



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

THAÍS DA CUNHA PANARO

**PROFILAXIA FARMACOLÓGICA DAS RECAÍDAS PÓS-TRANSPLANTE DE
MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICO NAS LEUCEMIAS AGUDAS E SÍNDROME
MIELODISPLÁSICA**

**Rio de Janeiro
2025**

THAÍS DA CUNHA PANARO

**PROFILAXIA FARMACOLÓGICA DAS RECAÍDAS PÓS-TRANSPLANTE DE
MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICO NAS LEUCEMIAS AGUDAS E 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: Profª Drª Simone Cunha Maradei Pereira

Revisão: Profª Drª Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2025

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

P187p Panaro, Thaís da Cunha.

Profilaxia farmacológica das recaídas pós-transplante de medula óssea alogênico nas leucemias agudas e síndrome mielodisplásica. / Thaís da Cunha Panaro. – Rio de Janeiro, 2025.

13 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: Profª Drª Simone Cunha Maradei Pereira.

Revisão: Profª Drª Shirley Burburan.

1. transplante de medula óssea. 2. leucemia mieloide aguda. 3. leucemia linfoblástica aguda. 4. síndrome mielodisplásica. 5. profilaxia. 6. recaída. I. Pereira, Simone Cunha Maradei (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 617.44071

THAÍS DA CUNHA PANARO


**Profilaxia farmacológica das recaídas pós-transplante de medula óssea
alogênico nas leucemias agudas e 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: 11 de maio de 2025.

Banca examinadora:

Simone Cunha Maradei Pereira - Orientador

Documento assinado digitalmente
 **SIMONE CUNHA MARADEI PEREIRA**
Data: 24/06/2025 18:13:35-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Maria Claudia Moreira - Avaliador

Documento assinado digitalmente
 **MARIA CLAUDIA RODRIGUES MOREIRA**
Data: 24/06/2025 23:46:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Rio de Janeiro

2025

Dedico este trabalho aos pacientes, que tanto me ensinaram e me fizeram ressignificar a vida.

RESUMO

PANARO, Thaís da Cunha. **Profilaxia farmacológica das recaídas pós-transplante de medula óssea alogênico nas leucemias agudas e síndrome mielodisplásica.** Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Transplante de Medula Óssea) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

O transplante de medula óssea alogênico é uma terapia curativa para diversas patologias, como as leucemias agudas e síndrome mielodisplásica. Trata-se de um processo desafiador, com possibilidade de intercorrências, que devem ser contornadas para alcançar o objetivo final da cura. A recaída da doença no período pós-transplante é a principal causa de falha e, como consequência, a maior causa de óbito. Diante disso, vários estudos foram realizados para buscar medicamentos capazes de prevenir o retorno da doença, sem que haja grande toxicidade. No caso das leucemias linfoides cromossomo Filadélfia positivas, a busca por um inibidor de tirosina quinase que ajudasse a manter o paciente em resposta completa deu origem a estudos para tentar identificar qual medicamento seria o mais indicado. Para as leucemias agudas de alto risco e a síndrome mielodisplásica, o questionamento foi a respeito do emprego de hipometilantes como a azacitidina e decitabina como terapia de profilaxia medicamentosa da recaída. Já para a leucemia mieloide aguda com a mutação FLT3 positiva, o uso dos inibidores de FLT3 sorafenibe e gilteritinibe foi analisado na esperança de reduzir os risco de recaída de uma doença com um prognóstico tão adverso. Em todos os estudos realizados, observou-se como as particularidades de cada paciente devem ser analisadas para que uma decisão individualizada consiga alcançar o melhor desfecho com segurança.

Palavras-chave: transplante de medula óssea; leucemia mieloide aguda; leucemia linfoblástica aguda; síndrome mielodisplásica; profilaxia; recaída.

ABSTRACT

PANARO, Thaís da Cunha. **Pharmacological prophylaxis of relapses after allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia and myelodysplastic syndrome.** Final paper (Medical Residency in Bone Marrow Transplantation) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

The allogeneic bone marrow transplantation is a curative therapy for several pathologies, such as acute leukemia and myelodysplastic syndrome. It is a challenging process, with the possibility of complications, which must be overcome in order to achieve the ultimate goal of a cure. The relapse of the disease in the post-transplant period is the main cause of failure and, consequently, the leading cause of death. Therefore, several studies have been conducted to find medications capable of preventing the return of the disease without causing significant toxicity. In the case of Philadelphia chromosome-positive lymphoid leukemia, the search for a tyrosine kinase inhibitor that would help maintain the patient in complete response gave rise to studies to try to identify which medication would be most appropriate. For high-risk acute leukemia and myelodysplastic syndrome, the question was regarding the use of hypomethylating agents such as azacitidine and decitabine as prophylactic drug therapy for relapse. For acute myeloid leukemia with a positive FLT3 mutation, the use of FLT3 inhibitors sorafenib and gilteritinib was applied in the hope of reducing the risk of relapse of a disease with such an adverse prognosis. In all studies conducted, it was observed how the particularities of each patient must be analyzed, so that an individualized decision can achieve the best progress safely.

Keywords: bone marrow transplantation; acute myeloid leukemia; acute lymphoblastic leukemia; myelodysplastic syndrome; prophylaxis; relapse.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Formas de terapia após o TMO	2
Figura 2 — Fluxograma sobre uso dos ITQ após o TMO	4
Figura 3 — SLR e SG com azacitidina	6
Figura 4 — Incidência cumulativa de recaída com GCSF com decitabina	7
Figura 5 — Incidência cumulativa de recaída no sorafenibe	9
Figura 6 — SLR em pacientes com DRM positiva e negativa que fizeram uso de gilteritinib	9

LISTA DE ABREVIATURAS

DECH	doença do enxerto contra o hospedeiro
DRM	doença residual mínima
ECL	enxerto contra a leucemia
ILD	infusão de linfócitos do doador
ITQ	inibidor de tirosina quinase
LLA	leucemia linfóide aguda
LMA	leucemia mieloide aguda
RC	resposta completa
SLR	sobrevida livre de recaída
SMD	síndrome mielodisplásica
TMO	transplante de medula óssea

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1	<i>ITQ NA LLA FILADÉLFIA POSITIVA.....</i>	3
2.2	<i>HIPOMETILANTES NA LMA E SMD</i>	5
2.3	<i>INIBIDORES DE FLT3</i>	7
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	11
	REFERÊNCIAS	12

1 INTRODUÇÃO

As leucemias agudas são exemplos de neoplasmas hematológicos que surgem a partir da proliferação clonal não controlada de precursores das células tronco hematopoiéticas. Devido à diferença de prognóstico e tratamento, são classificadas em leucemia mieloide aguda (LMA) e leucemia linfóide aguda (LLA). Já a síndrome mielodisplásica (SMD) consiste em um grupo heterogêneo de malignidades no setor mieloide, de etiologia variável, com risco de transformação para LMA.

O transplante de medula óssea (TMO) alogênico é uma terapia curativa indicada para o tratamento de diversas patologias, como casos de leucemias agudas e SMD. Apesar da proposta curativa do TMO, a recaída de doença é a principal causa de falha após transplante, com uma incidência de cerca de 30%¹. Diante disso, se torna a maior causa de morte, correspondendo por até 50% dos óbitos que acontecem no acompanhamento dos pacientes neste período após o TMO².

Uma das principais intervenções para a prevenção da recaída consiste na infusão de linfócitos do doador, que busca fornecer o controle da doença por meio do efeito enxerto contra a leucemia. Entretanto, sua eficácia é limitada, com sobrevida global em 3 anos de 20%². Portanto, a busca por estratégias farmacológicas para a prevenção da recaída após o TMO segue sendo uma prioridade no manejo de pacientes com leucemias agudas e SMD.

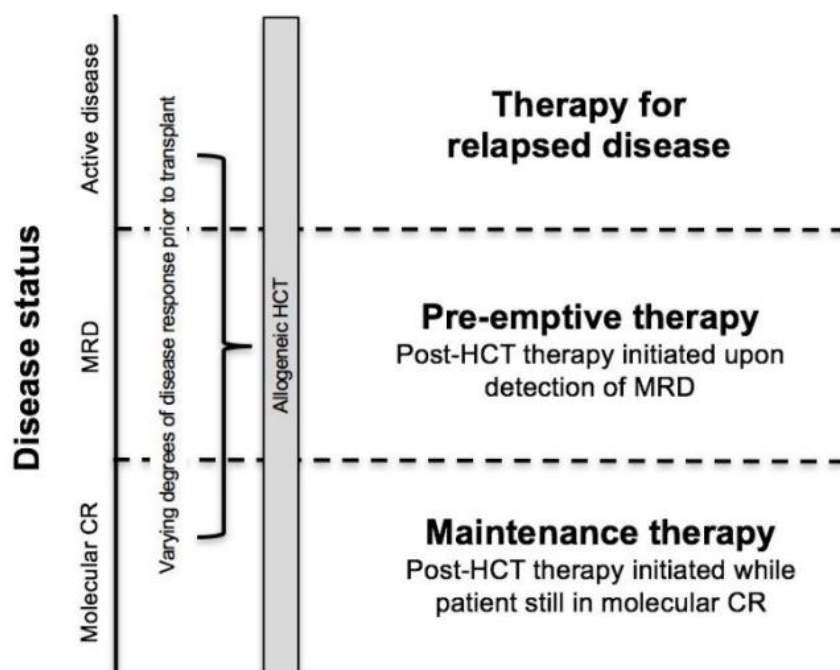
O presente trabalho pretende revisar as formas como a profilaxia medicamentosa pode ser implementada após a realização do TMO alogênico. Para tal, foi realizada uma revisão da literatura com o objetivo de trazer dados atuais e relevantes sobre como manejar esta estratégia e prevenir a recaída da doença e óbito.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A terapia medicamentosa após o TMO pode ser implementada por três formas diferentes¹. A primeira delas é a estratégia de manutenção, iniciada enquanto o paciente segue em resposta completa (RC) molecular, com potencial de reduzir o risco de recaída. Ela envolve tratar indiscriminadamente todos os pacientes após o TMO. Enquanto que garante que a terapia direcionada à doença possa ser iniciada na remissão, ela trata um número significativo de pacientes que poderiam não necessitar de tal medicamento e acabam sofrendo os efeitos de toxicidades.

Outra forma de manejo consiste no uso da estratégia preemptiva, que permite uma abordagem mais precisa, apenas começando a terapia caso haja detecção de positividade na avaliação da doença residual mínima (DRM). Esta forma poupa o avanço de terapias para aqueles em que a doença permanece indetectável. Deve-se ressaltar que esta forma exige avaliação sensível para detectar a DRM com a realização de múltiplas avaliações seriadas e tempo suficiente da detecção da DRM para o início da terapia antes que ocorra recaída clínica significativa (FIG.1).

Figura 1 — Formas de terapia após o TMO



Fonte: DeFilipp; Chen, 2023.

A última opção de terapia consiste em tratamento quando ocorre evolução para a doença ativa após a confirmação da recaída, sendo feito o emprego de quimioterapia para o controle da intercorrência.

Muitas considerações devem ser realizadas e influenciam na escolha por uma determinada forma de abordagem. É necessário avaliar o risco da doença de base e populações com maior risco de recaída, como aqueles com DRM positiva antes do TMO. A intensidade do regime de condicionamento também deve ser levada em consideração, uma vez que regimes de intensidade reduzida se correlacionam com aumento das taxas de recaída. Além disso, a presença de complicações após o transplante, como disfunção do enxerto, infecções e doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) também são pontos relevantes na avaliação do paciente¹.

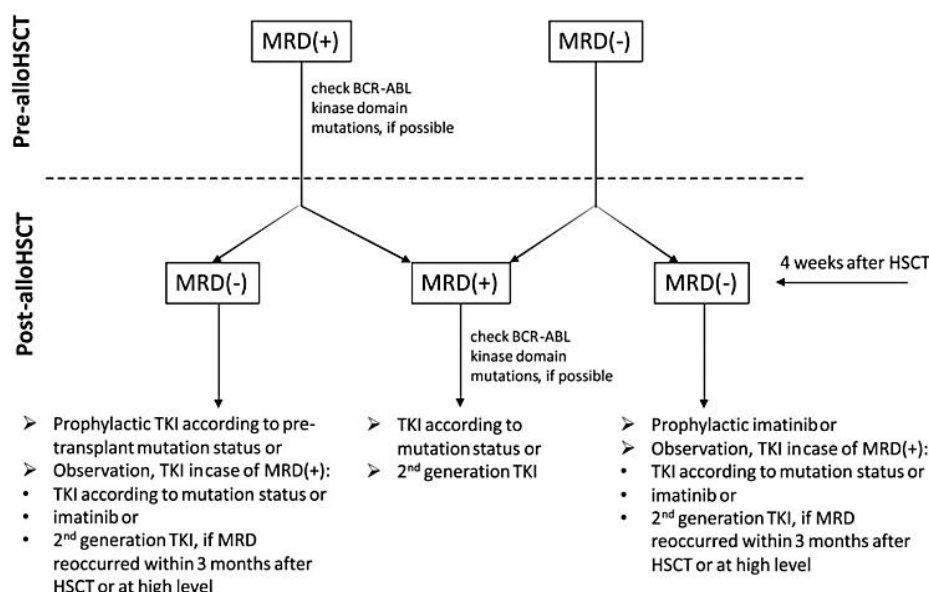
2.1 ITQ NA LLA FILADÉLFIA POSITIVA

A presença do cromossomo Filadélfia é uma das mais comuns anomalias cromossômicas em adultos. Com a introdução dos inibidores de tirosina quinase (ITQ), que inibem a atividade quinase da proteína quimérica BCR-ABL, houve uma mudança drástica do tratamento destes pacientes, com melhora do prognóstico. Entretanto, devido à elevada taxa de recaída, o TMO alogênico é indicado para a maioria dos pacientes. Apesar do seu potencial curativo estabelecido do TMO, sua aplicação está sendo revista diante do surgimento de novas terapias disponíveis, sendo questionado se ainda há benefício em pacientes que alcançam RC após quimioimunoterapia e ITQ³.

Dentre as estratégias para reduzir a incidência de recaída após o transplante (FIG. 2), estão a terapia de manutenção com o uso de ITQ, mas seu papel ainda é incerto pela escassez de estudos prospectivos e resultados conflitantes de análises retrospectivas⁴.

Quase todos os estudos que avaliaram a manutenção com ITQ após o TMO utilizaram o imatinibe, indicando sua eficiência em prevenir recaídas e erradicar células leucêmicas com o clone Filadélfia. Diante disso, o imatinibe é a primeira escolha, mas existem situações em que deve ser considerado trocar para outro ITQ. Alguns relatos com o dasatinibe indicaram a possibilidade de erradicar a DRM após falência ao imatinibe, com tolerância aceitável ao tratamento.

Figura 2 — Fluxograma sobre uso dos ITQ após o TMO



Fonte: Giebel, *et al.*, 2016.

O estudo realizado pelo grupo GMALL foi o único randomizado e mostrou que o uso profilático e preemptivo do imatinibe tem eficácia equivalente⁵. Entretanto, o reaparecimento precoce do BCR-ABL em menos de 3 meses após o transplante ou em alto nível foi associado com alto risco de recaída e baixa sobrevida livre de leucemia. Estes fatores adversos poderiam indicar os pacientes que se beneficiariam de troca para um ITQ de segunda geração, em conjunto com aqueles que possuíam resistência ao imatinibe antes do TMO. Cerca de 70% da resistência se deve a mutações no gene ABL e a recaída costuma ter a mesma mutação. Além disso, o dasatinibe deve ser considerado caso haja história de infiltração em sistema nervoso central, devido ao fato do imatinibe penetrar pouco a barreira hematoencefálica.

A primeira avaliação da DRM deve ser após a enxertia, preferencialmente no primeiro mês após o TMO, seguindo com monitorização rigorosa frequente com avaliação de medula óssea a cada 6 semanas e sangue periférico a cada 3 semanas. Se isto não for viável, é indicado o tratamento profilático com início o mais cedo possível após a enxertia, na ausência de DECH não controlada ou infecções, com avaliação de DRM a cada 3 meses¹. Se a avaliação da DRM for positiva, com detecção do BCR-ABL, sempre é indicada a pesquisa de mutações para escolha do ITQ. A troca para um ITQ de segunda geração deve ocorrer se o BCR-ABL se mantiver

positivo apesar do uso do imatinibe por 6 a 8 semanas. A dose inicial preconizada imatinibe é 400mg/dia, com alvo de 600mg/dia. Já a dose do dasatinibe seria 50 a 100mg/dia⁴.

Em relação à duração da terapia, os dados são conflitantes. Um estudo sugere continuar até obter DRM negativa em 3 testes consecutivos ou mantida por pelo menos 3 meses⁶. No estudo do grupo GMALL, o imatinibe foi administrado por 1 ano com BCR-ABL continuamente negativo e, caso houvesse 1 resultado positivo, a contagem era reiniciada⁵. Já outro estudo sugere fazer o ITQ por 12 meses, se DRM negativa, nos casos em que o TMO é realizado em primeira RC⁴. Se o transplante for realizado em segunda RC ou mais, indicam fazer indefinidamente ao menos que haja baixa tolerância. Portanto, o emprego dos ITQ deve ser individualizado de acordo com as características dos pacientes e intercorrências vivenciadas no período pós-transplante.

2.2 HIPOMETILANTES NA LMA E SMD

O TMO alogênico é uma terapia potencialmente curativa para pacientes com SMD e LMA. Apesar do progresso do transplante nos últimos anos, a taxa de falha ainda é alta. A recaída da doença ainda ocorre em cerca de 40%, principalmente no primeiro ano e nos pacientes de alto risco, sendo a principal causa de morte após o TMO⁶.

A infusão de linfócitos do doador (IDL) é uma das principais intervenções para prevenir recaída, buscando o efeito enxerto contra leucemia (ECL), mas seu papel na recaída é limitado, com sobrevida global (SG) em 3 anos de 10-20%². O desenvolvimento de novas estratégias para a prevenção do retorno da doença segue sendo prioridade.

Para mudar este cenário, a utilização de um medicamento como terapia de manutenção, capaz de aumentar o efeito ECL ou entregar diretamente atividade antitumor representa uma estratégia interessante. A grande questão é encontrar um fármaco eficaz e com toxicidade tolerável.

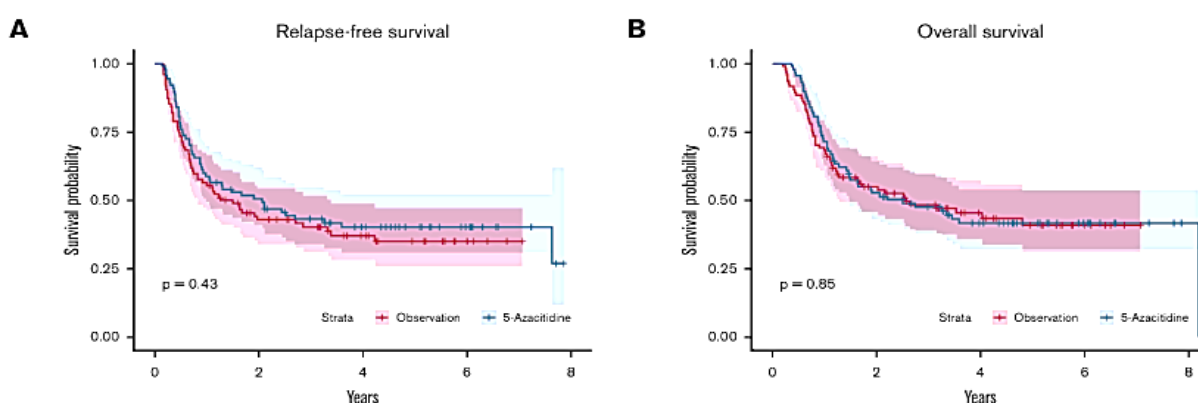
A azacitidina foi a primeira droga a ser avaliada pela atividade significativa na LMA e SMD, com potencial de promover hipometilação mesmo em baixas doses. Há também relato do aumento na expressão de antígenos leucêmicos silenciados

epigeneticamente para induzir resposta T CD8, aumentando efeito ECL e reduzindo DECH devido à indução de linfócitos T reguladores imunomodulatórios⁷.

Em um estudo inicial, foi avaliada a viabilidade da Azacitidina no período pós-transplante, buscando entender as doses e posologia ideais [8]. Foi observado que a administração de 32mg/m²/dia por 5 dias era segura e poderia ser realizada por pelo menos 4 ciclos em pacientes altamente tratados com LMA e SMD, com SG em 1 ano de 77%.

Posteriormente, foi publicado um estudo fase 3 randomizado que avaliou, em pacientes com LMA de alto risco e SMD de risco intermediário 1 a alto após TMO alogênico, a manutenção com Azacitidina no grupo intervenção e a observação no grupo controle⁷. Os pacientes deveriam estar em RC morfológica na avaliação realizada 28 dias após o transplante para serem incluídos. A dose utilizada foi 32mg/m²/dia por 5 dias a cada 4 semanas por 12 ciclos. A mediana de início da intervenção foi de 62 dias após o TMO e de número de ciclos realizados foi 4. Apenas 27,6% completou o tratamento proposto inicialmente. O desfecho primário foi a sobrevida livre de recaída (SLR), que não obteve diferença significativa entre os braços do estudo. As taxas de SG e DECH também se assemelharam. Mielossupressão foi a única toxicidade diretamente relacionada à azacitidina.

Figura 3 — SLR e SG com azacitidina



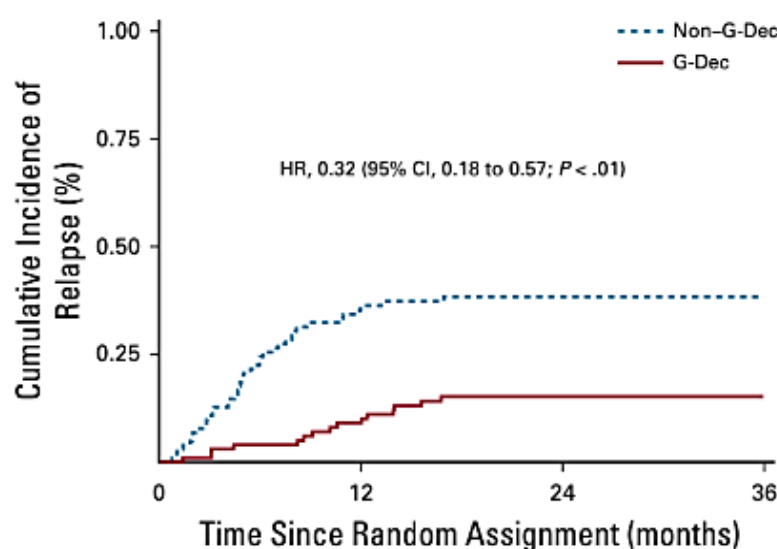
SLR (A) e SG (B) com azacitidina (linha azul) e controle (linha vermelha)

Fonte: Oran *et al.*, 2020.

A decitabina também foi avaliada em um estudo fase 2 randomizado como profilaxia de recaída em pacientes com LMA de alto risco em RC e com DRM negativa após o TMO². O efeito deste hipometilante demonstrou ser ciclo dependente, de forma

que a combinação com um agente que promova a entrada da célula no ciclo celular, como o GCSF, poderia sinergicamente levar a melhores resultados (FIG.4). No braço da intervenção, os pacientes recebiam 6 ciclos, com intervalo de 6 a 8 semanas, de GCSF 100mcg/m²/dia do D0 ao D5 e dose mínima de decitabina 5mg/m²/dia do D1 ao D5. Todos os 6 ciclos foram completados por 96% dos pacientes. A incidência cumulativa de recaída, desfecho primário do estudo, foi de 15% no grupo da intervenção e 38,3% no controle, com diferença significativa (HR 0,32; $p < 0,1$). A incidência de DECH foi significativamente menor no grupo que utilizou o hipometilante. Eventos adversos ocorreram em 93% do braço intervenção contra 83,3% do controle, a maioria grau 1 ou 2.

Figura 4 — Incidência cumulativa de recaída com GCSF com decitabina



Decitabina (linha vermelha) e controle (linha azul).

Fonte: Gao *et al.*, 2020.

2.3 INIBIDORES DE FLT3

Dentre as possíveis mutações detectadas em pacientes diagnosticados com LMA, 30% correspondem ao gene tirosina quinase 3 FMS relacionado (FLT3)⁹. Esta alteração promove a autofosforilação e crescimento das células malignas. Desde a sua descoberta, houve uma evolução em relação ao prognóstico e possibilidades de tratamento, uma vez que surgiram novos medicamentos capazes de inibir o gene. Além disso, foram descritos outros fatores a serem analisados a partir da detecção da mutação, como o subtipo (ITD ou TKD) e a presença de demais alterações genéticas

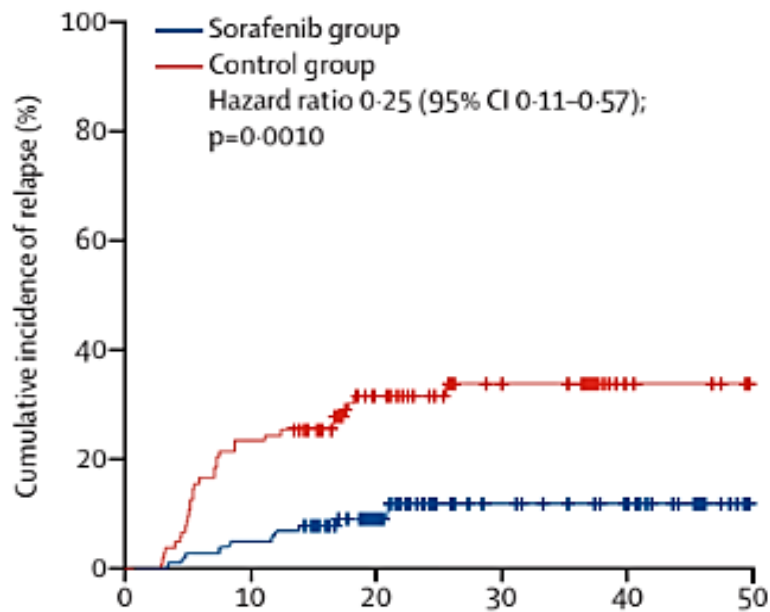
concomitantes. Isto faz com que a LMA com FLT3 mutado seja uma doença heterogênea.

Segundo a última atualização da European Leukemia Net de 2022, a mutação FLT3 classifica o paciente como risco intermediário, o que significa que esses pacientes têm prognóstico ruim e raramente se curam com quimioterapia sozinha. Nesse cenário, o TMO alogênico geralmente é indicado e pode melhorar a sobrevida, mas a taxa de recaída continua alta. Considerando que aproximadamente metade dos pacientes com FLT3-ITD recaem após o transplante, a prevenção representa uma necessidade médica ainda não alcançada¹⁰. Diante da existência de inibidores da mutação, estudos foram realizados para analisar o papel destes medicamentos como terapia de manutenção para prevenção de recaída após o TMO.

Sorafenibe é um inibidor multiquinase que bloqueia múltiplas vias envolvidas no desenvolvimento e progressão da LMA, como o FLT3, RAS, RAF, KIT e o receptor VEGF e o receptor de fator de crescimento derivado de plaqueta. Um estudo fase 2 que analisava a manutenção com sorafenibe versus placebo foi realizado¹⁰. O tratamento era iniciado entre 60 e 100 dias após o TMO, em pacientes com LMA FLT3 positiva em RC incluindo pacientes em segunda ou subsequentes RC. A dose administrada foi de 400mg/dia por 2 semanas, seguida de 600mg/dia por 4 semanas e, posteriormente, 800mg/dia até completar 24 meses. O desfecho primário foi a SLR, cuja mediana no braço intervenção não foi alcançada e no controle foi de 30,9 meses (HR 0,39; $p = 0,013$). Entretanto, houve fechamento prematuro do estudo por recrutamento inadequado. Apesar de ser fase 2 e da falha no recrutamento, este estudo, com seus mais de 4,5 anos de mediana de acompanhamento, serve como a primeira evidência placebo controlada de que a manutenção com o medicamento pode reduzir a recaída.

Posteriormente, foi publicado um estudo fase 3 randomizado, que também avaliou a estratégia de manutenção com sorafenibe em pacientes com LMA FLT3 positiva em RC antes e após o TMO¹¹. O fármaco era iniciado na dose 400mg 2x/dia entre 30 a 60 dias pós-transplante e mantido até o D180. A incidência cumulativa de recaída no primeiro ano, desfecho primário do estudo, foi de 7% no grupo intervenção e 24,5% no controle (HR 0,25; $p = 0,0010$). A incidência de DECH não foi diferente entre os grupos, sugerindo um efeito ECL independente da ocorrência de DECH.

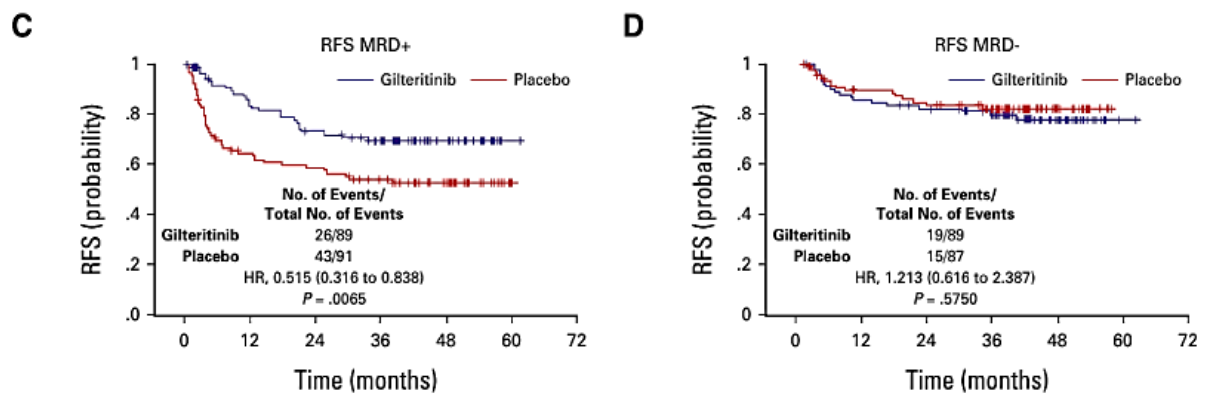
Figura 5 — Incidência cumulativa de recaída no sorafenibe (linha azul) e controle (linha vermelha)



Sorafenibe (linha azul) e controle (linha vermelha).
Fonte: Xuan *et al.*, 2020.

O gilteritinibe, um potente e bem tolerado inibidor oral aprovado para uso em LMA FLT3, também foi avaliado como possibilidade de uso pós-TMO em um estudo randomizado¹² (FIG. 6).

Figura 6 — SLR em pacientes com DRM positiva e com DRM negativa que fizeram uso de gilteritinib.



DRM positiva (C) e DRM negativa (D); Uso de gilteritinib (linha azul) e controle (linha vermelha).

Fonte: Levis *et al.*, 2024.

Os pacientes foram alocados entre D30 e D90 para o braço do placebo ou da intervenção, que receberam 120mg/dia do medicamento por 24 meses. O desfecho primário foi a sobrevida livre de recaída, que apesar de maior nos pacientes que fizeram o uso do inibidor de FLT3, não teve diferença estatisticamente significativa. O estudo também avaliou se a detecção da DRM poderia identificar quais pacientes se beneficiariam da terapia de manutenção e mostrou que aqueles com DRM positiva, antes ou após o TMO, alcançaram melhor SLR (HR 0,515; $p = 0,0065$).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TMO alogênico é considerado terapia curativa para as leucemias agudas e a SMD. Entretanto, sua execução envolve diversos desafios, que devem ser contornados para que o paciente tenha benefício diante de um tratamento de tamanha intensidade. Apesar da cura ser o objetivo final para todos os pacientes que se submetem ao transplante, a recaída ainda é uma questão preocupante e com prejuízo significativo para o sucesso de todo o processo. Diante disso, torna-se urgente a descoberta de formas que reduzam as taxas de recaída.

No passado, a estratégia de manutenção no período pós-transplante foi impedida pela ausência de agentes terapêuticos com toxicidade aceitável. Com o passar do tempo, novos medicamentos foram surgindo e iniciaram suas integrações como profilaxia de recaída após o TMO. Estudos foram realizados para tentar entender quem de fato se beneficiaria dos possíveis medicamentos capazes de reduzir as chances de retorno da doença e qual a posologia ideal para que houvesse melhora do desfecho, sem prejuízo para os pacientes em um momento tão delicado como o pós-transplante. Portanto, o uso da estratégia de profilaxia medicamentosa no período após o TMO deve ser individualizada, respeitando as particularidades de cada paciente.

REFERÊNCIAS

- 1 DEFILIPP, Z.; CHEN, Y. (2023), How I treat with maintenance therapy after allogeneic HCT. **Blood**, New York, v. 141, n. 1, p. 39-48, 2023. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012412>
- 2 GAO, L. *et al.* Effect of rhG-CSF Combined With Decitabine Prophylaxis on Relapse of Patients With High-Risk MRD-Negative AML After HSCT: An Open-Label, Multicenter, Randomized Controlled Trial. **J Clin Oncol**, New York, v. 38, n. 36, p. 4249-4259, 2020. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03277>
- 3 LUSKIN, M. Ph+ ALL: new approaches for upfront therapy. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**; [s.l.], v. 2024, n. 1, p. 78–85. 2024.doi: <https://doi.org/10.1182/hematology.2024000532>
- 4 GIEBEL, S. *et al.* Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia: A position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. **Cancer**, New York, v. 122, n. 19, p. 2941-2951. 2016. <https://doi.org/10.1002/cncr.30130>
- 5 PFEIFER, H. *et al.* Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for *BCR–ABL 1*-positive acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, [s.l.], v. 27, n. 6, p. 1254–1262, 2013. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.352>
- 6 CHEN, H. *et al.* Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. **J Hematol Oncol**, [s.l.], v. 5, p. 29, 2012. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-5-29>
- 7 ORAN, B. *et al.* A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. **Blood**, New York, v. 4, n. 21, p. 5580–5588, 2020. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002544>
- 8 DE LIMA, M. *et al.* Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. **Cancer**; New York, v. 116, n. 23, p. 5420-5431, 2010.
- 9 REIKVAM, H. Revisiting the prognostic role of FLT3 mutations in acute myelogenous leukemia. **Expert Review of Hematology**, London, England, v. 16, n. 5, p. 317-323, 2023. <https://doi.org/10.1080/17474086.2023.2202849>
- 10 BURCHERT, A. *et al.* Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With *FLT3*–Internal

Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). **J Clin Oncol**, New York, v. 38, n. 26, p. 2993-3002, 2020. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03345>

- 11 XUAN, L. *et al.* Sorafenib maintenance in patients with *FLT3*-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, London, England, v. 21, n. 9, p. 1201-1212, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30455-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30455-1)
- 12 LEVIS, M. *et al.* Gilteritinib as Post-Transplant Maintenance for AML With Internal Tandem Duplication Mutation of *FLT3*. **J Clin Oncol**, New York, v. 42, n. 15, p. 1766-1775, 2024. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02474>