

**UNICESUMAR – CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

**QUIMIOTERAPIA COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE**  
**SÍNDROME MIELODISPLÁSICA SECUNDÁRIA: REVISÃO INTEGRATIVA**

**JÉSSICA DE GODOI**  
**LAURA ANDRIOLLI SILVA**

MARINGÁ – PR

2022

Jéssica de Godoi  
Laura Andriolli Silva

**QUIMIOTERAPIA COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE  
SÍNDROME MIELODISPLÁSICA SECUNDÁRIA: REVISÃO INTEGRATIVA**

Artigo apresentado ao curso de graduação em Biomedicina da UniCesumar – Centro Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Biomedicina, sob a orientação do Prof(a). Dr(a). Clarissa Torresan.

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

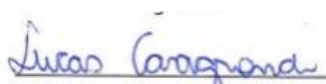
JÉSSICA DE GODOI  
LAURA ANDRIOLLI SILVA

**QUIMIOTERAPIA COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE  
SÍNDROME MIELODISPLÁSICA SECUNDÁRIA: REVISÃO INTEGRATIVA**

Artigo apresentado ao curso de graduação em Biomedicina da UniCesumar – Centro Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Biomedicina, sob a orientação do Prof(a). Dr(a). Clarissa Torresan.

Aprovado em: 08 de novembro de 2022.

BANCA EXAMINADORA



---

Me. Lucas Casagrande - UniCesumar



---

Me. Michelle Gouveia Ramos - UniCesumar

# QUIMIOTERAPIA COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA SECUNDÁRIA: REVISÃO INTEGRATIVA

Jéssica de Godoi

Laura Andriolli Silva

## RESUMO

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são caracterizadas como um grupo de neoplasias clonais da medula óssea que apresentam hematopoiese ineficaz, com displasia morfológica em células hematopoiéticas e citopenia periférica. Casos de SMD podem ser categorizados como de novo, quando atribuídos de fontes primárias sem eventos prévios e como secundárias, quando desenvolvidas após algum evento mutagênico conhecido, como as SMD relacionadas à terapia (SMD-t). O presente estudo, realizado através de revisão integrativa com artigos de 2012 a 2022 reuniu informações sobre a SMD-t e a quimioterapia como: fatores de risco, tipos de cânceres e incidência. Foi observado que a incidência de SMD-t aumenta à medida que os tratamentos para o câncer vão avançando e adquirem maior adesão. Ainda, que a relação da quimioterapia é bem determinada como causa de SMD-t, sendo isso agravado quando utilizadas quimioterapia e radioterapia em conjunto. Foi possível observar que pacientes com câncer de mama, pulmão, endométrio, colo de útero e linfoma tiveram maior incidência de SMD-t após tratamento com quimioterapia. Assim, os tratamentos atuais para cânceres devem ser realizados com base na análise do risco-benefício para o paciente, levando em consideração a possível consequência do aparecimento de neoplasias hematológicas. Estudos futuros com amostras maiores de pacientes e informações específicas sobre tratamento e subgrupo da doença são necessários para avaliar as associações previstas neste trabalho.

**Palavras-chave:** Neoplasia mielodisplásica. Tratamento quimioterápico. Agentes alquilantes.

## CHEMOTHERAPY AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF SECONDARY MYELODYSPLASTIC SYNDROME: INTEGRATIVE REVIEW

### ABSTRACT

Myelodysplastic syndromes (MDS) are characterized as a group of clonal neoplasm of the bone marrow that exhibits ineffective hematopoiesis with morphological dysplasia in hematopoietic cells and peripheral cytopenia. MDS cases can be categorized as *de novo*, when attributed from primary sources without previous events, and as secondary, when developed after some known mutagenic event, such as therapy-related MDS (t-MDS). This integrative review, with articles from 2012 to 2022, gathered information about t-MDS and chemotherapy such as: risk factors, types of cancers and incidence. It has been observed that the incidence of t-MDS increases as cancer treatments advance and there is better adherence to treatment. Furthermore, the relationship of chemotherapy is well established as a cause of t-MDS, which is aggravated when chemotherapy and radiotherapy are used together. It was possible to observe that patients with breast, lung, endometrial, cervical and lymphoma cancer had a higher incidence of t-MDS after chemotherapy treatment. Thus, current treatments for cancers must be performed based on a risk-benefit analysis for the patient, considering the possible consequence of the appearance of hematological neoplasms. Future studies with larger patient samples and specific information on treatment and disease subgroup are needed to assess the associations predicted in this work.

**Keywords:** Myelodysplastic neoplasm. Chemotherapy treatment. Alkylating agents.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é considerado um dos principais problemas de saúde no mundo, sendo que sua incidência e mortalidade vem aumentando a cada ano. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), uma estimativa feita em 2018, apontou que ocorreram 18 milhões de novos casos de câncer no mundo. Para o Brasil, no triênio 2020-2022, estimou-se 625 mil novos casos de câncer a cada ano.

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são caracterizadas como um grupo de neoplasias clonais da medula óssea que apresentam hematopoiese ineficaz, com displasia morfológica em células hematopoiéticas e citopenia periférica, podendo evoluir para leucemia mieloide aguda (LMA) (ARBER, et al., 2016).

Casos de SMD podem ser categorizados como *de novo*, quando atribuídos por fontes primárias sem eventos prévios e como secundárias quando desenvolvidas após algum evento mutagênico conhecido, como as SMD relacionadas à terapia (SMD-t), com utilização de quimioterapia e/ou radioterapia (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, 2017).

As SMD-t podem ser descritas como uma consequência dos tratamentos oncológicos de câncer e outras patologias. O aumento de sua incidência pode ser atribuído à exposição de agentes alquilantes e inibidores da topoisomerase II, utilizados em terapias anteriores (YAROSH, et al., 2021).

Sua variabilidade pode estar relacionada a polimorfismos em genes de baixa penetrância que atuam no metabolismo de drogas, transporte e reparo de DNA (ácido desoxirribonucleico). Os indivíduos com mecanismos de DNA modificados podem estar mais passíveis ao desenvolvimento de instabilidade genética, impulsionando o processo de carcinogênese (YAROSH, et al., 2021).

Durante o tratamento de câncer, os agentes quimioterápicos alquilantes agem matando as células cancerígenas através do transporte de grupos alquila para as moléculas celulares, gerando pareamentos imprecisos das bases durante a replicação. Além disso, podem gerar também mutações no gene *TP53*, interferindo no reparo do DNA (YAROSH, et al., 2021).

Os inibidores da topoisomerase II, realizam a estabilização do intermediário covalente da enzima-DNA, diminuindo a taxa de religação e causando quebra cromossômica. O reparo dos danos pode levar a translocações cromossômicas, resultando em leucemogênese (BHATIA, 2013).

Espera-se que nos próximos 5 anos, três quartos dos pacientes tratados com quimioterapia desenvolvam SMD-t. Com base em um estudo de coorte populacional, cerca de 78,4% dos pacientes morreram após o diagnóstico de SMD-t/leucemia mieloide aguda, com média de 7 meses (MORTON, et al., 2019). Devido à previsão do aumento de casos de câncer no mundo, estamos diante de um grande impasse de saúde pública, sendo necessidade primordial o planejamento e desenvolvimento de avanços no âmbito da quimioterapia, destinando atenção ao paciente de forma integral durante e após o tratamento.

Uma nova classificação feita pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2022, rearranja as categorias das SMD, porém permanecem com a definição e diagnóstico baseado em múltiplos parâmetros clínicos-patológicos, com o aperfeiçoamento dos critérios e maior atenção aos biomarcadores. Com base na nova classificação, foi introduzido o termo *neoplasias mielodisplásicas* para substituir síndromes mielodisplásicas, e essas são divididas entre *anormalidades genéticas definidoras* e *morfologicamente definidas* (Anexo A – Quadro 1) (KHOURY, et al., 2022).

Outra categoria com nova terminologia compreende as *neoplasias mieloides secundárias* que cataloga as neoplasias que aparecem após tratamento com terapias citotóxicas (MN-pCT). A categoria também estabelecida como *neoplasias mieloides pós-terapias citotóxicas* inclui a leucemia mieloide aguda, a síndrome mielodisplásica (SMD) e neoplasias mielodisplásicas. Deve contemplar os critérios de neoplasia mieloide somada a histórico de tratamento realizado com quimioterapia ou radioterapia de campo amplo para neoplasia não relacionada (KUENDGEN, et al., 2020). Apesar dessa atualização, como a maioria dos estudos sobre esse tema utiliza os termos antigos, nessa revisão também manteremos os termos SMD e SMD-t.

Mesmo com maior adesão ao regime quimioterápico com agentes conhecidos (agentes alquilantes, inibidores de tomoisomerase II), os riscos para o desenvolvimento de SMD-t ainda são pouco esclarecidos e documentados. Apesar do pequeno número de casos atualmente, o prognóstico é ruim e de sobrevida baixa, o que desperta preocupação. Assim, é fundamental que profissionais da saúde direcionem maior atenção ao tema e busquem soluções práticas para implementação de medidas preventivas para as SMD-t.

Nesta revisão foram analisadas evidências disponíveis na literatura sobre o papel da quimioterapia utilizada no tratamento prévio para outras neoplasias já existentes como fator de risco para o desenvolvimento de SMD-t, a compreensão sobre o contexto de desenvolvimento da doença de forma secundária atrelada ao tratamento, e a classificação e correlação da ação dos fármacos quimioterápicos selecionados.

## 2 METODOLOGIA

Nesta revisão foram analisadas evidências disponíveis na literatura sobre o papel da quimioterapia utilizada no tratamento prévio para outras neoplasias já existentes como fator de risco para o desenvolvimento de SMD-t, a compreensão sobre o contexto de desenvolvimento da doença de forma secundária atrelada ao tratamento, e a classificação e correlação da ação dos fármacos quimioterápicos selecionados.

Foi realizada uma revisão integrativa a partir dos bancos de dados *PubMed*, *Scielo* e *Lilacs* com as palavras-chave “síndrome mielodisplásica secundária”, “quimioterapia” e “fator de risco”. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: trabalhos de maior relevância publicados em formato de artigos científicos, nos idiomas português e inglês, com texto disponível na íntegra e on-line, presentes nas bases de dados estabelecidas em recorte temporal de 2012 a 2022. Como critérios de exclusão foram descartados os trabalhos de relatos de casos informais, reportagens, notícias, textos não científicos, artigos científicos não disponibilizados de forma on-line e na íntegra, e artigos publicados fora do recorte temporal estabelecido.

Com base no exposto, foram encontrados o total de 71 artigos. Após leitura do título e resumo, 57 artigos foram descartados. Nos 14 artigos incluídos, foi realizada a leitura completa de forma cronológica e análise das informações.

Os artigos incluídos foram apresentados em formato de quadro (Quadro 2). A exposição dos resultados e discussão foi executada de forma descritiva, viabilizando ao leitor examinar a aplicabilidade desta revisão integrativa, de forma a atingir o objetivo deste método, ou seja, estabelecer a relação da quimioterapia com o desenvolvimento da SMD-t.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro abaixo (Quadro 2) dispõe os artigos selecionados para esta revisão. Dos 14 artigos, 13 foram provenientes da *PubMed* e 1 da *Scielo*. Vale ressaltar que de 2012 a 2022 foi encontrada apenas uma publicação brasileira.



**Quadro 2. Disposição dos estudos segundo título, autor(es), ano de publicação, método adotado (2012-2022)**

(continua)

<b>Título</b>	<b>Autor(es)</b>	<b>Ano</b>	<b>Método adotado</b>
Risk Factors for De Novo and Therapy Related Myelodysplastic Syndromes (MDS)	Yarosh, et al.	2021	Estudo de caso.
Incidence of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in patients receiving poly-ADP ribose polymerase inhibitors for the treatment of solid tumors: A meta-analysis of randomized trials	Nitecki, et al.	2021	Revisão sistemática: Meta-análise de ensaios randomizados.
Risk of secondary hematologic malignancies associated with breast cancer chemotherapy and G-CSF support: A nationwide population-based cohort	Jabagi, et al.	2020	Estudo de caso.
Association of Chemotherapy for Solid Tumors With Development of Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia in the Modern Era	Morton, et al.	2019	Estudo populacional.
Risk of Hematologic Malignant Neoplasms after Postoperative Treatment of Breast Cancer	Jabagi, et al.	2019	Estudo observacional: Estudo de coorte.
Clinical Features and Outcomes of 666 Cases with Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome (t-MDS)	El-Fattah	2018	Estudo observacional: Estudo de coorte.
Secondary myeloid neoplasms: bone marrow cytogenetic and histological features may be relevant to prognosis	Tanizawa, et al.	2017	Estudo de caso-controle.

(conclusão)

<b>Título</b>	<b>Autor(es)</b>	<b>Ano</b>	<b>Método adotado</b>
Radiotherapy- and Chemotherapy-Induced Myelodysplasia Syndrome	Sun, et al.	2015	Estudo caso-controle.
Characteristics and outcome of therapy-related myeloid neoplasms: Report from the Italian network on secondary leukemias	Fianchi, et al.	2015	Estudo de coorte.
A focused review of hematopoietic neoplasms occurring in the therapy-related setting	Zhang e Wang	2014	Revisão.
A prognostic model of therapy-related myelodysplastic syndrome for predicting survival and transformation to acute myeloid leukemia	Quintás-Cardama, et al.	2014	Estudo de coorte.
Therapy-related myeloid neoplasms in 39 Korean patients: a single institution experience	Huh, et al.	2013	Estudo de coorte.
The evolving challenge of therapy-related myeloid neoplasms	Churpek, e Larson.	2013	Revisão.
Myeloid neoplasms secondary to plasma cell myeloma: an intrinsic predisposition or therapy-related phenomenon? A clinicopathologic study of 41 cases and correlation of cytogenetic features with treatment regimens	Reddi, et al.	2012	Estudo de coorte.

Fonte: Autoras (2022)

Foi observado que a incidência de SMD-t aumenta à medida que os tratamentos para o câncer vão avançando e adquirem maior adesão. Também foi observado que a SMD *de novo* e SMD-t são grupos diferentes, onde os critérios diagnósticos utilizados para SMD *de novo* são aplicados para SMD-t, porém, é somado o critério de exposição prévia à quimioterapia e/ou radioterapia. Três estudos demonstram que a SMD-t apresenta curso clínico mais agressivo,

maior grau de desregulação da hematopoiese ou pior prognóstico (QUINTÁS-CARDAMA, et al., 2014; SUN, et al., 2015; YAROSH, et al., 2021).

Entretanto, suspeita-se que existam casos de SMD-t classificados erroneamente como SMD *de novo*, justificando o baixo número de casos, apesar da grande relevância destes números ainda assim. Isso ocorre por falta de conhecimento do histórico clínico ou tratamentos prévios já realizados com quimioterapia e/ou radioterapia, além da dificuldade da realização do diagnóstico (YAROSH, et al., 2021).

Segundo El-Fattah, et al. (2017), a sobrevida dos pacientes com SMD *de novo* e SMD-t também é diferente. No estudo foram analisados 666 casos de SMD-t e comparados com 29.703 casos de SMD *de novo*. Para SMD *de novo* a sobrevida global foi de 31 meses e para SMD-t foi de 17,2 meses, enquanto a taxa de sobrevida em 5 anos foi de 32% para SMD *de novo* e 22% para SMD-t, concluindo que os dois grupos são diferentes em relação às características clínicas.

Diferentes estudos demonstraram que a relação da quimioterapia é bem determinada como causa para desenvolvimento de SMD-t, confirmando a exposição aos quimioterápicos de agentes alquilantes e inibidores de topoisomerase II como mais comuns neste grupo (MORTON, et al., 2019; QUINTÁS-CARDAMA, et al., 2014; YAROSH, et al., 2021). Além disso, o estudo realizado por Sun, et al. (2015) demonstrou que o resultado é mais agravado quando utilizados os tratamentos de quimioterapia e radioterapia em conjunto.

Embora a SMD-t seja uma condição considerada rara, conforme descrevem Morton, et al. (2019), os tratamentos modernos devem ser equilibrados com o risco de aparecimento de neoplasias mieloides e outros efeitos adversos após tratamento com quimioterapia.

Em contraponto, Zhang e Wang (2014) defendem que as neoplasias hematopoiéticas decorrentes de terapias são heterogêneas, com manifestações variadas, em que as principais causas são anormalidades citogenéticas e mutações. Em seu estudo, nos pacientes que possuem doenças autoimunes, especificaram que as exposições citotóxicas anteriores podem não estar diretamente relacionadas à terapia, mas sim, que o desenvolvimento de neoplasias hematológicas podem ter relação por acaso, devido à suscetibilidade genética individual ao câncer ou com a terapia imunossupressora combinada com agentes alquilantes, o que sugere a predisposição para que a genética e citocinas inflamatórias contribuam para o desenvolvimento de malignidades hematológicas secundárias.

Têm se tornado evidente a imensa necessidade de deliberar esforços para a descoberta da etiologia da doença e dos fatores de risco, conforme ressaltam Churpek, et al. (2013), para ajudar na criação de planos de prevenção. Yarosh, et al. (2021) realizaram uma investigação

comparativa da diferença dos fatores de risco para SMD *de novo* e SMD-t, tendo como principal indicativo a exposição prévia à quimioterapia, com propensão ao desenvolvimento de malignidades linfoides e células plasmáticas anteriores para SMD-t, se confrontado ao desenvolvimento de tumores sólidos. O tabagismo anterior, exposição ao benzeno e histórico de doenças autoimune foram associados aos fatores de risco para SMD *de novo*. Ao analisar os mesmos fatores para SMD-t, foram encontrados resultados parecidos em magnitude para tabagismo anterior e exposição ao benzeno, porém sem significância, justificado pelo pequeno número da amostra.

Com diversos modelos disponíveis para dividir a SMD *de novo* em subgrupos, outra investigação foi realizada por Quintás-Cardama, et al. (2014), que se concentraram em encontrar fatores prognósticos que possam ser detectados de forma isolada para prever a sobrevivência à SMD-t e evolução para LMA. Foram encontrados 7 fatores, como a idade  $\leq 65$  anos, estado de desempenho no ecocardiograma 2-4, citogenética ruim (-7 e/ou complexo), subtipo da SMD com base na classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), nível de hemoglobina ( $< 11 \text{ g/dL}$ ), contagem de plaquetas ( $< 50 \times 10^9/\text{dL}$ ) e dependência de transfusão.

Com base no exposto, foi possível criar um modelo para ser utilizado como ferramenta de estratificação de risco para SMD-t, dividindo os pacientes em grupos, por escore de risco: bom (0-2 fatores de risco), intermediário (3-4 fatores de risco) e ruim (5-7 fatores de risco).

Não houve relação do tempo de exposição aos tratamentos de quimioterapia e radioterapia até o diagnóstico da SMD-t. Em relação à sobrevida global mediana para SMD-t, foi estabelecido como referência para os grupos bom, intermediário e ruim valores de 34, 12 e 5 meses respectivamente. Se tratando da sobrevida livre de leucemia mieloide aguda a taxa para escore de risco bom, intermediário e ruim foi de 96%, 84% e 72% respectivamente.

No estudo, este modelo foi aplicado em 189 pacientes (de 2008 a 2010) e como resultado, a sobrevida global mediana para escore bom, intermediário e ruim foi de 26, 13 e 7 meses respectivamente, sendo possível validar o método.

Outro ponto a ser levado em consideração é a incidência da SMD-t por tipo de câncer. Foi possível observar que pacientes com câncer de mama, pulmão, endométrio, colo de útero e linfoma tiveram maior incidência de SMD-t após tratamento com quimioterapia (FIANCHI, et al., 2015; SUN, et al., 2015).

O câncer de mama foi o tumor mais frequente relacionado com SMD-t, sendo provável consequência de uma terapia eficaz e da sobrevida dos pacientes. Indivíduos com as variantes patogênicas de *BRCA* (gene 1 ou 2 de câncer de mama) apresentaram manifestações de incidência mais altas para SMD-t, sugerindo que o reparo de DNA deficiente é mais susceptível

ao desenvolvimento de neoplasias mieloides, com exposição a quimioterapia ou independente dela.

As decisões dos tratamentos devem ser consideradas de forma individual independentemente da história de câncer anterior, levando em consideração a toxicidade cumulativa pelo tratamento anterior (FIANCHI, et al., 2015; NITECKI, et al., 2021; TANIZAMA, et al., 2017).

A relação de neoplasias hematológicas em tratamento pós-operatório do câncer de mama também vem sendo estudada. Foram acompanhadas 324.056 mulheres por um período de 5 anos, sendo que 552 mulheres apresentaram SMD-t. Observou-se um aumento significativo de casos em pacientes mais jovens que receberam o tratamento com cirurgia e quimioterapia e a relação se deve ao fato de pacientes mais jovens receberem tratamentos por regimes mais intensos (JABAGI, et al., 2019; JABAGI, et al., 2020).

A neutropenia é um efeito colateral comum pelo uso de quimioterápicos devido aos efeitos mutagênicos e imunossupressores, podendo atrasar os tratamentos. O G-CSF (Fator Estimulante de Colônias de Granulócitos) pode reduzir a gravidade e duração dessas complicações (LYMAN, et al., 2018).

No estudo publicado por Jabagi et al., (2020), foi analisado o risco de neoplasias hematológicas associado ao uso de G-CSF com a quimioterapia para câncer de mama, sendo utilizado 122.373 pacientes. O uso de G-CSF é recomendado quando ocorre 20% ou mais de chances de ter neutropenias, com intuito de proteger a célula mutante da destruição. Os dados expostos apresentaram um pequeno aumento não significativo de risco de SMD-t com a utilização de G-CSF, mas demonstrou risco mais elevado em pacientes com menos de 65 anos, comparando com pacientes mais velhas.

Na pesquisa, não foi possível avaliar a intensidade e dose da quimioterapia feita, porém expõe que os regimes de dose intensa de quimioterapia são mais propensos a receber o suporte de G-CSF para prevenir neutropenia e suas complicações. Sugere-se que o uso de G-CSF não esteja diretamente relacionado com aumento significativo de risco em comparação com o grupo de pacientes que receberam somente a quimioterapia.

Em análise feita no estudo de Huh et al., (2013) foram avaliadas as características clínicas e citogenéticas de 39 pacientes, onde em 90% dos casos foram observadas aberrações cromossômicas e 41% apresentaram perda do cromossomo 5, 7 ou ambos, mostrando evidências de que as translocações recorrentes ou rearranjos balanceados do DNA são mais comuns em pacientes que foram submetidos a terapia para tumor sólido, concluindo que as

anormalidades citogenéticas estão normalmente relacionadas com o período latente entre a terapia e o início do distúrbio leucêmico.

O estudo de Reddi et al., (2012) correlacionou as características citogenéticas dos pacientes com os regimes de tratamentos em 41 casos e todos os avaliados foram diagnosticados com neoplasias secundárias, sendo 82,9% SMD-t. Demonstrou que as alterações citogenéticas dos casos abrangem anormalidades complexas, aberrações não balanceadas e rearranjos cromossômicos balanceados. Cerca de 90% dos pacientes receberam quimioterapia, na qual o melfalano foi o principal agente alquilante utilizado nos tratamentos.

O uso de melfalano isolado não demonstrou alterações significativas em anormalidades citogenéticas, já a combinação de múltiplos agentes citotóxicos pode apresentar grande impacto para o desenvolvimento de neoplasias mieloides. Isso indica que as aberrações são ligadas diretamente aos regimes terapêuticos adotados, principalmente com a quimioterapia combinada.

Uma série de limitações também devem ser consideradas. A maior limitação dos estudos utilizados para compor esta revisão integrativa é o pequeno tamanho da amostra para pacientes com SMD-t nas análises. Outras limitações identificadas foram a existência de poucos estudos recentes destinados ao tema proposto, dificultando a comparação e discussão de resultados aproximados entre os trabalhos, assim como também a possível existência de mais casos de SMD-t do que os que estão em registros, devido à possibilidade de categorização errônea para SMD *de novo*.

Os sistemas de coleta de dados utilizados pelos autores, de modo geral, possuíam carência de informações específicas referente ao subgrupo de SMD, tipo de quimioterapia aplicada ou sobre as doses administradas aos pacientes, resultando na análise generalizada dos casos de SMD-t. Estudos futuros com amostras maiores de pacientes e informações específicas sobre tratamento e subgrupo da doença são necessários para avaliar as associações previstas neste trabalho.

#### **4 CONCLUSÃO**

Conclui-se que o principal fator de risco para o desenvolvimento da SMD-t é o uso da quimioterapia como forma de tratamento a um câncer anterior, aumentando ainda mais as chances se combinada à utilização de múltiplos agentes citotóxicos e radioterapias. Deve-se

levar em consideração que a SMD-t é um grupo distinto da SMD *de novo* e apresenta resultados prognósticos piores, além de ser mais agressiva e com sobrevida considerada baixa.

Alguns estudos demonstraram que certos tipos de cânceres indicaram maior risco para desenvolvimento de SMD-t, como o câncer de mama, pulmão, endométrio, colo de útero, linfoma referente à quimioterapia. Os tratamentos atuais para cânceres devem ser realizados com base na análise do risco-benefício para o paciente, levando em consideração a possível consequência do aparecimento de neoplasias hematológicas.

Agentes alquilantes e inibidores de topoisomerase II, apresentaram nos estudos altos riscos para o aparecimento de SMD-t e o uso de G-CSF associado ao tratamento de forma preventiva, aumenta a intensidade do regime quimioterápico, exacerbando também os riscos ao paciente.

Na presente revisão integrativa não foi possível estabelecer e classificar os tipos de quimioterapias que mais causam o desenvolvimento das SMD-t, devido aos estudos selecionados possuírem limitações com relação a estes dados, como falta de informações sobre fármacos e doses administradas.

Observamos que com a incidência de casos de cânceres e aumento da adesão aos tratamentos, especialmente da quimioterapia, é de grande relevância que considerações sejam dadas às consequências deste tipo de tratamento. É necessário planejamento e desenvolvimento de estratégias destinadas a regimes quimioterápicos mais seguros para estes pacientes e acompanhamento durante e após tratamento, com a intenção de investigar possíveis alterações hematológicas que possam predizer uma SMD-t. Análises futuras com maior quantidade de informações específicas sobre o tratamento por quimioterapia e maior amostra de pacientes para o estudo são necessárias para que seja possível a obtenção de resultados conclusivos.

## REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA (ABHH). **Síndromes Mielodisplásicas - Sistema de classificação**. 2017. Disponível em: <<https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/09/SINDROMES-MIELODISPLASICAS-SISTEMA-CLASSIFICACAO-FINAL-2017.pdf>>. Acesso em: 08 out 2022.

ARBER, Daniel A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 127, n. 20, p. 2391-2405, 2016. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>. Acesso em: 08 out 2022.

BHATIA, Smita. “Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia.” **Seminars in oncology**. vol. 40,6, 2013. 666-75. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.09.013>. Acesso em: 08 out 2022.

CHURPEK, Jane E.; LARSON, Richard A. The evolving challenge of therapy-related myeloid neoplasms. **Best practice & research Clinical haematology**, v. 26, n. 4, p. 309-317, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2013.09.001>. Acesso em: 05 out 2022.

EL-FATTAH, Mohamed Abd. Clinical features and outcomes of 666 cases with therapy-related myelodysplastic syndrome (t-MDS). **Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion**, v. 34, n. 1, p. 83-90, 2018. <https://doi.org/10.1007/s12288-017-0813-0>. Acesso em: 06 out 2022.

FIANCHI, Luana et al. Characteristics and outcome of therapy-related myeloid neoplasms: Report from the Italian network on secondary leukemias. **American journal of hematology**, v. 90, n. 5, p. E80-E85, 2015. <https://doi.org/10.1002/ajh.23966>. Acesso em: 04 out 2022.

HUH, Hee Jae et al. Therapy-related myeloid neoplasms in 39 Korean patients: a single institution experience. **Annals of Laboratory Medicine**, v. 33, n. 2, p. 97, 2013. <http://dx.doi.org/10.3343/alm.2013.33.2.97>. Acesso em: 04 out 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Incidência de Câncer no Brasil. Estimativas**. 2020. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>>. Acesso em: 08 out 2022.

JABAGI, Marie Joelle et al. Risk of secondary hematologic malignancies associated with breast cancer chemotherapy and G-CSF support: A nationwide population-based cohort. **International Journal of Cancer**, v. 148, n. 2, p. 375-384, 2020. <https://doi.org/10.1002/ijc.33216>. Acesso em: 05 out 2022.

JABAGI, Marie Joelle et al. Risk of hematologic malignant neoplasms after postoperative treatment of breast cancer. **Cancers**, v. 11, n. 10, p. 1463, 2019. <https://doi.org/10.3390/cancers11101463>. Acesso em: 05 out 2022.

KHOURY, Joseph D. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. **Leukemia**,



[S.L.], v. 36, n. 7, p. 1703-1719, 22 jun. 2022. Springer Science and Business Media LLC <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>. Acesso em: 17 out 2022.

KUENDGEN, A. et al. Therapy-related myelodysplastic syndromes deserve specific diagnostic sub-classification and risk-stratification—an approach to classification of patients with t-MDS. **Leukemia**, [S.L.], v. 35, n. 3, p. 835-849, 29 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-020-0917-7>. Acesso em: 17 out 2022.

LYMAN, G. H. et al. Overall survival and risk of second malignancies with cancer chemotherapy and G-CSF support. **Annals of Oncology**, v. 29, n. 9, p. 1903-1910, 2018. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy311>. Acesso em: 22 out 2022.

MORTON, Lindsay M. et al. Association of Chemotherapy for Solid Tumors With Development of Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia in the Modern Era. **Jama Oncology**, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 318-318, 1 mar. 2019. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5625>. Acesso em: 17 out 2022.

NITECKI, Roni et al. Incidence of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in patients receiving poly-ADP ribose polymerase inhibitors for the treatment of solid tumors: A meta-analysis of randomized trials. **Gynecologic oncology**, v. 161, n. 3, p. 653-659, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.03.011>. Acesso em: 05 out 2022.

QUINTÁS-CARDAMA, Alfonso et al. A prognostic model of therapy-related myelodysplastic syndrome for predicting survival and transformation to acute myeloid leukemia. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 14, n. 5, p. 401-410, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2014.03.001>. Acesso em: 06 out 2022.

REDDI, Deepti M. et al. Myeloid neoplasms secondary to plasma cell myeloma: an intrinsic predisposition or therapy-related phenomenon? A clinicopathologic study of 41 cases and correlation of cytogenetic features with treatment regimens. **American journal of clinical pathology**, v. 138, n. 6, p. 855-866, 2012. <https://doi.org/10.1309/AJCPPOP7APGDT9JIU>. Acesso em: 05 out 2022.

SUN, Li-Min et al. Radiotherapy- and Chemotherapy-Induced Myelodysplasia Syndrome. **Medicine**, [S.L.], v. 94, n. 17, p. 737-737, maio de 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000000737>. Acesso em: 17 out 2022.

TANIZAWA, Roberta Sandra da Silva et al. Secondary myeloid neoplasms: bone marrow cytogenetic and histological features may be relevant to prognosis. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 39, p. 4-12, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.09.015>. Acesso em: 07 out 2022.

YAROSH, Rina et al. Risk factors for de novo and therapy-related myelodysplastic syndromes (MDS). **Cancer Causes & Control**, v. 32, n. 3, p. 241-250, 2021. <https://doi.org/10.1007/s10552-020-01378-x>. Acesso em: 08 out 2022.

ZHANG, Liping; WANG, Sa A. A focused review of hematopoietic neoplasms occurring in the therapy-related setting. **International journal of clinical and experimental pathology**,

v. 7, n. 7, p. 3512, 2014. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4128965/>>. Acesso em: 04 out 2022.

**ANEXO A – Quadro 1. Classificação e características definidoras das neoplasias mielodisplásicas (SMD)**

	<b>Explosões</b>	<b>Citogenética</b>	<b>Mutações</b>
<b>SMD com definição de anormalidades genéticas</b>			
SMD com blastos baixos e deleção 5q isolada (SMD-5q)	< 5% BM e <2% PB	Deleção 5q sozinha ou com 1 outra anormalidade que não seja monossomia 7 ou deleção 7q	
<b>SMD com blastos baixos e mutações <i>SF3B1</i><sup>a</sup> (SMD-<i>SF3B1</i>)</b>		Ausência de deleção 5q, monossomia 7 ou cariótipo completo	<i>SF3B1</i>
<b>SMD com inativação bialélica de <i>TP53</i> (SMD-bi <i>TP53</i>)</b>	<20% BM e PB	Geralmente completo	Duas ou mais mutações <i>TP53</i> , ou 1 mutação com evidência de perda do número de cópias <i>TP53</i> ou cnLOH.
<b>SMD, morfológicamente definido</b>			
SMD com blastos baixos (SMD-LB)	< 5% BM e <2% PB		
<b>SMD, hipoplásico<sup>b</sup> (SMD-h)</b>			
SMD com aumento de blastos (SMD-IB)			
SMD-IB1	5-9% BM ou 2-4% PB		
SMD-IB2	10-19% BM ou 5-19% PB ou hastes Auer		
SMD com fibrose (SMD-f)	5-19% BM; 2-19% PB		

a) A detecção de  $\geq 15\%$  de sideroblastos em anel pode substituir a mutação *SF3B1*. Terminologia relacionada aceitável: SMD com blastos baixos e sideroblastos em anel. b Por definição, celularidade da medula óssea  $\leq 25\%$ , ajustada à idade. *BM* medula óssea, *PB* sangue, *cnLOH* cópia neutra perda de heterozigidade.

Fonte: KHOURY, et al., 2022.