



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Transplante de Medula Óssea**

YVE CARDOSO DE OLIVEIRA

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA PARA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

**Rio de Janeiro
2025**

YVE CARDOSO DE OLIVEIRA

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA PARA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Transplante de Medula Óssea

Orientadora: Prof^a Dr^a Simone Cunha Maradei Pereira

Revisão: Prof^a Dr^a Shirley Burburan

Rio de Janeiro
2025

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

O48t Oliveira, Yve Cardoso de.

Transplante de medula óssea para síndrome mielodisplásica. / Yve Cardoso de Oliveira. – Rio de Janeiro, 2025.

17 f: il, color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) – Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Transplante de Medula Óssea, Rio de Janeiro, 2025.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Simone Cunha Maradei Pereira.

Revisão: Prof^a. Dr^a. Shirley Burburan.

1. transplante de células-tronco hematopoéticas. 2. síndrome mielodisplásica.
3. transplante de células. 4. idoso. I. Pereira, Simone Cunha Maradei (Orient.).
II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 617.44

YVE CARDOSO DE OLIVEIRA

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA PARA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Transplante de Medula Óssea

Aprovado em: 6 de fevereiro de 2025.

Examinadores:

Simone Maradei

Simone Cunha Maradei Pereira - Orientador

Maria Claudia Rodrigues Moreira

Maria Claudia Rodrigues Moreira - Avaliadora

Marta Colares Nogueira

Marta Colares Nogueira - Avaliadora

Rio de Janeiro

2025

Dedico este trabalho à minha filha Alice.

RESUMO

OLIVEIRA, Yve Cardoso de. **Transplante de Medula Óssea para Síndrome Mielodisplásica.** Trabalho de Conclusão de Curso. (Residência Médica em Transplante de Medula Óssea) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

A Síndrome Mielodisplásica é uma doença que acomete, em sua maioria, pacientes idosos, com média de idade de 70 anos. Existem poucas terapêuticas disponíveis para os pacientes de alto risco, sendo a mais utilizada os agentes hipometilantes de DNA, como azacitidina e decitabina, no intuito de melhorar os parâmetros hematológicos, reduzir a necessidade transfusional e retardar a transformação para Leucemia Mieloide Aguda. Somente o transplante de células tronco hematopoiéticas é considerado uma estratégia de fato curativa para esses pacientes. De uma maneira geral, o transplante de células tronco hematopoiéticas é indicado para pacientes com Síndrome Mielodisplásica de alto risco que possuam status de desempenho permissivo e não possuam comorbidades que contraindiquem o procedimento. Atualmente, o uso de regimes de condicionamento de intensidade reduzida possibilita a realização de transplante em pacientes antes inelegíveis. Dessa forma, é importante avaliar o risco benefício do transplante de maneira individualizada para obtermos os melhores resultados.

Palavras-chave: síndrome; transplante de células; idoso; síndrome mielodisplásica.

ABSTRACT

OLIVEIRA, Yve Cardoso de. **Bone Marrow Transplantation for Myelodysplastic Syndrome.** Final paper (Medical Residency in Bone Marrow Transplantation) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

Myelodysplastic Syndrome is a disease that mostly affects elderly patients, with an average age of 70 years. There are few therapies available for high-risk patients, the most used being DNA hypomethylating agents, such as azacitidine and decitabine, in order to improve hematological parameters, reduce the need for transfusions and delay the transformation to Acute Myeloid Leukemia. Only hematopoietic stem cell transplantation is considered a truly curative strategy for these patients. In general, hematopoietic stem cell transplantation is indicated for patients with high-risk Myelodysplastic Syndrome who have permissive performance status and do not have comorbidities that contraindicate the procedure. Currently, the use of reduced-intensity conditioning regimens makes it possible to perform transplantation in previously ineligible patients. Therefore, it is important to assess the risk-benefit of the transplant on an individual basis to obtain the best results.

Keywords: syndrome; cell transplantation; elderly; myelodysplastic syndrome.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1	SÍNDROME MIELODISPLÁSICA	2
2.1.1	<i>Diagnóstico.....</i>	2
2.1.2	<i>Classificação.....</i>	2
2.1.3	<i>Categoria Prognóstica</i>	4
2.1.4	<i>Tratamento</i>	4
2.2	TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS	4
2.2.1	<i>Indicações do Transplante Alogênico na SMD</i>	4
2.2.2	<i>Regimes de Condicionamento.....</i>	5
2.2.3	<i>Escolha de Doador e Fonte de Células</i>	5
2.2.4	<i>Estratégia Pós-Transplante</i>	6
3	CONCLUSÃO.....	7
	REFERÊNCIAS	8

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome Mielodisplásica (SMD) é uma doença de adultos mais velhos com mediana de idade de 76 anos [1]. Existem poucas terapêuticas disponíveis, sendo os agentes hipometilantes de DNA (azacitidina e decitabina) utilizados como estratégia para melhora dos parâmetros hematológicos, redução da necessidade transfusional e retardar a transformação para Leucemia Mieloide Aguda (LMA) [3].

Os estudos nos mostram que menos da metade dos pacientes com SMD apresentam respostas eficazes à terapia hipometilante, e essas respostas são geralmente de duração limitada, sendo o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) a única terapia curativa para SMD em pacientes elegíveis [7].

De uma maneira geral, o TCTH é indicado para pacientes com Síndrome Mielodisplásica de alto risco que possuam status de desempenho permissivo e não possuam comorbidades que contraindiquem o procedimento.

Atualmente, o uso de regimes de condicionamento de intensidade reduzida possibilita a realização de transplante em pacientes antes inelegíveis. Dessa forma, é importante avaliar o risco-benefício do transplante de maneira individualizada para obtermos os melhores resultados.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

A SMD compõe um grupo heterogêneo de neoplasias hematológicas caracterizadas por hematopoiese clonal, citopenias e morfologia celular displásica. Os pacientes podem apresentar sintomas relacionados à anemia, infecção, sangramento e outras complicações.

A SMD possui predominância no sexo masculino e tem uma incidência de aproximadamente 4 por 100.000 pessoas/ano e a idade média de apresentação é de 70 anos [1]. O risco de desenvolver a doença aumenta com a idade e a apresentação em crianças é rara, exceto para SMD relacionada à terapia e SMD que surge no contexto de uma predisposição da linha germinativa [2].

2.1.1 Diagnóstico

O diagnóstico de SMD requer citopenias persistentes (≥ 4 meses) e menos de 20% de blastos no sangue periférico (SP)/medula óssea (MO), além de características citogenéticas/moleculares ou morfologia displásica em mais que 10% das células de uma determinada linhagem hematopoiética. Os critérios laboratoriais para o diagnóstico para SMD são hemoglobina menor que 10 g/dL, contagem absoluta de neutrófilos (CAN) menor que 1800/microL e plaquetas menor que 100.000/microL [3].

Certas anormalidades citogenéticas e/ou moleculares em pacientes com citopenia(s) persistente(s) são definidoras de SMD, independentemente da associação com displasia, como *SF3B1* mutado (VAF $\geq 10\%$) e del(5q) com até 1 anormalidade citogenética adicional (exceto -7/del(7q)) [3].

2.1.2 Classificação

De acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (WHO), a SMD está classificada a seguir, na tabela 1.

Tabela 1 – Classificação da Síndrome Mielodisplásica

	Blastos	Citogenética	Mutações
Síndrome Mielodisplásica com Anormalidades Genéticas Definidoras			
deleção do 5q isolada	< 5% na MO e < 2% SP	del 5q sozinha ou com uma outra anormalidade que não seja monossomia ou del 7q ou cariótipo complexo	
SF3B1 mutado		ausência da del 5q, monossomia do 7 ou cariótipo complexo	SF3B1
inativação bialélica do TP53	< 20% MO e SP	geralmente complexa	duas ou mais mutações TP53 ou uma mutação com evidência de perda do número de cópias do TP53
Síndrome Mielodisplásica Morfológicamente Definida			
hipoplásica	< 5% MO e < 2% SP		
com excesso de blastos SMD-EBI	5-9% MO ou 2-4% SP		
com excesso de blastos SMD-EBII	10-19% MO ou 5-19% SP		
com fibrose	5-19% MO e 2-19% SP		

Classificação segundo a WHO 5^a edição.

Fonte: Bernard *et al.* 2022.

2.1.3 Categoria Prognóstica

Podemos definir a categoria de risco do paciente com SMD utilizando IPSS-M (*International Prognostic Scoring System-Molecular*) [5] ou IPSS-R (IPSS-Revisado), porém o IPSS-R não incorpora características moleculares [6]. O modelo IPSS original não é mais aceitável porque se baseia em critérios diagnósticos ultrapassados. Dessa forma, dividimos os pacientes em dois grupos:

- MDS de alto risco
 - IPSS-M: moderado-alto, alto, muito alto
 - IPSS-R: alto, muito alto, intermediário ($\geq 3,5$ pontos)
- MDS de baixo risco
 - IPSS-M: muito baixo, baixo, moderado-baixo
 - IPSS-R: Muito baixo, baixo, intermediário (3 pontos)

2.1.4 Tratamento

Os objetivos do tratamento da SMD são: aliviar os sintomas, melhorar a qualidade de vida e/ou prolongar a sobrevivência. Para pacientes com SMD de baixo risco, se oferece tratamento com base na gravidade das citopenias e sintomas relacionados. O tratamento da SMD de alto risco é individualizado de acordo com a condição clínica do paciente para ser submetido a uma terapia intensiva, incluindo transplante alogênico de células hematopoiéticas.

2.2 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico é a única estratégia curativa para pacientes com SMD alto risco e promove uma taxa de sobrevida maior em comparação a pacientes tratados com terapias de indução intensiva ou agentes hipometilantes [7].

2.2.1 Indicações do Transplante Alogênico na SMD

É necessário levar em consideração alguns fatores para a indicação do transplante como idade, status de desempenho, comorbidades, disponibilidade de doador, rede de apoio de cuidado, suporte psicossocial adequado, e, principalmente,

o desejo do paciente. Normalmente, são encaminhados para TMO pacientes com menos de 75 anos com status de desempenho (PS/ECOG) 0 a 2. Os pacientes também devem ter função cardíaca, pulmonar, hepática e renal preservadas.

O TMO pode ser usado como primeira linha de tratamento em caso de disponibilidade de doador compatível, mas também pode ser realizado em segunda linha, após terapia ponte, quando o TMO não puder ser realizado em um período menor que 2-3 meses devido a necessidade de pesquisa de doador ou compensação clínica do paciente.

2.2.2 Regimes de Condicionamento

A escolha do regime de condicionamento leva em consideração a idade e o status de desempenho do paciente. Para pacientes com menos de 65 anos e um PS 0-2 opta-se por um regime de condicionamento mieloablativo (MAC) em vez de regimes de condicionamento de menor intensidade [8]. Para pacientes com mais de 65 anos, PS elevado e/ou presença de múltiplas comorbidades opta-se por regime de condicionamento de intensidade reduzida (RIC) ou condicionamento não mieloablativo (NMA), pois há um aumento de toxicidade com o uso de MAC [9].

2.2.3 Escolha de Doador e Fonte de Células

A pesquisa de um doador se inicia pela família, dando-se preferência para um irmão com HLA compatível (ou seja, compatível em 8 de 8 ou 10 de 10 loci HLA) que não possua impeditivos para a doação de células. A segunda opção, é a procura de um doador voluntário HLA compatível no Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME). Para pacientes sem a disponibilidade de um irmão ou um doador voluntário, opta-se por um doador haploidêntico [10].

A preferência da fonte de células tronco hematopoiéticas (CTH) são as obtidas através de aférese de sangue periférico em vez das células coletadas da medula óssea. Os enxertos de sangue periférico geralmente fornecem um maior rendimento de CTH, além de estarem associados a um aumento da sobrevida e menor taxa de recaídas [10]. Porém, o uso de CTH provenientes do sangue periférico estão relacionadas a uma maior incidência de doença enxerto versus hospedeiro crônica (GVHD) [11].

2.2.4 Estratégia Pós-Transplante

A recidiva da SMD após TCTH alogênico é uma preocupação, por isso os pacientes devem ser acompanhados para avaliar a resposta à terapia e monitorar a progressão da doença.

Para pacientes recaídos/refratários podemos utilizar como estratégias a infusão de linfócitos do doador (DLI) ou realização de um novo TCTH alogênico [12]. Para pacientes que não fizeram terapia com hipometilante prévia, também pode ser uma opção o uso de azacitidina ou decitabinana [12].

3 CONCLUSÃO

O TCTH alogênico é a única estratégia curativa para pacientes com SMD de alto risco. Ele deve ser indicado de forma precoce a fim de aumentar as taxas de sucesso do procedimento. A decisão para a realização de um TCTH deve levar em consideração idade, comorbidade, status de desempenho e categoria prognóstica. Nos pacientes de alto risco, o transplante deve ser indicado de forma precoce a fim de aumentar as taxas de sucesso do procedimento. O uso de RIC propicia que pacientes antes inelegíveis para TCTH também possam se beneficiar da terapêutica sem que haja aumento expressivo da taxa de mortalidade relacionada ao tratamento.

Dessa forma, podemos concluir que a decisão pelo TCTH deve sempre levar em consideração o risco-benefício do procedimento em detrimento das outras terapêuticas disponíveis.

REFERÊNCIAS

1. CONITEC. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco.** Brasília, DF, Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/consultas/relatórios/2022/20220526_pcdt_síndrome_mielodisplásicas_baixo_risco.pdf>.
2. GREENBERG, P. L. et al. NCCN Guidelines® Insights: Myelodysplastic Syndromes, Version 3.2022. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, Sudbury, MA, USA, v. 20, n. 2, p. 106–17, 2022.
3. KHOURY, J. D. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. **Leukemia**, Baltimore, MD, USA, v. 36, n. 7, p. 1703–19, 2022.
4. BERNARD, E. et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. **NEJM Evidence**, Waltham, MA, USA, v. 1, n. 7, 2022.
5. SCHANZ, J. et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, New York, NY, USA, v. 30, n. 8, p. 820–9, 2012.
6. NAKAMURA, R. et al. Biologic Assignment Trial of Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation Based on Donor Availability in Patients 50–75 Years of Age With Advanced Myelodysplastic Syndrome. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, New York, NY, USA, v. 39, n. 30, p. 3328–39, 2021.
7. SCOTT, B. L. et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. **Journal of Clinical Oncology**, New York, NY, USA, v. 35, n. 11, p. 1154–61, 10 abr. 2017.
8. MCCLUNE, B. et al. Effect of Age on Outcome of Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission or With Myelodysplastic Syndrome. **Journal of Clinical Oncology**, New York, NY, USA, v. 28, n. 11, p. 1878–87, 2010.
9. SABER, W. et al. Impact of donor source on hematopoietic cell transplantation outcomes for patients with myelodysplastic syndromes (MDS). **Blood**, New York, NY, USA, v. 122, n. 11, n. 11, p. 1974–82, 2013. doi: 10.1182/blood-2013-04-496778.
10. STEM CELL TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the

- management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. **J Clin Oncol**, New York, NY, USA, v. 23, n: 22, p. 5074-87, 2005. doi:10.1200/JCO.2005.09.020
11. DEOL, A.; LUM, L. G. Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited. **Cancer Treat Rev**, New York, NY, USA, v. 36, n. 7, p. 528-38, 2010.
 12. ORAN, B. *et al.* Maintenance with 5-Azacytidine for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients. **Blood**, Washington, DC, USA, v. 132, n. suppl 1, p. 971, 2018. doi: 10.1182/blood-2018-99-111582.