https://www.doi.org/10.3324/haematol.2019.223370) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31439674?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31439674?tool=bestpractice.bmj.com)

27. Aktas D, Koc A, Boduroglu K, et al. Myelodysplastic syndrome associated with monosomy 7 in a child with Bloom syndrome. *Cancer Genet Cytogenet.* 2000 Jan;116(1):44-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10616531?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10616531?tool=bestpractice.bmj.com)
28. Sutton JF, Stacey M, Kearns WG, et al. Increased risk for aplastic anemia and myelodysplastic syndrome in individuals lacking glutathione S-transferase genes. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 Feb;42(2):122-6. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1002/pbc.10479\)](https://www.doi.org/10.1002/pbc.10479) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14752874?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14752874?tool=bestpractice.bmj.com)
29. Chen H, Sandler DP, Taylor JA, et al. Increased risk for myelodysplastic syndromes in individuals with glutathione transferase theta 1 (GSTT1) gene defect. *Lancet.* 1996 Feb 3;347(8997):295-7. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90468-7\)](https://www.doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90468-7) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8569364?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8569364?tool=bestpractice.bmj.com)
30. Dutzmann CM, Spix C, Popp I, et al. Cancer in children with Fanconi anemia and ataxia-telangiectasia - a nationwide register-based cohort study in Germany. *J Clin Oncol.* 2022 Jan;40(1):32-9. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1200/JCO.21.01495\)](https://www.doi.org/10.1200/JCO.21.01495) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34597127?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34597127?tool=bestpractice.bmj.com)
31. Sun L, Babushok DV. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2020 Jul 2;136(1):36-49. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1182/blood.2019000940\)](https://www.doi.org/10.1182/blood.2019000940) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32430502?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32430502?tool=bestpractice.bmj.com)
32. Tong H, Hu C, Yin X, et al. A meta-analysis of the relationship between cigarette smoking and incidence of myelodysplastic syndromes. *PLoS One.* 2013;8(6):e67537. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0067537\)](https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0067537) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23805315?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23805315?tool=bestpractice.bmj.com)
33. Schnatter AR, Glass DC, Tang G, et al. Myelodysplastic syndrome and benzene exposure among petroleum workers: an international pooled analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Nov;104(22):1724-37. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1093/jnci/djs411\)](https://www.doi.org/10.1093/jnci/djs411) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23111193?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23111193?tool=bestpractice.bmj.com)
34. Mundt KA, Dell LD, Boffetta P, et al. The importance of evaluating specific myeloid malignancies in epidemiological studies of environmental carcinogens. *BMC Cancer.* 2021 Mar;21(1):227. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1186/s12885-021-07908-3\)](https://www.doi.org/10.1186/s12885-021-07908-3) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33676443?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33676443?tool=bestpractice.bmj.com)
35. Morton LM, Dores GM, Schonfeld SJ, et al. Association of chemotherapy for solid tumors with development of therapy-related myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia in the modern era. *JAMA Oncol.* 2019 Mar;5(3):318-25. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5625\)](https://www.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5625) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30570657?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30570657?tool=bestpractice.bmj.com)
36. Sill H, Olipitz W, Zebisch A, et al. Therapy-related myeloid neoplasms: pathobiology and clinical characteristics. *Br J Pharmacol.* 2011 Feb;162(4):792-805. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1093/bjpharmacol/nqz001\)](https://www.doi.org/10.1093/bjpharmacol/nqz001)

bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5381.2010.01100.x) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21039422?tool=bestpractice.bmj.com>)

37. Kaplan H, Malmgren J, De Roos AJ. Risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia post radiation treatment for breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Feb;137(3):863-7. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23274844?tool=bestpractice.bmj.com>)
38. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK. Increased incidence of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following breast cancer treatment with radiation alone or combined with chemotherapy: a registry cohort analysis 1990-2005. *BMC Cancer.* 2011 Jun 21;11:260. Texto completo (<https://www.doi.org/10.1186/1471-2407-11-260>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21693006?tool=bestpractice.bmj.com>)
39. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica.* 2007 Oct;92(10):1389-98. Texto completo (<https://www.doi.org/10.3324/haematol.11034>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17768113?tool=bestpractice.bmj.com>)
40. Stone RM, Neuberg D, Soiffer R, et al. Myelodysplastic syndrome as a late complication following autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1994 Dec;12(12):2535-42. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7989927?tool=bestpractice.bmj.com>)
41. Janssen JW, Buschle M, Layton M, et al. Clonal analysis of myelodysplastic syndromes: evidence of multipotent stem cell origin. *Blood.* 1989 Jan;73(1):248-54. Texto completo (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120804546?via%3Dihub>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2562924?tool=bestpractice.bmj.com>)
42. Gañán-Gómez I, Wei Y, Starczynowski DT, et al. Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2015 Jul;29(7):1458-69. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25761935?tool=bestpractice.bmj.com>)
43. Zhan D, Park CY. Stem cells in the myelodysplastic syndromes. *Front Aging.* 2021;2:719010. Texto completo (<https://www.doi.org/10.3389/fragi.2021.719010>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35822030?tool=bestpractice.bmj.com>)
44. Linet MS, Gilbert ES, Vermeulen R, et al; Chinese Center for Disease Control and Prevention - US National Cancer Institute Benzene Study Group. Benzene exposure response and risk of myeloid neoplasms in Chinese workers: a multicenter case-cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2019 May 1;111(5):465-74. Texto completo (<https://academic.oup.com/jnci/article/111/5/465/5232202>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30520970?tool=bestpractice.bmj.com>)
45. Yarosh R, Roesler MA, Murray T, et al. Risk factors for de novo and therapy-related myelodysplastic syndromes (MDS). *Cancer Causes Control.* 2021 Mar;32(3):241-50. Texto completo (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7878335>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33392905?tool=bestpractice.bmj.com>)

46. West RR, Stafford DA, Farrow A, et al. Occupational and environmental exposures and myelodysplasia: a case-control study. *Leuk Res.* 1995 Feb;19(2):127-39. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7869741?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7869741?tool=bestpractice.bmj.com)

47. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023 Aug;98(8):1307-25. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1002/ajh.26984\)](https://www.doi.org/10.1002/ajh.26984) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37288607?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37288607?tool=bestpractice.bmj.com)

48. Sallman DA, Padron E. Myelodysplasia in younger adults: outlier or unique molecular entity? *Haematologica.* 2017 Jun;102(6):967-8. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.3324/haematol.2017.165993\)](https://www.doi.org/10.3324/haematol.2017.165993) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28566339?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28566339?tool=bestpractice.bmj.com)

49. Hirsch CM, Przychodzen BP, Radivoyevitch T, et al. Molecular features of early onset adult myelodysplastic syndrome. *Haematologica.* 2017 Jun;102(6):1028-34. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.3324/haematol.2016.159772\)](https://www.doi.org/10.3324/haematol.2016.159772) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28255022?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28255022?tool=bestpractice.bmj.com)

50. Juneja SK, Imbert M, Jouault H, et al. Haematological features of primary myelodysplastic syndromes (PMDS) at initial presentation: a study of 118 cases. *J Clin Pathol.* 1983 Oct;36(10):1129-35. [Texto completo \(https://jcp.bmj.com/content/jclinpath/36/10/1129.full.pdf\)](https://jcp.bmj.com/content/jclinpath/36/10/1129.full.pdf) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6619310?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6619310?tool=bestpractice.bmj.com)

51. Katsarou O, Terpos E, Patsouris E, et al. Myelodysplastic features in patients with long-term HIV infection and haemophilia. *Haemophilia.* 2001 Jan;7(1):47-52. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2516.2001.00445.x?sid.nlm%3Apubmed\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2516.2001.00445.x?sid.nlm%3Apubmed) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136381?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136381?tool=bestpractice.bmj.com)

52. van de Loosdrecht AA, Kern W, Porwit A, et al. Clinical application of flow cytometry in patients with unexplained cytopenia and suspected myelodysplastic syndrome: a report of the European LeukemiaNet International MDS-Flow Cytometry Working Group. *Cytometry B Clin Cytom.* 2023 Jan;104(1):77-86. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cyto.b.22044\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cyto.b.22044) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34897979?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34897979?tool=bestpractice.bmj.com)

53. de Witte T, Bowen D, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017 Mar 30;129(13):1753-62. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524528\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524528) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28096091?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28096091?tool=bestpractice.bmj.com)

54. Wimazal F, Sperr WR, Kundi M, et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase activity in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2001 Apr;25(4):287-94. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/s0145-2126\(00\)00140-5\)](https://www.doi.org/10.1016/s0145-2126(00)00140-5) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248325?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248325?tool=bestpractice.bmj.com)

55. Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstöcker M, et al. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia.* 2005 Dec;19(12):2223-31. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16193087?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16193087?tool=bestpractice.bmj.com)

56. Sanz GF, Sanz MA, Vallespí T, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood*. 1989 Jul;74(1):395-408. [Texto completo \(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120773684\)](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120773684) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2752119?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2752119?tool=bestpractice.bmj.com)
57. Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, et al. Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2012 Oct;97(10):1459-70. [Texto completo \(https://haematologica.org/article/view/6430\)](https://haematologica.org/article/view/6430) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22733024?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22733024?tool=bestpractice.bmj.com)
58. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7594-603. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1200/JCO.2005.01.7038\)](https://www.doi.org/10.1200/JCO.2005.01.7038) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186598?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186598?tool=bestpractice.bmj.com)
59. Carraway HE, Saygin C. Therapy for lower-risk MDS. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020 Dec;2020(1):426-33. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1182/hematology.2020000127\)](https://www.doi.org/10.1182/hematology.2020000127) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33275714?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33275714?tool=bestpractice.bmj.com)
60. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2008 Mar;22(3):538-43. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18079733?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18079733?tool=bestpractice.bmj.com)
61. Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. *N Engl J Med*. 1999 May 27;340(21):1649-60. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10341278?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10341278?tool=bestpractice.bmj.com)
62. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, et al. Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *NEJM Evid*. 2022;1(7). [Texto completo \(https://evidence.nejm.org/doi/pdf/10.1056/EVIDoa2200008\)](https://evidence.nejm.org/doi/pdf/10.1056/EVIDoa2200008)
63. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012 Sep 20;120(12):2454-65. [Texto completo \(https://ashpublications.org/blood/article/120/12/2454/30571/Revised-International-Prognostic-Scoring-System\)](https://ashpublications.org/blood/article/120/12/2454/30571/Revised-International-Prognostic-Scoring-System) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22740453?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22740453?tool=bestpractice.bmj.com)
64. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 10;25(23):3503-10. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.08.5696\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.08.5696) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687155?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687155?tool=bestpractice.bmj.com)
65. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. [Texto completo \(https://ashpublications.org/blood/article/127/20/2391/35255/The-2016-revision-to-the-World-Health-Organization\)](https://ashpublications.org/blood/article/127/20/2391/35255/The-2016-revision-to-the-World-Health-Organization) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069254?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069254?tool=bestpractice.bmj.com)
66. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997 Mar 15;89(6):2079-88. [Erratum in: *Blood*. 1998;91:1100.] [Texto completo \(https://ashpublications.org/blood/article/89/6/2079/139148/International-](https://ashpublications.org/blood/article/89/6/2079/139148/International-)

- Scoring-System-for-Evaluating) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9058730?tool=bestpractice.bmj.com>)
67. Mo A, McQuilten ZK, Wood EM, et al. Red cell transfusion thresholds in myelodysplastic syndromes: a clinician survey to inform future clinical trials. *Intern Med J*. 2017 Jun;47(6):695-8. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28580745?tool=bestpractice.bmj.com>)
68. DeFilipp Z, Ciurea SO, Cutler C, et al. Hematopoietic cell transplantation in the management of myelodysplastic syndrome: an evidence-based review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy Committee on Practice Guidelines. *Transplant Cell Ther*. 2023 Feb;29(2):71-81. Texto completo (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666636722017821?via%3Dihub>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36436780?tool=bestpractice.bmj.com>)
69. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15):1336-51. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969847?tool=bestpractice.bmj.com>)
70. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2020 Jan 9;382(2):140-51. Texto completo (<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1908892>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31914241?tool=bestpractice.bmj.com>)
71. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol*. 1997 Nov;99(2):344-51. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9375752?tool=bestpractice.bmj.com>)
72. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol*. 2003 Mar;120(6):1037-46. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648074?tool=bestpractice.bmj.com>)
73. Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2023 Jul 29;402(10399):373-85. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37311468?tool=bestpractice.bmj.com>)
74. Stahl M, DeVeaux M, de Witte T, et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv*. 2018 Jul;2(14):1765-72. Texto completo (<https://www.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018019414>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30037803?tool=bestpractice.bmj.com>)
75. Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, et al. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol*. 2008 May;26(15):2505-11. Texto completo (<https://www.doi.org/10.1200/JCO.2007.11.9214>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413642?tool=bestpractice.bmj.com>)

76. Sauntharajah Y, Nakamura R, Wesley R, et al. A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2003 Oct;102(8):3025-7. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1182/blood-2002-11-3325\)](https://www.doi.org/10.1182/blood-2002-11-3325) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829603?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829603?tool=bestpractice.bmj.com)
77. Parikh AR, Olnes MJ, Barrett AJ. Immunomodulatory treatment of myelodysplastic syndromes: antithymocyte globulin, cyclosporine, and alemtuzumab. *Semin Hematol*. 2012 Oct;49(4):304-11. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2012.07.004\)](https://www.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2012.07.004) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23079060?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23079060?tool=bestpractice.bmj.com)
78. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2002 Sep 1;100(5):1570-4. [Texto completo \(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120592367?via%3Dihub\)](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120592367?via%3Dihub) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176872?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176872?tool=bestpractice.bmj.com)
79. Oliva EN, Alati C, Santini V, et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol*. 2017 Mar;4(3):e127-36. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28162984?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28162984?tool=bestpractice.bmj.com)
80. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004 Jul 15;104(2):579-85. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15039286?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15039286?tool=bestpractice.bmj.com)
81. Oliansky DM, Antin JH, Bennett JM, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of myelodysplastic syndromes: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Feb;15(2):137-72. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167676?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167676?tool=bestpractice.bmj.com)
82. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011 Oct 6;118(14):3765-76. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21753188?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21753188?tool=bestpractice.bmj.com)
83. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009 Mar;10(3):223-32. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4086808\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4086808) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19230772?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19230772?tool=bestpractice.bmj.com)
84. Zeidan AM, Davidoff AJ, Long JB, et al. Comparative clinical effectiveness of azacitidine versus decitabine in older patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2016 Dec;175(5):829-40. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1111/bjh.14305\)](https://www.doi.org/10.1111/bjh.14305) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27650975?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27650975?tool=bestpractice.bmj.com)
85. Wei AH, Garcia JS, Borate U, et al. A phase 1b study evaluating the safety and efficacy of venetoclax in combination with azacitidine in treatment-naïve patients with higher-risk myelodysplastic syndrome.

- Blood. 2019;134(1 suppl):568. [Texto completo \(https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/568/426368/A-Phase-1b-Study-Evaluating-the-Safety-and\)](https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/568/426368/A-Phase-1b-Study-Evaluating-the-Safety-and)
86. Zeidan AM, Borate U, Pollyea DA, et al. A phase 1b study of venetoclax and azacitidine combination in patients with relapsed or refractory myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2023 Feb;98(2):272-81. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1002/ajh.26771\)](https://www.doi.org/10.1002/ajh.26771) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36309981?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36309981?tool=bestpractice.bmj.com)
87. DiNardo CD, Venugopal S, Lachowicz C, et al. Targeted therapy with the mutant IDH2 inhibitor enasidenib for high-risk IDH2-mutant myelodysplastic syndrome. *Blood Adv*. 2023 Jun 13;7(11):2378-87. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10220255\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10220255) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35973199?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35973199?tool=bestpractice.bmj.com)
88. Lee S, Mohan S, Knupp J, et al. Oral eltanexor treatment of patients with higher-risk myelodysplastic syndrome refractory to hypomethylating agents. *J Hematol Oncol*. 2022 Aug;15(1):103. [Texto completo \(https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-022-01319-y\)](https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-022-01319-y) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35922861?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35922861?tool=bestpractice.bmj.com)
89. ClinicalTrials.gov. Tamibarotene plus azacitidine in participants with newly diagnosed RARA-positive higher-risk myelodysplastic syndrome. Mar 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04797780\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04797780)
90. Dezern AE, Marconi G, Deeren D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tamibarotene/azacitidine versus placebo/azacitidine in newly diagnosed adult patients selected for RARA+ HR-MDS (SELECT-MDS-1). Paper presented at: 2022 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. 3-7 Jun 2022. Chicago, IL/virtual. Hematologic malignancies - leukemia, myelodysplastic syndromes, and allotransplant. Meeting abstract TPS7075. *J Clin Oncol*. 2022;40(16 Suppl):TPS7075. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS7075\)](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS7075)
91. ClinicalTrials.gov. Magrolimab + azacitidine versus azacitidine + placebo in untreated participants with myelodysplastic syndrome (MDS) (ENHANCE). Jun 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04313881\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04313881)
92. Garcia-Manero G, Daver NG, Xu J, et al. Magrolimab + azacitidine versus azacitidine + placebo in untreated higher risk (HR) myelodysplastic syndrome (MDS): the phase 3, randomized, ENHANCE study. Paper presented at: 2021 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. 4-8 Jun 2021. Virtual. Hematologic malignancies - leukemia, myelodysplastic syndromes, and allotransplant. Meeting abstract TPS7055. *J Clin Oncol*. 2021;39(15 Suppl):TPS7055. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS7055\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS7055)
93. Haider M, Duncavage EJ, Afaneh KF, et al. New insight into the biology, risk stratification, and targeted treatment of myelodysplastic syndromes. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 Oct 29;37:480-94. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_175397\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_175397) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28561687?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28561687?tool=bestpractice.bmj.com)
94. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018 Jan;36(3):283-99. [Texto](#)

completo (<https://www.doi.org/10.1200/JCO.2017.76.1734>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29182495?tool=bestpractice.bmj.com>)

95. Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B, et al. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol.* 1996 Aug;94(2):288-99. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8759889?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8759889?tool=bestpractice.bmj.com)
96. Angelucci E, Li J, Greenberg P, et al. Iron chelation in transfusion-dependent patients with low-to intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2020 Apr;172(8):513-22. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.7326/M19-0916\)](https://www.doi.org/10.7326/M19-0916) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32203980?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32203980?tool=bestpractice.bmj.com)
97. Radsak M, Platzbecker U, Schmidt CS, et al. Infectious complications in patients with myelodysplastic syndromes: a review of the literature with emphasis on patients treated with 5-azacitidine. *Eur J Haematol.* 2017 Aug;99(2):112-8. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.12883\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.12883) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28321924?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28321924?tool=bestpractice.bmj.com)
98. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, et al; European Conference on Infections in Leukaemia group. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019 Jun;19(6):e188-99. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30744964?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30744964?tool=bestpractice.bmj.com)
99. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP vaccine recommendations and guidelines: vaccine-specific recommendations. Jul 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/acip-recs/hcp/vaccine-specific\)](https://www.cdc.gov/acip-recs/hcp/vaccine-specific)

Imagens

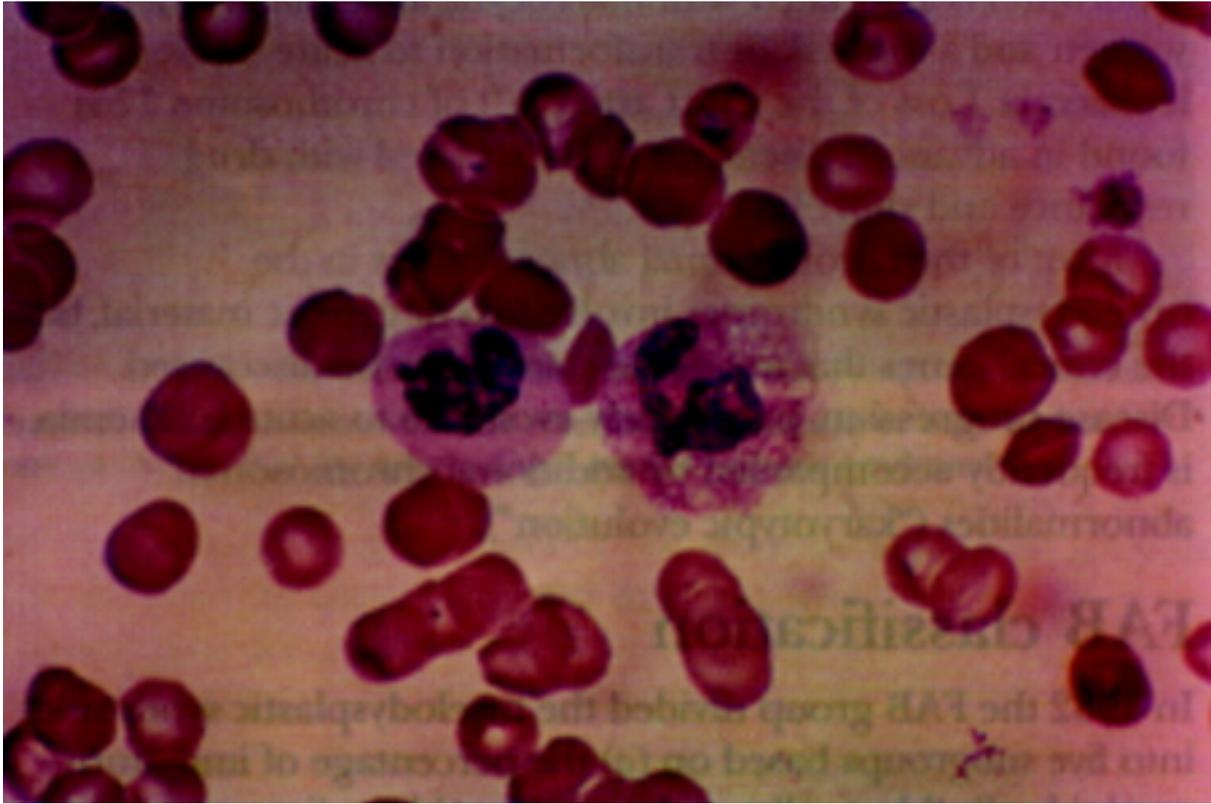


Figura 1: Esfregaço que mostra neutrófilos normais (direita) e neutrófilos displásicos com citoplasma agranular e núcleo hipolobulado

Imagem usada com permissão do BMJ 1997;314:883

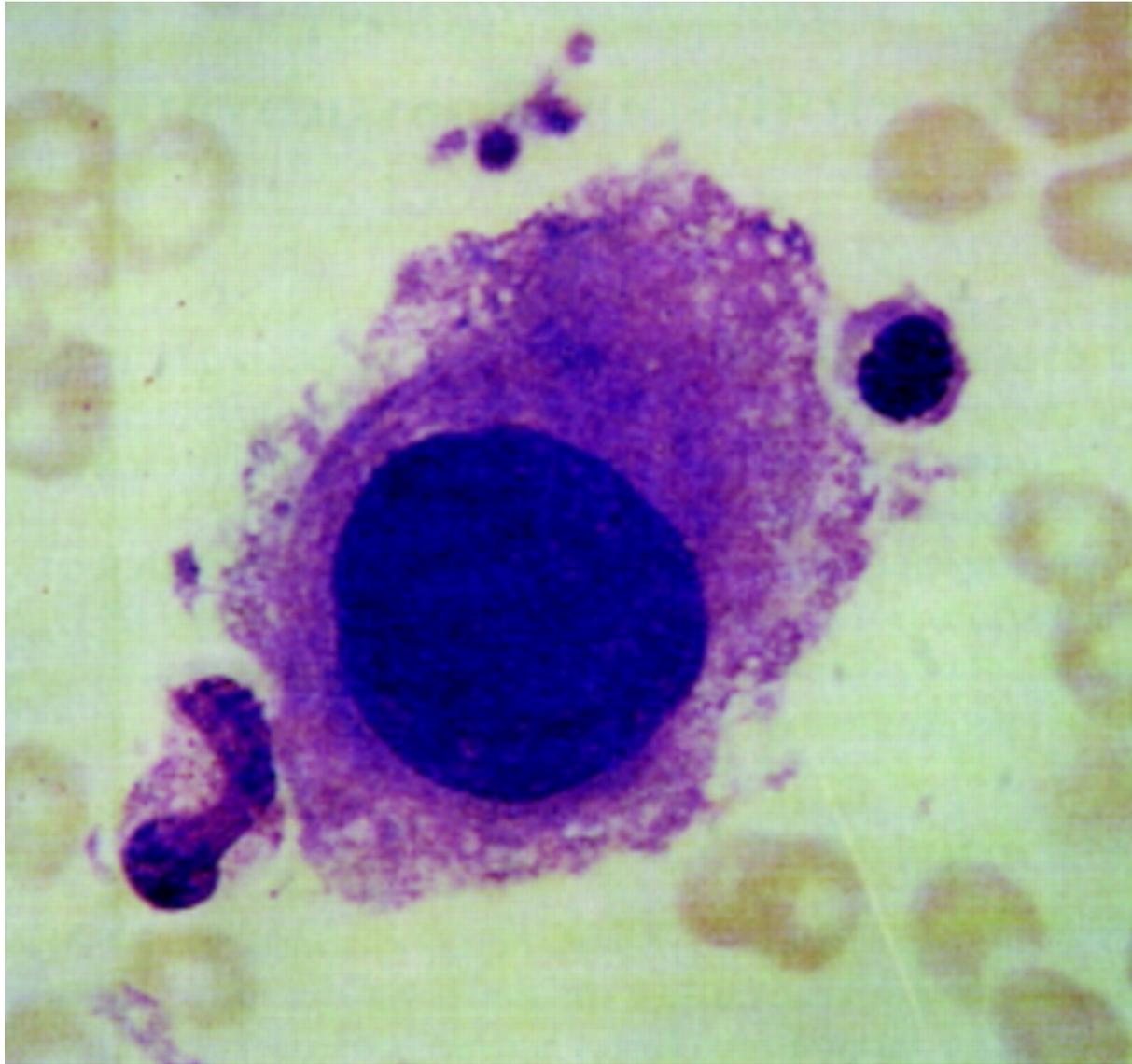


Figura 2: Grandes megacariócitos mononucleares na medula óssea de paciente com SMD-del(5q)

Imagem usada com permissão do BMJ 1997;314:883

Aviso legal

O BMJ Best Practice destina-se a profissionais da área médica licenciados. A BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) não defende nem apoia o uso de qualquer medicamento ou terapia contidos nesta publicação, nem diagnóstica pacientes. Como profissional da área médica, são de sua inteira responsabilidade a assistência e o tratamento dos seus pacientes, e você deve usar seu próprio julgamento clínico e sua experiência ao utilizar este produto.

Este documento não tem a pretensão de cobrir todos os métodos diagnósticos, tratamentos, acompanhamentos, medicamentos e contraindicações ou efeitos colaterais possíveis. Além disso, como os padrões e práticas na medicina mudam à medida que são disponibilizados novos dados, você deve consultar várias fontes. Recomendamos que você verifique de maneira independente os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos específicos para verificar se são a opção adequada para seu paciente em sua região. Além disso, em relação aos medicamentos que exijam prescrição médica, você deve consultar a bula do produto, que acompanha cada medicamento, para verificar as condições de uso e identificar quaisquer alterações na posologia ou contraindicações, principalmente se o medicamento administrado for novo, usado com pouca frequência ou tiver uma faixa terapêutica estrita. Você deve sempre verificar se os medicamentos referenciados estão licenciados para o uso especificado e às doses especificadas na sua região.

As informações incluídas no BMJ Best Practice são fornecidas "na maneira em que se encontram", sem nenhuma declaração, condição ou garantia de serem precisas ou atualizadas. A BMJ, suas licenciadoras ou licenciadas não assumem nenhuma responsabilidade por nenhum aspecto do tratamento administrado a qualquer paciente com o auxílio dessas informações. Nos limites da lei, a BMJ e suas licenciadoras e licenciadas não deverão incorrer em qualquer responsabilização, incluindo, mas não limitada a, responsabilização por eventuais danos decorrentes do conteúdo. São excluídas todas as condições, garantias e outros termos que possam estar implícitos por lei, incluindo, entre outros, garantias de qualidade satisfatória, adequação a um fim específico, uso de assistência e habilidade razoáveis e não violação de direitos de propriedade.

Caso o BMJ Best Practice tenha sido traduzido a outro idioma diferente do inglês, a BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções ou do conteúdo fornecido por terceiros (incluindo, mas não limitado a, regulamentos locais, diretrizes clínicas, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos). A BMJ não se responsabiliza por erros e omissões decorrentes das traduções e adaptações ou de outras ações. Quando o BMJ Best Practice apresenta nomes de medicamentos, usa apenas a Denominação Comum Internacional (DCI) recomendada. É possível que alguns formulários de medicamentos possam referir-se ao mesmo medicamento com nomes diferentes.

Observe que as formulações e doses recomendadas podem ser diferentes entre os bancos de dados de medicamentos, nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. Deve-se sempre consultar o formulário de medicamentos local para obter informações completas sobre a prescrição.

As recomendações de tratamento presentes no BMJ Best Practice são específicas para cada grupo de pacientes. Recomenda-se cautela ao selecionar o formulário de medicamento, pois algumas recomendações de tratamento destinam-se apenas a adultos, e os links externos para formulários pediátricos não necessariamente recomendam o uso em crianças (e vice-versa). Sempre verifique se você selecionou o formulário de medicamento correto para o seu paciente.

Quando sua versão do BMJ Best Practice não estiver integrada a um formulário de medicamento local, você deve consultar um banco de dados farmacêutico local para obter informações completas sobre o medicamento, incluindo as contraindicações, interações medicamentosas e dosagens alternativas antes de fazer a prescrição.

Interpretação dos números

Independentemente do idioma do conteúdo, os numerais são exibidos de acordo com o padrão de separador numérico do documento original em inglês. Por exemplo, os números de 4 dígitos não devem incluir vírgula ou ponto; os números de 5 ou mais dígitos devem incluir vírgulas; e os números menores que 1 devem incluir pontos decimais. Consulte a Figura 1 abaixo para ver uma tabela explicativa.

Este PDF do tópico do BMJ Best Practice é baseado na versão da web que foi atualizada pela última vez em: Oct 11, 2024resistente.

Os tópicos do BMJ Best Practice são atualizados regularmente, e a versão mais recente dos tópicos pode ser encontrada em bestpractice.bmj.com. O uso deste conteúdo está sujeito aos nossos [aviso legal](#) (. O uso deste conteúdo está sujeito aos nossos). © BMJ Publishing Group Ltd 2025. Todos os direitos reservados.

A BMJ não se responsabiliza pela interpretação incorreta de números que estejam em conformidade com o padrão de separador numérico mencionado.

Esta abordagem está alinhada com a orientação do [Bureau Internacional de Pesos e Medidas](#).

Figura 1 – Padrão numérico do BMJ Best Practice

numerais de 5 dígitos: 10,000

numerais de 4 dígitos: 1000

numerais < 1: 0.25

Nosso site completo e os termos e condições de inscrição podem ser encontrados aqui: [Termos e Condições do site](#).

Fale conosco

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ
BMA House
Tavistock Square
London
WC1H 9JR
UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Vijaya Raj Bhatt, MBBS, MS

Associate Professor

Section Leader, Malignant Hematology, University of Nebraska Medical Center Division of Hematology-Oncology, Nebraska, NE

Declarações: VRB has participated in a Safety Monitoring Committee for Protagonist Therapeutics and served as an Associate Editor for the journal Current Problems in Cancer. He has received consulting fees from Taiho, Sanofi, Imugene, Genentech, Incyte, Servier Pharmaceuticals, and AbbVie; research funding (institutional) from MEI Pharma, Actinium Pharmaceutical, Sanofi, AbbVie, Pfizer, Incyte, Jazz, and NMDP; and drug support (institutional) from Chimerix for a trial.

Prajwal Dhakal, MBBS

Clinical Assistant Professor of Internal Medicine-Hematology, Oncology, and Blood and Marrow Transplantation

University of Iowa, Iowa City, IA

Declarações: PPD has been reimbursed by the Aplastic Anemia and MDS International Foundation for presenting on the topic 'High-risk MDS: non-transplant therapies, current therapies, and clinical trials' in a patient and family conference. PD has received consulting fees from AbbVie pharmaceuticals.

// Agradecimentos:

Dr Vijaya Raj Bhatt and Dr Prajwal Dhakal would like to gratefully acknowledge Professor Apar Kishor Ganti and Associate Professor Alissa Marr, previous contributors to this topic.

Declarações: AKG has received research support from Amgen, Apexigen, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Merck, New Link Genetics, Pfizer, and Takeda Oncology. AKG has been reimbursed for consulting work for AbbVie and Genentech. None of the grants or payments relate to work involving myelodysplastic syndrome. AM declares that she has no competing interests.

// Pares revisores:

David P. Steensma, MD, FACP

Associate Professor of Medicine (Hematology) and Oncology

Division of Hematology, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN

Declarações: DPS declares that he has no competing interests.

Adrian C. Newland, BA, MB, BCh, MA, FRCP, FRCPath

Professor of Haematology

Queen Mary University, London, UK

Declarações: ACN declares that he has no competing interests.