



As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um conjunto de neoplasias hematopoiéticas caracterizadas por proliferação clonal de células tronco hematopoiéticas, anormalidades genéticas recorrentes, displasias em uma ou mais linhagens mieloides, hematopoiese ineficaz, citopenias persistentes (> 4 meses) e risco de evolução para leucemia mieloide aguda (LMA).

A média de idade é de 70 anos e tem incidência de 4 a 5 casos/100.000 habitantes/ano.

As definições de citopenias foram uniformizadas (OMS 2022):

- Anemia: Homens: Hb < 13g/dL
- Mulheres: Hb < 12g/dL
- Neutropenia < 1.800/dL
- Plaquetopenia: Plaquetas < 150.000/dL

A citopenia deve ocorrer em pelo 1 linhagem. Em relação a displasia, deve ser pelo menos 10% de todas as séries, sendo que micromegacariócitos, pseudoanomalia de Pelger Huet e sideroblastos em anel são achados mais específicos de SMD.

*Concordamos com a posição da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de que a inclusão em estudos clínicos deve ser considerada para todos os pacientes oncológicos.*

### I. ASSISTENCIAL

#### 1. AVALIAÇÃO INICIAL E DIAGNÓSTICO

Deve -se considerar diagnóstico de SMD na presença de citopenias (anemia, neutropenia e/ou plaquetopenia), eventualmente plaquetose; e de sintomas como fadiga, infecções recorrentes, sangramento mucocutâneo, hepatoesplenomegalia com sensação de empachamento pós prandial.

Além de exame físico completo, anamnese dirigida é fundamental, especialmente acerca de história de exposição a benzeno, radiação ou quimioterápicos, por constituir fator de risco para desenvolvimento de SMD.

Investigação diagnóstica sugerida:

- Hemograma, contagem de reticulócitos, funções renal e hepática, DHL, TSH, T4L
- Dosagem de folato, vitamina B12, perfil de ferro (ferritina, ferro, capacidade total de ligação de ferro, transferrina e saturação de transferrina)
- Sorologias (HbsAg, AntiHBC, AntiHBS, HCV, HIV, HTLV, CMV – se candidato a TMO)
- Eritropoetina sérica (EPO): de preferência, antes do início de transfusões
- Avaliação de medula óssea (MO):
  - Aspirado de MO: Mielograma, Imunofenotipagem (painel proliferativo), cariotipo, FISH, painel mieloide (análise altamente recomendada para identificação de mutações genéticas associadas à mielodisplasia)
  - Recomendamos fortemente a realização de painel mieloide para identificação de mutações associadas à mielodisplasia. Na impossibilidade de realização imediata deste exame, sugerimos armazenamento de material de MO para extração de RNA/DNA
  - Biopsia de Medula Óssea (BMO), com coloração de Perls
- Recomendamos painel germinativo adicional para predisposição hereditária à malignidade hematológica, para pacientes com menos de 50 anos de idade, história familiar positiva e fenótipo sugestivo (ver Apêndice)
- Tipagem HLA (se candidato a TMO)

#### 2. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

##### 1. Condições Precursoras:

- Hematopoese Clonal (CH): presença de uma população celular derivada de células progenitoras ou célula-tronco multipotente mutada com vantagem de crescimento, na ausência de citopenias inexplicadas, câncer hematológico ou outra desordem clonal.
- Hematopoese Clonal de Significado Indeterminado (CHIP): ausência de citopenias no sangue periférico, com presença de uma mutação somática em um gene frequentemente mutado em neoplasia mielóide. A fração do alelo variante (VAF) deve ser  $\geq 2\%$  ( $\geq 4\%$  para mutações genes ligados ao cromossomo X em homens).
- Citopenia Clonal De Significado Indeterminado (CCUS): CHIP com citopenia persistente inexplicada em um ou mais linhagens no sangue periférico, porém sem critérios para diagnóstico de SMD.

## 2. Deficiência de Cobre:

- Avaliar em pacientes com má absorção gastrointestinal, desnutrição grave, cirurgia de bypass gástrico ou pacientes com suplementação de zinco – sideroblastos em anel.

## 3. Anemia Sideroblástica Congênita (CSA)

4. Pesquisar Linfocitos Granulares Grandes (LGL) por TCR reação em cadeia da polimerase (PCR) e teste de mutação STAT3, e citometria de fluxo através do TRBC1.

5. Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN): pesquisar clone HPN através de citometria de fluxo

6. Anemia aplástica Adquirida: avaliar celularidade da medula óssea, presença de displasia em linhagens, alterações clonais em cromossomos/mutações - o diagnóstico diferencial é difícil, pois paciente com anemia aplástica pode apresentar com displasia isolada em linhagem eritróide e também podem ter mutações clonais em genes encontrados em SMD, e pacientes com SMD podem se apresentar em forma variante com medula óssea hipocelular; entidades de overlap eventualmente existem, e casos devem ser considerados individualmente.

7. Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC): considerar na presença de monocitose (>1000/mm<sup>3</sup>) correspondendo a >10% do total de leucócitos no sangue periférico.

8. Neoplasia mieloide/linfóide com rearranjo do PDGFRA/PDGFRB/FGFR1: considerar na presença de eosinofilia, pesquisar por FISH e/ou NGS rearranjos nos seguintes genes: PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, FLT3.

### 3. CLASSIFICAÇÃO DIAGNÓSTICA DA DOENÇA

#### 1. Morfológica, Genética e Citogenética

OMS 2022 – 5ª edição

SMD COM ANORMALIDADES GENÉTICAS DEFINIDORAS			
	BLASTOS	CITOGENÉTICA	MUTAÇÕES
SMD com poucos blastos e deleção 5q (SMD -5q)	<5% MO e < 2% SP	Del5q somente ou outra anormalidade, EXCETO -7 ou del(7q)	-
SMD com poucos blastos e mutação do SF3B1 (SMD-SF3B1)*	<5% MO e < 2% SP	Ausência de del(5q), - 7 ou cariótipo (KT) complexo	SF3B1
SMD com inativação bialélica do TP53 (SMD-biTP53)	< 20% em MO ou SP	Cariótipo complexo, usualmente	≥ 2 mut. do TP53 ou 1 mut. com evidência de perda numérica de cópia ou cnLOH
SMD, MORFOLOGICAMENTE DEFINIDA			
SMD com poucos blastos	<5% MO e < 2% SP	-	-
SMD hipoplásica (SMD-h)	<5% MO e < 2% SP	-	-
SMD COM EXCESSO DE BLASTOS (SMD-EB)			
SMD- EB1	5-9% MO ou 2-4% SP	-	-
SMD-EB2	10-19% MO ou 5-19 % SP ou bastonetes de Auer	-	-
SMD com fibrose	5-19% MO, 2-19% SP	-	-

SP: Sangue Periférico.

- 7: Monossomia cromossomo 7; del: deleção

A classificação da ICC 2022 também pode ser utilizada, e embora semelhante à OMS em muitos aspectos, as duas classificações não são idênticas:

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS (SMD)
SMD com displasia uni – linhagem
SMD com sideroblastos em anel (SMD – SA)
SMD – SA e displasia uni – linhagem
SMD – SA e displasia multilinhagem
SMD com displasia multilinhagem
SMD com excesso de blastos
SMD com del(5q) isolada
SMD, não classificável
<i>Entidade provisória: Citopenia refratária da infância</i>
Neoplasias mieloides com predisposição germinativa

\*Detecção de  $\geq 15\%$  sideroblastos em anel pode substituir a mutação de SF3B1 – terminologia aceitável: SMD com poucos blastos e sideroblastos em anel

	LINHAGENS DISPLÁSICAS	CITOPENIAS	CITOSSES	BLASTOS (SP OU MO)	CITOGÉNICA	MUTAÇÕES
SMD mutação dSF3B1 (SMD-SF3B1)	$\geq 1$	$\geq 1$	0	< 5% MO < 2% SP	Todas, exceto del(5q), -7, del(7q), abn3q26.2 ou KT complexo	SF3B1 ( $\geq 10\%$ VAF), s/ mutação multi-hit TP53 ou RUNX1
SMD com del(5q) [SMD-del(5q)]	$\geq 1$	$\geq 1$	Plaquetose	<5% MO <2% SP	del(5q), c/ 1 alt adicional, exceto -7 ou del(7q)	Todas, exceto multi-hit TP53
SMD, sem displasia	0	$\geq 1$	0	<5% MO <2% SP	- 7, del(7q) ou KT complexo	Todas, exceto multi-hit TP53 ou SF3B1 ( $\geq 10\%$ VAF)
SMD, com displasia Uni - linhagem	1	$\geq 1$	0	<5% MO <2% SP	Todas, exceto critério para SMD - del(5q)	Todas, exceto multi-hit TP53; s/ critério p/ SMD-SF3B1
SMD, com displasia Multilinhagem	$\geq 2$	$\geq 1$	0	<5% MO <2% SP	Todas, exceto critério para SMD - del(5q)	Todas, exceto multi-hit TP53; s/ critério p/ SMD-SF3B1
SMD com excesso de blastos (SMD-EB)	$\geq 1$	$\geq 1$	0	5-9% MO 2-9% SP	Todas	Todas, exceto multi-hit TP53
SMD/LMA	$\geq 1$	$\geq 1$	0	10-19% MO ou SP	Todas, exceto definidoras de LMA	Todas, exceto NPM1, bZIP CEBPA ou TP53

\*O limiar de blastos de 20% definindo LMA permanece, mas lesões genéticas adicionais são agora consideradas como definidoras de LMA para neoplasias mieloides com  $\geq 10\%$  de blastos (**vide Pathway de LMA**)

KT: Cariótipo

## 2. Qualificadores:

- Relacionada a terapêutica: associada a exposição prévia a quimio, radioterapia e/ou agentes imunossupressores.
- Predisposição de linhagem germinativa: **vide Apêndice A**

#### 4. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

PONTUAÇÃO	Hb (g/dL)	NEUTRÓFILOS	PLAQUETAS	BLASTOS (%)	CARIÓTIPO (KT)
0	≥10	≥ 800	≥ 100	≤ 2	-Y, del(11q)
0,5	--	< 800	50 - 100	2 - 5	--
1	8 - 10		< 50	--	normal, del(5q), del(12p), del(20q), 2 alterações incluindo del(5q)
1,5	< 8	--	--	--	--
2	--	--	--	5 - 10	Del(7q), +8, +19, i(17q), quaisquer ≤ 2 alterações, independente do clone
3	--	--	--	> 10	-7, inv(3), +(3q), del(3q), 2 alts incluindo -7/del(7q), complexo (3 anormalidades)
4	--	--	--	--	> 4 anormalidades
PONTOS	RISCO				
≤ 1,5	MUITO BAIXO				
2 - 3	BAIXO				
3,5 - 4,5	INTERMEDIÁRIO				
5 - 6	ALTO				
> 6,5	MUITO ALTO				

R IPSS – (<https://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/>)

#### 5. TRATAMENTO BASEADO NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

##### 5.1. SMD DE BAIXO RISCO

Incluem as classificações abaixo:

- IPSS: BAIXO / INTERMEDIÁRIO 1
- IPSS-R: MUITO BAIXO /BAIXO/ INTERMEDIÁRIO (ESCORE <3,5)
- IPSS-M: MUITO BAIXO /BAIXO/ MODERADO BAIXO

IPSS – R	PONTUAÇÃO TOTAL	SOBREVIDA MEDIANA SEM TERAPIA (ANOS)	25% PROGRESSÃO LMA SEM TERAPIA (ANOS)
MUITO BAIXO	≤1,5	8,8	NÃO ALCANÇADA
BAIXO	1,5 - ≤ 3	5,3	10,8
INTERMEDIARIO	≥ 3 A ≤ 4,5	3	3,2
ALTO	> 4,5 A ≤ 6	1,6	1,4
MUITO ALTO	> 6	0,8	0,7

O planejamento terapêutico será direcionado de acordo com as citopenias presentes. O tratamento do paciente com SMD de baixo risco foca mais no controle dos sintomas decorrentes das citopenias, procurando otimizar e preservar a qualidade de vida, do que almejar uma cura da condição. Embora SMD de baixo risco não seja considerada uma neoplasia com possibilidade de cura exceto através de TMO alogênico, de modo geral não se recomenda a realização de TMO alogênico em pacientes com SMD de baixo risco pois isso não está associado com melhora da sobrevida.

### **5.1.1. ANEMIA SINTOMÁTICA**

A terapia de escolha para pacientes com SMD baixo risco e anemia sintomática são os agentes estimuladores de eritropoese (ESAs). Com taxas de resposta entre 30 e 60% e duração de resposta entre 12 e 24 meses. Dependência transfusional e níveis de eritropoetina sérica (EPOs) são os 2 principais fatores prognósticos de resposta a ESAs.

**5.1.1.1 Baixa dependência transfusional (< 2 transfusões/mês) e EPOs < 200 – 500: Alta chance de resposta à Eritropoetina (EPO)**

**5.1.1.2 Alta dependência transfusional (> 2 transfusões/mês) e EPOs > 500: baixas chances de resposta a ESAs (<10%).**

**5.1.1.3 SMD del 5q com anemia e dependência transfusional**

- Terapia de primeira linha é Lenalidomida (dose de 5-10 mg/dia)
- Falha de Lenalidomida: Considerar
  - Hipometilante em dose baixa
  - Lenalidomida + EPO

**5.1.1.4 SMD – com Sideroblastos em Anel**

- Paciente com dependência transfusional (independente nível EPO e/ou carga de dependência transfusional):  
Terapia de primeira linha é Luspatercept
- Paciente com anemia sem dependência transfusional:
  - Se EPO <500: EPO
  - Se EPO >500: Luspatercept
- Sem resposta a Luspatercept:
  - Se EPO <500: EPO + GCSF
  - Se EPO >500: considerar Lenalidomida

**5.1.1.5 Ausência de del5q e SA**

- Se anemia com dependência transfusional – avaliar nível de EPO
  - EPO <500: EPO (+ GCSF) (escolha), Luspatercept
  - EPO >500: Avaliar critérios que predizem probabilidade de resposta com imunossupressão (IS)
    - SMD hipoplásica
    - HLA-DR15
    - Presença de clone HPN
    - Paciente <60 anos
    - Blastos MO <5%
    - Presença de células T clonais com mutação STAT3 ou STAT5B
- Nestes casos – considerar terapia imunossupressora com Antitumoglobulina de cavalo (ATG) + Ciclosporina (CSA) ± Eltrombopague
- Baixa probabilidade de resposta com IS – Considerar
  - Luspatercept
  - Lenalidomida
  - Agentes hipometilantes em dose baixa (vide abaixo) - Azacitidina mínimo 6 ciclos, Decitabina mínimo 4 ciclos
  - Em pacientes jovens, com SMD com grave dependência transfusional e sem melhora com opções descritas acima – discutir possibilidade de TMO Alogênico
  - Na ausência de dependência transfusional, com anemia leve – tratar com EPO agente isolado se EPO sérica <500
- Na ausência de dependência transfusional, com anemia leve – tratar com EPO agente isolado se EPO sérica <500

### **5.1.2. ERITROPOETINA**

Dose: 40.000 a 60.000UI via SC, até 2 vezes na semana

- Hemoglobina (Hb) alvo: 10 a 12 g/dL; não exceder 12 g/dL. Ao chegar no nível desejado, reduzir dose ou suspender a medicação.
- Espera-se aumento nos níveis de Hb de pelo menos 1 a 2 g/dL ou redução significativa na necessidade transfusional de hemácias.

### 5.1.3. LUSPATERCEPT

Dose inicial: 1mg/kg EV, a cada 3 semanas

- Caso não seja atingida independência transfusional em 9 semanas (3 doses consecutivas), a dose pode ser aumentada para 1,33mg/kg e subsequentemente após mais 3 doses para 1,75mg/kg/dose a cada 3 semanas

### 5.1.4. LENALIDOMIDA

Dose: 10 mg/d VO D1 a D21, a cada 28 dias

- Espera-se resposta em 2 a 4 meses de tratamento

### 5.1.5. FILGRASTIM / FATOR ESTIMULANTE DE COLÔNIA DE GRANULÓCITOS (G-CSF)

Dose: 10 –20 mcg/kg, via SC de 1–2x/sem

### 5.1.6. AGENTES HIPOMETILANTES (HMA) EM BAIXAS DOSES

#### • AZACITIDINA

Dose: 75 mg/m<sup>2</sup>/dia EV ou SC D1 a D3, a cada 28 dias

#### • DECITABINA

Dose: 20 mg/m<sup>2</sup>/dia EV D1 a D3, a cada 28 dias

### 5.1.7. IMUNOSSUPRESSÃO (IS) ± ELTROMBOPAGUE

#### IS: ANTITIMOGLOBULINA DE CAVALO (ATG) ± CICLOSPORINA (CSA)

- **ATG:** 40 mg/Kg/dia EV, por 4 dias
- **CSA:** 3 - 5mg/Kg/dia VO, dividida em 2 doses diárias
  - Ajustar dose para atingir níveis séricos entre 150 – 250ng/mL.
  - Deve ser mantido tratamento com CSA por pelo menos 6 meses
  - Considerar falha terapêutica se ausência de resposta em 3 a 6 meses

### 5.1.8. NEUTROPENIA E/OU PLAQUETOPENIA CLINICAMENTE RELEVANTES

Existem poucas alternativas terapêuticas para pacientes com SMD de baixo risco com neutropenia e/ou plaquetopenia clinicamente relevantes. Consideramos as seguintes estratégias como válidas a serem consideradas, levando em consideração as peculiaridades de cada caso. Para casos sem repercussão clínica, monitorar e observar também pode ser considerado uma estratégia.

#### 5.1.8.1. HMA em Baixas Doses

##### • AZACITIDINA

Dose: 75 mg/m<sup>2</sup>/dia EV ou SC D1 a D3, a cada 28 dias

##### • DECITABINA

Dose: 20 mg/m<sup>2</sup>/dia EV D1 a D3, a cada 28 dias

#### 5.1.8.2. IMUNOSSUPRESSÃO (IS) ± ELTROMBOPAGUE

- **IS:** ANTITIMOGLOBULINA DE CAVALO (ATG) ± CICLOSPORINA (CSA).
- **ATG:** 40 mg/Kg/dia EV, por 4 dias
- **CSA:** 3 – 5mg/Kg/dia VO, dividida em 2 doses diárias
  - Ajustar dose para atingir níveis séricos entre 150 – 250ng/mL.
  - Deve ser mantido tratamento com CSA por pelo menos 6 meses

Se plaquetopenia severa, Eltrombopague como agente único pode ser considerado.

Considerar IS se em pacientes com critérios preditores de resposta:

- SMD hipoplásica
- HLA-DR15
- Presença de clone HPN
- Paciente <60 anos
- Blastos MO <5%
- Presença de células T clonais com mutação STAT3 ou STAT5B

Considerar falha terapêutica se ausência de resposta em 3 a 6 meses.

#### 5.1.8.3. Agonistas Trombopoetina (TPO) - para pacientes com plaquetopenia grave isolada

##### • ELTROMBOPAGUE

Dose inicial: 50mg VO 1x/dia

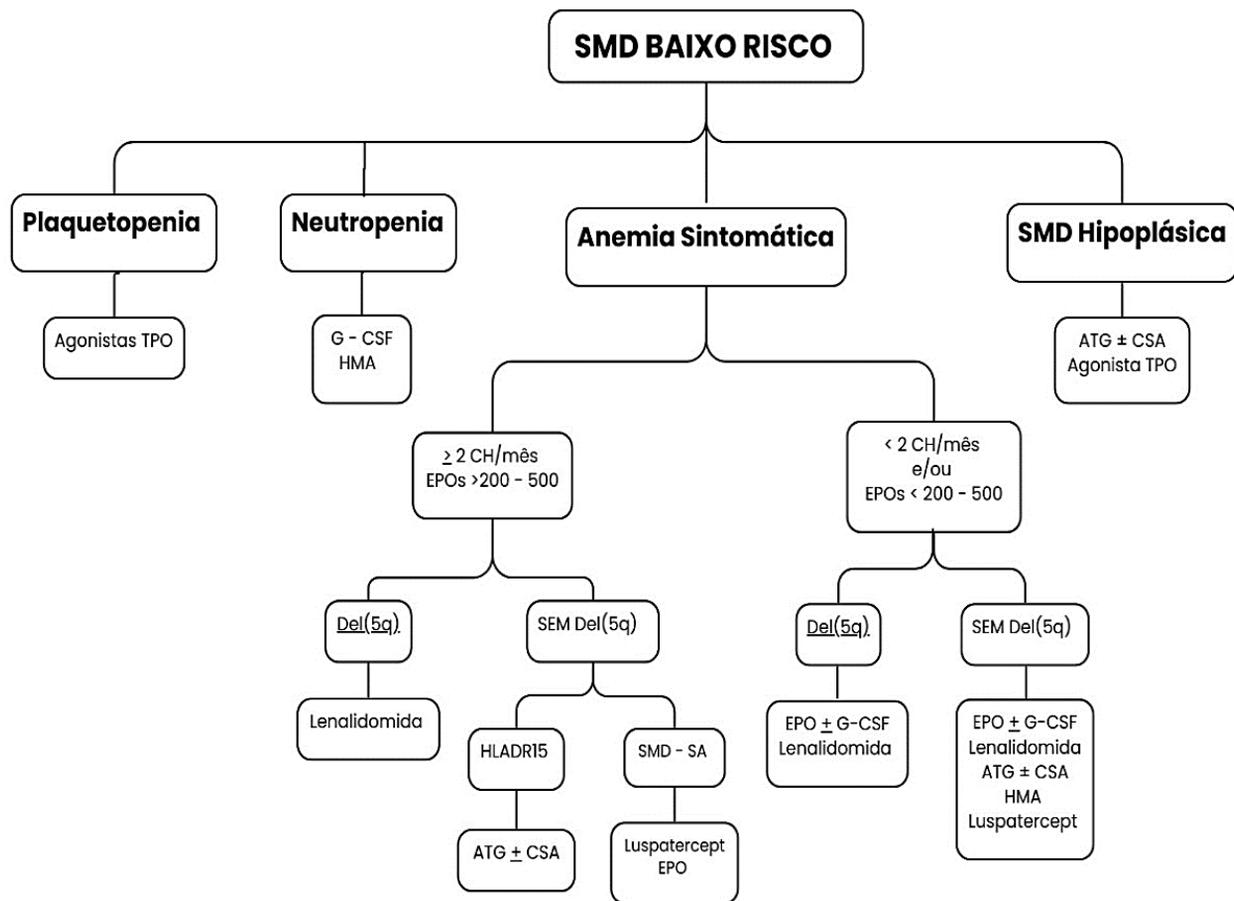
Dose máxima: 300mg VO 1x/dia. Aumentar em 50mg a cada 2 semanas até chegar à dose máxima.

- Plaquetometria alvo: > 100.000/mm<sup>3</sup>

##### • ROMIPLOSTINA

Dose inicial: 250mcg via SC

- Pode ser aumentada semanal ou quinzenalmente em 250mcg, até dose máxima de 1500mcg
  - Aumento da dose para o próximo nível, se após 4 semanas com a dose atual, o indivíduo não tiver alcançado uma resposta plaquetária definida pelo IW



## 5.2. SMD DE ALTO RISCO

- IPSS: INTERMEDIÁRIO 2, ALTO
- IPSS-R: INTERMEDIÁRIO, ALTO, MUITO ALTO (SCORE ≥3,5)
- IPSS-M: INTERMEDIÁRIO ALTO, ALTO, MUITO ALTO

Na doença de alto risco há maior risco de progressão para LMA e conseqüente menor sobrevida. A terapêutica deve objetivar a mudança do curso da doença, incluindo opções como TMO alogênico. HMA e, menos frequentemente, quimioterapia (QT) empregada para tratamento de leucemia mieloide aguda (LMA – Like). Na maior parte dos casos os HMA são a 1ª linha de tratamento.

Deste modo, sempre que paciente apresentar condições clínicas e preencher critérios bem estabelecidos para TMO alogênico, o encaminhamento **precoce** para avaliação de transplante é primordial.

Potenciais candidatos passam por avaliação multidisciplinar, são submetidos a escores de comorbidades e risco de doença, pela equipe de TMO e terapia celular.

Recomendamos avaliação geriátrica a todos os pacientes acima de 60 anos.

Ressalta-se que pacientes com **mutação TP53, particularmente bialélica**, tem prognóstico reservado mesmo com TMO. Nesta situação recomenda-se discussão detalhada conjunta com equipe de transplante e, quando disponível, estudo clínico deve ser considerado.

Para maiores detalhes acerca de TMO alogênico, vide Pathway específico.

### 5.2.1 PACIENTE ELEGÍVEL A TMO ALOGÊNICO

#### 5.2.1.1. Opções terapêuticas

##### 5.2.1.1.1. TMO alogênico

O paciente poderá ser imediatamente encaminhado para transplante, se doador disponível, com ou sem terapia de indução, a depender do caso.

Para informações mais detalhadas vide Pathway de TMO alogênico para doenças mielóides.

##### 5.2.1.1.2. Terapia de Indução

Considerar em pacientes com número aumentado de blastos, com intuito de atingir <5% de células blásticas na MO. Tal estratégia é particularmente importante para pacientes que receberão condicionamento de intensidade reduzida (RIC). A melhor estratégia de indução ainda não foi determinada.

- **HMA (Azacitidina ou Decitabina) seguido TMO alogênico**

Os HMA, em doses convencionais, podem ser utilizados como terapia de indução para redução de porcentagem de blastos ou como estratégia terapêutica até que doador compatível seja identificado, por 2 a 6 ciclos. Neste caso, estudo de MO deverá ser realizado, após 1 a 2 ciclos, para avaliação de recuperação medular ou potencial necessidade de ciclos adicionais até o TMO. A associação de HMA com outros agentes como venetoclax e inibidores IDH1/2 estão sob investigação em estudo clínico.

MEDICAÇÃO	DOSE	DIAS	VIA	INTERVALO	Nº DE CICLOS
AZACITIDINA	75 mg/m <sup>2</sup>	D1 a D7	SC ou EV	28 dias	Até TMO
DECITABINA	20 mg/m <sup>2</sup>	D1 a D5 ou D1 a D10	EV	28 dias	Até TMO

- **Quimioterapia intensiva seguida de TMO alogênico**

De indicação limitada, pode ser útil para pacientes fit, < 70 anos, SEM cariótipo desfavorável e > 10% blastos na MO.

Protocolo 3 + 7: I3A7 – IDARRUBICINA 3dias + CITARABINA 7 dias

D3A7 – DAUNORRUBICINA 3 dias + CITARABINA 7 dias

MEDICAÇÃO	DOSE	DIAS	VIA	Nº DE CICLOS
CITARABINA	100-200mg/m <sup>2</sup>	D1 – D7	EV infusão contínua 24h	Ciclo único
IDARRUBICINA OU DAUNORRUBICINA	12mg/m <sup>2</sup> 60 - 90 mg/m <sup>2</sup>	D1 – D3	EV	Ciclo único

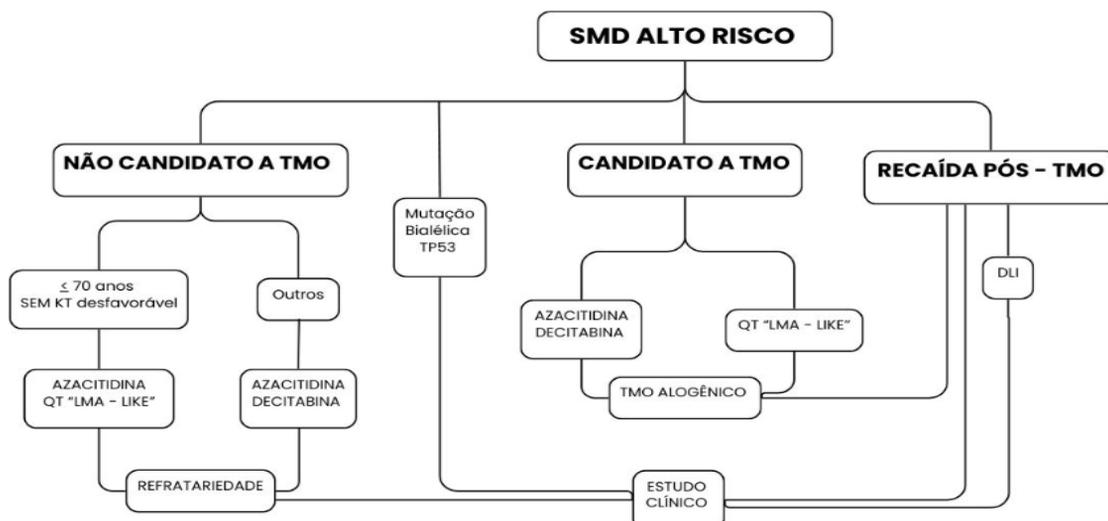
Ref: Mayer RJ, et al. N Engl J Med. 1994. Oct 6. 331 (14) 896-903

## 5.2.2 PACIENTE NÃO ELEGÍVEL A TMO ALOGÊNICO

### 5.2.2.1 HMA até progressão de doença

Devem ser usados pelo menos 4 a 6 ciclos. Se houver benefício clínico, seguir tratamento até progressão ou toxicidade limitante.

MEDICAÇÃO	DOSE	DIAS	VIA	INTERVALO	Nº DE CICLOS
AZACITIDINA	75 mg/m <sup>2</sup>	D1 a D7	SC ou EV	28 dias	Até progressão
DECITABINA	20 mg/m <sup>2</sup>	D1 a D5 ou D1 a D10	EV	28 dias	Até progressão



## 6. AVALIAÇÃO DE RESPOSTA

- Os critérios de resposta do IWG 2006 definem 4 aspectos de resposta baseados em objetivos de tratamento (Modificação da história natural da doença, melhora hematológica - HI, citogenética e qualidade de vida) e foram atualizados para SMD baixo risco em 2018 (IWG 2018) e alto risco em 2023 (IWG 2023).
- IWG 2018:
- 6.1. Critérios de Resposta de acordo com modificação da história natural da doença:**

CATEGORIA	CRITÉRIO DE RESPOSTA
RESPOSTA COMPLETA (RC/CR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MO <math>\leq</math> 5% mieloblastos, todas linhagens normomaturativas</li> <li>Displasia persistente pode existir</li> <li>SP: Hb <math>\geq</math> 11g/dL Pla<sub>q</sub> &gt; 100.000 Neutrófilos <math>\geq</math> 1000 Blastos ausentes</li> </ul>
REMISSÃO PARCIAL (RP/PR)	Todos critérios RC se anormais pré – tratamento, exceto: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Redução blastos <math>\geq</math> 50%, mas ainda &gt; 5%</li> <li>- Celularidade e morfologia não relevantes</li> </ul>
RC MEDULAR	MO: $\leq$ 5% mieloblastos E redução blastos $\geq$ 50% pré – tratamento
DOENÇA ESTÁVEL	Falha em atingir $\geq$ RP, sem evidência de PD por > 8 semanas
FALHA	Óbito durante tratamento ou PD
RECAÍDA PÓS RC ou RP	Pelo menos 1 dos abaixo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Volta % blastos na MO pré – tratamento</li> <li>- Decréscimo <math>\geq</math> 50% dos níveis de resposta em neutrófilos e plaquetas</li> <li>- Queda <math>\geq</math> 1,5g/dL ou dependência transfusional</li> </ul>
RESPOSTA CITOGENÉTICA	COMPLETA: Desaparecimento de anormalidades cromossômicas, sem surgimento de novas PARCIAL: $\geq$ 50% das anormalidades cromossômicas pré – existentes
PROGRESSÃO DE DOENÇA (PD)	Pacientes com: <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 5% blastos: <math>\geq</math> 50% de aumento de blastos para &gt; 5%</li> <li>5 – 10% blastos: <math>\geq</math> 50% de aumento de blastos para &gt; 10%</li> <li>10 – 20% blastos: <math>\geq</math> 50% de aumento de blastos para &gt; 20%</li> <li>20 – 30% blastos: <math>\geq</math> 50% de aumento de blastos para &gt; 30%</li> </ul> Quaisquer abaixo: <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq</math> 50% de decréscimo da máxima resposta em neutrófilos e plaquetas</li> <li>Queda <math>\geq</math> 2,0g/dL</li> <li>Dependência transfusional</li> </ul>
SOBREVIDA	Objetivos: <ul style="list-style-type: none"> <li>Global (SG/OS): óbito por qualquer causa</li> <li>Livre de Eventos (SLE): falha ou óbito por qualquer causa</li> <li>Livre de Progressão (SLP/PFS): PD ou óbito por SMD</li> <li>Livre de Doença (DFS): tempo para recaída</li> <li>Óbito causa – específica: óbito relacionado a SMD</li> </ul>

- PD: progressão de doença CR/RC: Resposta completa; PR/PR: Resposta Parcial; SD: Doença estável; HI: melhora hematológica; ORR: taxa resposta global; MO: medula óssea; SP: sangue periférico

- 6.2. Critérios de Resposta de acordo com melhora hematológica (HI):

CATEGORIA	CRITÉRIO DE RESPOSTA
RESPOSTA ERITRÓIDE (pré – tratamento < 11g/dL)	- Aumento Hb $\geq$ 1,5g/dL - Redução de dependência transfusional em $\geq$ 4 unidades de CH/8 semanas, comparados com número pré – tratamento, nas 8 semanas anteriores. Somente transfusões de CH se Hb $\leq$ 9g/dL pré – tratamento são contabilizadas na avaliação de resposta eritróide.
RESPOSTA PLAQUETÁRIA (pré – tratamento < 100.000)	Aumento absoluto $\geq$ 30.000, para pacientes inicialmente com > 20.000 plaquetas
RESPOSTA NEUTRÓFÍLICA (pré – tratamento < 1000/mm <sup>3</sup> )	Aumento absoluto > 500 cél/ mm <sup>3</sup>
PD ou RECAÍDA PÓS HI	Ao menos 1 dos abaixo: $\geq$ 50% decréscimo da melhor resposta em neutrófilos ou plaquetas Queda Hb $\geq$ 1,5g/dL Dependência transfusional

- PD: progressão de doença; CH: Concentrado de hemácias; Hb: hemoglobina; HI: melhora hematológica

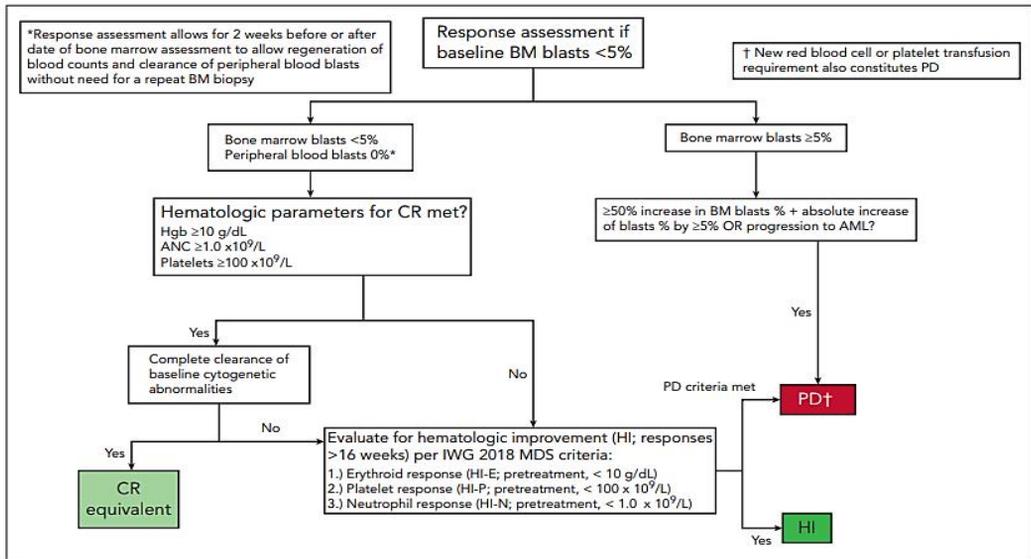
- Na SMD – AR, os modelos prognósticos atuais classificam de acordo com a pontuação abaixo:

- R – IPSS: > 3,5 pontos
- M – IPSS: > 0 – ou seja, qualquer pontuação, das categorias moderado – alto, alto e muito alto risco.

RESPOSTA	IMG 2023
CR	MO: < 5% blastos, pode haver displasia persistente SP: Hb ≥10 g/dL, plaq ≥100.000; neutrófilos ≥1.000; blastos 0%
CR equivalente	MO basal <5% blastos • MO: <5% mieloblastos; pode haver displasia persistente • SP: Hb ≥10 g/dL, plaq ≥100.000; neutrófilos ≥1.000; blastos 0% • Resposta Citogenética Completa (desaparecimento das alts citogenéticas basais)
PR	Todos critérios de CR exceto: • MO: ≥50% decrescimento nos blastos em relação ao pré – tratamento, mas ainda ≥5% • Celularidade e morfologia não relevantes
CR <sub>L</sub> (CR <sub>uni</sub> , CR <sub>bi</sub> )	MO: <5% mieloblastos; pode haver displasia persistente • SP: blastos 0% • CR <sub>uni</sub> : SP, sem critérios de CR, mas somente 1 dos seguintes: Hb ≥10g/dL; plaq ≥100.000; neutrófilos ≥1.000 • CR <sub>bi</sub> : SP, sem critérios de CR, mas somente 2 dos seguintes: Hb ≥10g/dL; plaq ≥100.000; neutrófilos ≥1.000
CR <sub>h</sub>	MO: <5% mieloblastos; pode haver displasia persistente • SP: sem critérios para CR ou CR <sub>L</sub> , Hb sem limite; plaq ≥50.000; neutrófilos ≥ 500; blastos 0%
HI	HI definida de acordo com critérios de resposta do IWG 2018 • Sem critério para CR (ou equivalente), CR <sub>uni</sub> ou CR <sub>L</sub> • HI <sub>eritróide</sub> (HI-E) • HI <sub>plaquetas</sub> (HI-P) • HI <sub>neutrófilos</sub> (HI-N)
ORR	ORR = CR (or CR equivalente) + PR + CR <sub>L</sub> + CR <sub>h</sub> + HI
Sem Resposta	Sem critérios para CR (ou CR equivalente), PR, CR <sub>L</sub> , CR <sub>h</sub> , ou HI
Não Avaliável	Pacientes que ainda não foram acessados para avaliação de resposta, quaisquer sejam os motivos
Resposta Citogenética	COMPLETA: desaparecimento de anormalidades cromossômicas, sem surgimento de novas PARCIAL: redução de ≥50% das anormalidades cromossômicas
PD	Quaisquer dos critérios abaixo: - PD por blastos: aumento relativo ≥50% nos blastos E absoluto em pelo menos 5% pré – tratamento atual - PD por piora de citopenia: nova ou repetida (> 1 vez e em ≥7 dias) necessidade de transfusão de CH ou plaquetas em intervalo de 8 semanas, não associadas a quadros agudos (ex sepse, sangramento TGI) ou ao tratamento, na ausência de HI de pelo menos 1 linhagem definida acima. - PD para LMA: aumento ≥50% nos blastos em relação ao basal, para ≥20%
Recaída da Doença	Quaisquer dos abaixo: Recaída por blastos: - aumento absoluto ≥5% e relativo ≥ 50% de blastos na MO desde última avaliação - reaparecimento de blastos em SP - surgimento de doença extramedular (sarcoma mielóide) Recaída por piora de citopenia: - Decrescimento de ≥ 50% dos níveis absolutos máximos de resposta de plaquetas ou neutrófilos - Queda de Hb em 1,5 g/dL associada a redução absoluta na mesma linhagem: - Hb <10g/dL, plaquetas <100.000, neutrófilos <1.000 - necessidade recorrente de > 1 TX de CH/plaquetas, com intervalo de 7 dias entre cada, não relacionadas a eventos agudos (ex. sepse, sangramento TGI) ou efeitos do tratamento, na ausência de HI de pelo menos 1 linhagem listada acima

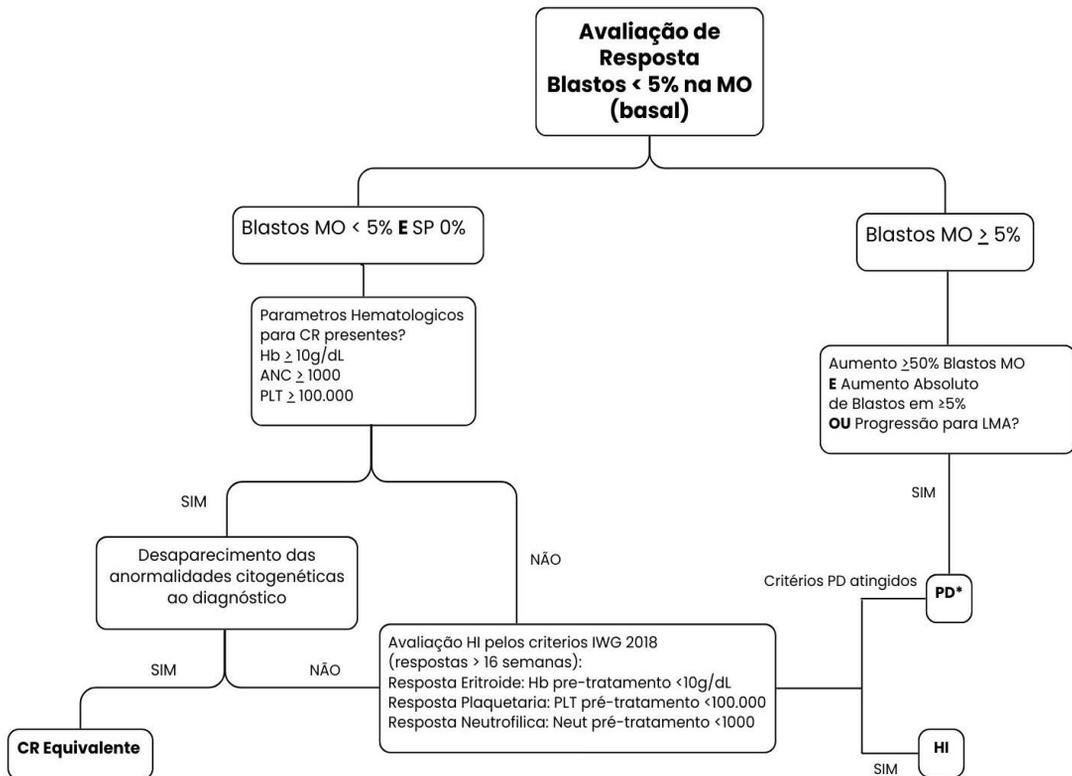
CR: Resposta completa; PR: Resposta Parcial; SD: Doença estável; CRL: CR com recuperação de contagem limitada; CRuni : CR unilinhagem; CRbi: CR bilinhagem; CRh: CR recuperação hematológica parcial; PD: Progressão de doença; HI: melhora hematológica; ORR: taxa resposta global; MO: medula óssea; SP: sangue periférico; TGI: trato gastrointestinal; TX: transfusão





**Figure 2. Response assessment flowchart for patients with <5% BM blasts at baseline (ie, prior to the current line of therapy).** A response assessment flowchart for patients with HR-MDS with <5% BM blasts at baseline is depicted. High-risk disease status in these patients can result from high-risk cytogenetic abnormalities (eg, complex karyotype) and/or the degree of cytopenia. If a patient achieves hematologic recovery consistent with thresholds for CR (ie, Hb ≥ 10 g/dL, platelets ≥100 × 10<sup>9</sup>/L, and ANC ≥1.0 × 10<sup>9</sup>/L) as well as complete clearance of all baseline cytogenetic abnormalities, this should be reported as a CR equivalent. Patients who do not achieve complete cytogenetic remission (or who are not evaluable for cytogenetic clearance because of a normal karyotype at baseline) should be evaluated for HI and PD and reported as such. For patients with <5% BM blasts at baseline the definition of PD might be applied to patients with a ≥50% relative increase in BM blast count who do not have an absolute increase of ≥5% blasts in the right clinical context (eg, worsening disease-related cytopenias). Criteria for CR, HI, SD, and PD are provided in Table 1.

### 6.3.2. Avaliação de Resposta para pacientes com SMD Alto Risco e <5% de blastos na MO



Doença de AR é representada por alterações citogenéticas de alto risco ou grau de citopenia.

CR equivalente: recuperação hematológica consistente com parâmetros de CR associado com desaparecimento de anomalias citogenéticas basais

Se não houver resposta citogenética completa ou se não avaliável para resposta citogenética (p. ex. cariótipo basal normal), avaliação para HI e/ou PD deverá ser realizada

## II. GLOSSÁRIO

MO: medula óssea  
SP: sangue periférico  
Hb: hemoglobina  
PLT : Plaquetas  
CH: Concentrado de hemácias  
TGI: trato gastrointestinal  
TX: transfusão  
CR: Resposta completa  
PR: Resposta Parcial  
SD: Doença estável  
CRL: CR com recuperação de contagem limitada  
CRuni : CR unilinhagem  
CRbi: CR bilinhagem  
CRh: CR recuperação hematológica parcial  
PD: Progressão de doença  
HI: melhora hematológica  
ORR: taxa resposta global

### Apêndice A

#### Síndromes de Predisposição Germinativa/ Hereditária

- Podem ter aumento da toxicidade e aplasia prolongada relacionadas ao tratamento
  - Mutações constitucionais que predispõem à malignidade mielóide podem ocorrer sem estigmas clínicos de distúrbio hereditário ou história familiar devido à heterogeneidade fenotípica, além de poder corresponder ao caso índice, ou seja, no indivíduo que teve a primeira mutação na família
  - Pacientes abaixo de 50 anos com SMD, com outras neoplasias associadas devem ser investigados para predisposição germinativa. Contudo, mutações como em DDX41, tem maior latência até o aparecimento, e faixa etária preferencial semelhante a SMD de novo.
1. Aconselhamento genético: consulta com um especialista no caso de neoplasias mielodisplásicas de predisposição hereditárias está indicada:
- Aconselhamento antes de solicitar o exame genético  
Avaliação das necessidades e preocupações do paciente em relação a:  
Conhecimento de testes genéticos para câncer e/ou outros riscos hereditários de falência da MO, incluindo riscos, benefícios, limitações dos testes e implicações dos resultados para os Familiares  
Mutações identificadas no SP ou MO como somáticas associadas à SMD podem identificar mutações constitucionais (linhagem germinativa) fornecendo lógica para testar um tecido constitucional.
  - Histórico médico e familiar detalhados
    - Comorbidades, exposição, antecedente de câncer (idade do diagnóstico, toxicidades relacionadas ao tratamento e atenção a malignidades sólidas e líquidas no mesmo indivíduo)
    - História pessoal de citopenias, imunodeficiência/desregulação, malformações congênitas, baixa estatura, atrasos no desenvolvimento pulmonar ou hepático, fibrose pulmonar ou hepática e ascendência com notação se houver consanguinidade
    - Educação do paciente sobre padrão de herança, penetrância, expressividade variável
    - Discussão de possíveis resultados positivos (patogênico ou provavelmente patogênico), negativos, variantes de significado indeterminado e resultados em mosaico
    - Implicação clínica dos resultados dos testes para o paciente e familiares
    - Custo de testes genéticos
2. Fonte de DNA apropriada para testes genéticos germinativos
- Fibroblastos de pele cultivados são a fonte de DNA recomendada para teste de linhagem germinativa para excluir mutação somática, evitar atrasos desnecessários no tratamento. Swabs orais podem ser consideradas, reconhecendo o risco de contaminação com SP.
  - Testes genéticos realizados para identificar mutações somáticas não são desenhados para detectar mutações de linhagem germinativa em distúrbios hereditários
  - NGS e testes de array genômico são complementares na detecção de mutações e variação do número de cópias e perda de heterozigose.
  - Outros exames:
    - DEB test: anemia de Fanconi (AF)
    - Isoamilase pancreática sérica (crianças e adultos) e tripsinogênio sérico (pacientes pediátricos) reduzidos na Sd Shwachman – Diamond
    - Medida do comprimento telomérico em leucócitos, por FISH ou outra metodologia
    - adenosina desaminase eritrocitária: elevada na anemia de Blackfan – Diamond
3. Consideração das metodologias apropriadas de testes genéticos e outros testes de diagnóstico
4. Divulgação dos resultados do teste e aconselhamento pós-teste
5. Limitações da abordagem proposta

## Classificação das neoplasias mielóides de origem germinativa:

### NEOPLASIAS MIELÓIDES COM PRESIDIPOSIÇÃO GERMINATIVA SEM DISFUNÇÃO PLAQUETÁRIA OU ORGÂNICA PRE – EXISTENTES

Variante germinativa CEBPA P/LP (LMA familiar CEBPA – associada)

Variante germinativa DDX41<sup>A</sup> P/LP

Variante germinativa TP53<sup>A</sup> P/LP (Sd Li – Fraumeni)

### NEOPLASIAS MIELÓIDES COM PRESIDIPOSIÇÃO GERMINATIVA COM DISFUNÇÃO PLAQUETÁRIA PRÉ – EXISTENTE

Variante germinativa RUNX1<sup>A</sup> P/LP (disfunção plaquetária familiar associada a neoplasia mieloide, FPD-MM)

Variante germinativa ANKRD26<sup>A</sup> P/LP (Trombocitopenia 2)

Variante germinativa ETV6<sup>A</sup> P/LP (Trombocitopenia 5)

### NEOPLASIAS MIELÓIDES COM PRESIDIPOSIÇÃO GERMINATIVA E POTENCIAL DISFUNÇÃO ORGÂNICA

Variante germinativa GATA2 P/LP (Deficiência GATA2)

Síndromes de Falência Medular:

\* Neutropenia Congênita Severa (SCN/NCS)

\* Sd. Shwachman – Diamond (SDS)

\* Anemia de Fanconi (FA/AF)

Doenças da biologia dos Telômeros

RASopatias (Neurofibromatose tipo 1, Sd. CBL, Sd. Noonan ou Sd. Noonan – like<sup>A</sup>)

Sd. Down<sup>A</sup>

Variante germinativa SAMD9L P/LP (Sd. Mirage)

Variante germinativa SAMD9L P/LP (Sd. Ataxia – Pancitopenia SAMD9L relacionada)<sup>B</sup>

Variante germinativa BLM P/LP (Sd. Bloom)

P: Patogênica; LP: Provavelmente Patogênica; A: neoplasias linfóides podem ocorrer ; B: Ataxia sempre presente

#### IV. Referências

1. Myelodysplastic Syndrome, NCCN versão 3.2024
2. Arber D. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140 (11): 1200–1228
3. Zeidan AM. et al. Consensus proposal for revised International Working Group 2023 response criteria for higher-risk myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2023 Apr 27;141(17):2047-2061. 10.1182/blood.2022018604. PMID: 36724453.
4. Khoury JD. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36, 1703–1719 (2022).
5. DiNardo C, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med* 2018;378:2386-2398
6. Garcia JS, et al. ASH Annual Meeting 2020:Abstract 656
7. Festuccia M, et al. Minimal Identifiable Disease and the Role of Conditioning Intensity in Hematopoietic Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukemia Evolving from Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1227-1233
8. Fenaux P, et al. International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. 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 March ; 10(3): 223–232.
9. Sasaki K, et al. Low-Dose Decitabine versus Low-Dose Azacitidine in Lower-Risk MDS. *NEJM Evid.* 2022 Oct;1(10):EVIDoA2200034.
10. Oliva EN et al. Eltrombopag for Low-Risk Myelodysplastic Syndromes With Thrombocytopenia: Interim Results of a Phase II, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial (EQOL-MDS). *JCO* 41, 4486-4496(2023).
11. Fenaux P, et al. Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: long-term safety and efficacy. *Br J Haematol.* 2017 Sep;178(6):906-913.
12. Cheson BD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood.* 2006 Jul 15;108(2):419-25.
13. P. Fenaux, et al. Luspatercept in Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med* 2020;382:140-51.
14. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023 Aug;98(8):1307-1325.
15. Platzbecker U, et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood.* 2019 Mar 7;133(10):1020-1030.
16. Stahl M, et al. Classification, risk stratification and response assessment in myelodysplastic syndromes/neoplasms (MDS): A state-of-the-art report on behalf of the International Consortium for MDS (icMDS). *Blood Rev.* 2023 Nov;62:101128.
17. Scheinberg P et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 2011 Aug;365:430-438
18. Bernard E et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid* 2022 Jul;1: EVIDoA2200008
19. Della Porta MG et al. Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol* 2024 Sep; 11:e646-e658

<b>Código Documento:</b> CPTW434.1	<b>Elaborador:</b> Jade Zezzi Danielle Ovigli Fabio Pires Nelson Hamerschlak Elvira Velloso Elisabeth Xisto	<b>Revisor PM:</b> Juliana Todaro	<b>Aprovador:</b> Andrea Maria Novaes Machado	<b>Data de Elaboração:</b> 03/08/2024	<b>Data de Aprovação:</b> 22/12/2024
---------------------------------------	---	---	---	--	---