

DIRETRIZES AMB

SINDROMES MIELODISPLÁSTICAS

sistema de classificação

SUMÁRIO

Método de coleta de evidências:	4
Dúvida Clínica:	5
Grau de recomendação e força de evidência:	5
Objetivo:	6
Conflito de interesse:	6
INTRODUÇÃO	7
REFERÊNCIAS	22
ANEXO I	26

SINDROMES MIELODISPLÁSTICAS - sistema de classificação

Autoria: Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH)

Participantes: Lorand-Metze I, Niero-Melo L, Buzzini R, Bernardo WM

.

Elaboração final: 23 de agosto de 2017.

Método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica.

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o **P** corresponde aos pacientes com **Síndrome Mielodisplásicas**, **I** de indicador com **sistema de classificação** e **O** de desfecho sobre o **classificação prognóstica**.

A partir da pergunta estruturada identificamos os descritores que constituíram a base da busca da evidência nas bases de dados: Medline-Pubmed. Assim, 14 estudos foram achados e selecionados para responder à dúvida clínica (**Anexo II**).

Dúvida Clínica:

Quais são os sistemas de classificação existentes e quais usar para Síndromes Mielodisplásticas?

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos / estudos não controlados.

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo:

O objetivo desta avaliação é discutir os sistemas de classificação de interesse e qual utilizar nas Síndromes Mielodisplásticas.

Conflito de interesse:

Não há conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado autores.

INTRODUÇÃO

Os principais fatores prognósticos na SMD estão associados ao grau de insuficiência medular (citopenias periféricas), à porcentagem de blastos no mielograma, bem como às alterações citogenéticas. Anemia, a citopenia mais comum, pode causar dependência transfusional e conseqüente sobrecarga de ferro, com todo o seu círculo vicioso de morbidade e mortalidade.

A porcentagem de blastos no mielograma, que tem relação (mas não é igual) com o número de células CD34+ medido na citometria ou na imunoistoquímica da biópsia de medula, é uma medida do estado de lesão do clone anormal e sua proliferação. Estes parâmetros prenunciam a progressão/ transformação

leucêmica. O número e tipo de alterações fenotípicas, bem como o tipo de alterações citogenéticas encontradas, também são evidências deste fato.

EXTRAÇÃO DOS RESULTADOS

QUE SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO PROGNÓSTICA USAR?

Desde a descrição da classificação FAB, demonstrou-se o valor prognóstico, especialmente baseado na porcentagem de blastos no mielograma. A classificação da OMS, que se baseia não só no número de blastos medulares, mas também no grau de atipias das linhagens hemopoéticas, permitiu estratificar melhor os tipos de baixo risco. Em 1997 foi descrito o índice prognóstico IPSS, que é baseado no número de citopenias, porcentagem de blastos medulares e tipo de alteração citogenética, analisando 816 casos (**Tabela 1 – Anexo I**)¹(**B**). Este índice tem sido largamente usado para indicação de transplante alogênico,

para a escolha do tratamento dos pacientes e para a sua inclusão em estudos clínicos.

Com os conhecimentos mais atualizados das alterações citogenéticas e o seu impacto no prognóstico dos pacientes, o *International Working Group for prognosis in MDS* (IWG-PM) realizou um estudo multicêntrico (com participação de pacientes brasileiros) com 7.012 pacientes analisando o impacto prognóstico dos valores do hemograma, da porcentagem de blastos no mielograma e os grupos de risco citogenéticos e elaboraram uma revisão do IPSS (IPSS-R) ^{2,3}(**B**). O índice revisado categoriza mais detalhadamente os dados do hemograma e a porcentagem de blastos medulares. (**Tabela 2 - Anexo I**)

Por outro lado, autores italianos e alemães descreveram um escore prognóstico que, além dos parâmetros do hemograma, inclui o tipo de SMD baseado na classificação OMS, bem como a presença ou não de dependência

transfusional (WPSS) baseado em 1314 casos. Mais recentemente, eles objetivaram melhor a dependência transfusional substituindo este parâmetro pelo valor de hemoglobina⁴(**B**). Este índice pode ser aplicado não só ao diagnóstico, como também durante a evolução da doença (**Tabela 3 - Anexo I**).

Há ainda uma série de outros escores prognósticos (WPSS, Lille, alemão, MD Anderson), valorizando diferentes parâmetros clínicos e bioquímicos, além dos usados no IPSS ^{5,6}(**B**), porém são menos usados pelos grupos que estudam SMD. O grupo do Hospital MD Anderson, analisando 1915 pacientes descreveu um índice prognóstico que, além das variáveis usadas nos principais escores, acrescenta a idade do paciente e estado geral (MDAS e LR-PSS)^{7,8}(**B**).

Finalmente, por se tratar de uma população geriátrica, é importante avaliar as co-morbidades apresentadas pelos pacientes (cardíaca, hepática,

renal, pulmonar e presença de tumores sólidos). O Grupo Italiano, analisando 1344 casos descreveram um índice de co-morbidades (Comorbidity Index - MDS-CI)⁹(**B**). Além da categoria IPSS de cada paciente, ainda são conhecidos fatores de risco: grau de anemia (WPSS) e sobrecarga de ferro, DHL (desidrogenase láctica) e beta-2-microglobulina, índice de co-morbidades (principalmente cardíaca), risco citogenético (as 5 categorias atualizadas), as anormalidades fenotípicas das células CD34+ e dados da biópsia de medula como fibrose, clusters de células CD34+ (antigamente chamados de ALIPs), e grau de displasia megacariocítica, além de alterações moleculares específicas¹⁰(**B**).

Os índices prognósticos são ferramentas válidas para aferir o risco de transformação leucêmica, estimar expectativa de vida e otimizar decisões terapêuticas. Para pacientes de alto risco, a meta de terapia é estender a

sobrevida global (SG) e retardar a transformação leucêmica, usando regimes citotóxicos, semelhantes aos usados para leucemia mieloide aguda. No entanto, estes regimes são considerados muito tóxicos para pacientes de baixo risco, em que a meta da terapia é melhorar as citopenias e a qualidade de vida.

Desde a descrição do primeiro índice prognóstico (IPSS em 1997), mais de 15 propostas foram publicadas. Os índices mais amplamente usados (IPSS, IPSS-R, WPSS e o do MD Anderson) foram descritos após análise de grandes bancos multicêntricos de dados de pacientes, e validados por grupos não participantes do estudo inicial. Porém, todos têm suas limitações, especialmente para analisar os pacientes de baixo risco. As SMDs são um grupo de entidades muito heterogêneas do ponto de vista genético e molecular, onde não conhecemos ainda todos os aspectos¹⁰(B). A análise de todos estes, porém, não é factível na prática clínica diária até hoje em dia. Porém, com o avanço dos

tratamentos, há cada vez mais a necessidade de se separar casos susceptíveis a determinados tratamentos.

O valor prognóstico dos diversos índices nas diferentes populações estudadas tem sido pouco reproduzível ora por número insuficiente de casos incluídos nos estudos, ou pelo tempo insuficiente de observação, pois especialmente os casos de baixo risco, que são a maioria em todas as casuísticas, exigem um tempo muito longo de observação (mais de 10 anos para ter um número significativo de eventos). Além disso, a metodologia usada também deve ser considerada, pois estes pacientes são idosos, tem comorbidades e se deveria apenas considerar os eventos causados pela SMD e não pelas co-morbidades.

Comparação de valor prognóstico entre os índices

O valor prognóstico do IPSS-R em relação ao IPSS, MDAS, WPSS e WPSS-R foi avaliado através de análises multivariadas em um estudo retrospectivo de 173 pacientes. A média de seguimento foi de 17 meses. O IPSS-R, comparado ao IPSS, MDAS, WPSS e WPSS-R teve melhor poder prognóstico em todos os grupos de risco, exceto entre os de alto risco e muito alto risco¹¹(**B**), mas como dito acima, o tempo de observação é muito curto para os pacientes de baixo risco

Em pacientes com SMD secundária e aqueles com cariótipo desconhecido, apenas o MDAS e IPSS-R tiveram valor prognóstico significativo¹¹(**B**). Nas análises univariadas o IPSS-R foi um preditor significativo

de sobrevida e no tempo para transformação para LMA ($p < 0.001$) O IPSS-R mostrou melhor poder prognóstico para sobrevida e tempo de transformação para LMA quando comparado ao IPSS (Somers' D values: 0.41 vs. 0.39 e 0.55 vs. 0.53, respectivamente).

Comparando o valor do MDS-CI com o IPSS-R o Grupo Holandês, mostrou na análise multivariada que o MDS-CI poderia melhorar significativamente a estratificação de risco do IPSS-R ($p < 0.000$). Analisando os subgrupos do MDS-CI separadamente, o IPSS-R teve valor prognóstico significativo para sobrevida global nos pacientes de risco baixo e intermediário do MDS-CI ($p < 0.000$), mas não no grupo de alto risco ($p = 0.057$) ⁵(**B**).

Para avaliar pacientes de baixo risco que podem evoluir pior, foram comparados IPSS, IPSS-R e o score do MD Anderson para estes pacientes de baixo risco (LR-PSS). O tempo médio de observação de 62 meses. Foi usado o

modelo de Cox e o critério de informação de Akaike (AIC) para comparar modelos para a validação dos resultados⁶(B). O LR-PSS foi melhor que o IPSS e o IPSS-R. LR-PSS e IPSS-R foram capazes de distinguir subgrupos diferentes nos pacientes com IPSS de baixo risco, mas todos os índices falharam em identificar os de pior SG.

Em uma análise de 775 pacientes avaliados retrospectivamente com uma média de seguimento de 55 meses, a taxa de transformação para LMA foi significativamente diferente entre os subgrupos do MDAS. ($p < 0.005$). Após análise multivariada, IPSS e MDAS foram fatores prognósticos independentes de SG ¹²(B).

Comparando-se IPSS e WPSS em 149 pacientes com uma média de seguimento de 39.2 meses, o WPSS apresentou excelente estratificação de risco dos pacientes de acordo com a SG e tempo para transformação leucêmica

(TTL) e contribuiu para divisão dos pacientes em 5 subgrupos de riscos de morte e evolução para leucemia ($p < 0.0001$). No IPSS, o risco citogenético e a porcentagem de blastos na medula óssea tiveram relação com a SG e a tempo livre de leucemia, o que não aconteceu com o número de citopenias. No WPSS no entanto, classificação OMS, citogenética e dependência transfusional foram estatisticamente significativos a respeito de SG e tempo para evolução para leucemia¹³(B).

Finalmente, o Grupo Holandês estudou uma população com 222 pacientes com média de idade de 66 anos foi seguida por uma média de 22 meses. As diferenças na média de SG foram significantes em todos os 5 sistemas de escalas prognósticas. Diferenças na média de sobrevida livre de leucemia foram significativas para WPSS, WPSS-R, MDAS a IPSS-R, em

contraste com o IPSS ($p=0.016$, $p=0.003$, $p<0.000$, $p=0.001$, $p=0.086$ respectivamente) ⁵(**B**).

Em pacientes brasileiros, num estudo uni-institucional foi estudada a influência do IPSS, IPSS-R, WPSS e as alterações imunofonotípicas na sobrevida global de pacientes com SMD que foram censurados sempre quando submetidos a quimioterapia ou transplante de medula. Foram 101 pacientes com idade mediana de 64 anos e tempo de observação mediano de 28 meses. A maioria dos pacientes era de risco baixo ou intermediário em relação aos índices prognósticos. Na análise multivariada comparando-se IPSS, IPSS-R e WPSS, apenas IPSS-R ficou no modelo. Comparou-se também cada índice prognóstico com os dados da imunofenotipagem. Num modelo multivariado com IPSS, total de alterações fenotípicas e a porcentagem de mieloblastos calculados pela citometria, apenas estes 2 últimos parâmetros permaneceram no modelo. O

IPSS saiu do modelo multivariado. Com WPSS e a imunofenotipagem, apenas WPSS e a “porcentagem de mieloblastos calculados pela citometria” ficaram no modelo. Finalmente, comparando IPSS-R com a imunofenotipagem, apenas IPSS-R e a “porcentagem de mieloblastos calculados pela citometria” ficaram no modelo. Assim, a porcentagem de células CD34+/CD13+ (mieloblastos por citometria) foram um fator de risco independente dos 3 índices prognósticos examinados¹⁴(B).

Recomendações

O IPSS-R mostrou aumento do poder prognóstico em todos os grupos de risco quando foi comparado ao IPSS, MDAS, WPSS e WPSS-R, identificando um grande grupo de pacientes com melhor SG. Porém, entre os pacientes de baixo risco, nenhum índice foi capaz de prever pior evolução de alguns

pacientes. Na SMD secundária e em pacientes sem cariótipo investigado, apenas o MDAS e IPSS-R tiveram valor prognóstico significativo.

O MDS-CI acrescentou valor prognóstico significativo para SG nos pacientes estratificados pelo IPSS-R. O IPSS-R aumentou o poder preditivo de sobrevida livre de leucemia e de sobrevida global dos pacientes quando comparado ao IPSS e WPSS. O WPSS distinguiu os pacientes de muito baixo risco que apresentaram ótima sobrevida com evolução leucêmica rara, enquanto o IPSS não apresentou o mesmo poder de discriminação. Assim, na prática clínica, o IPSS-R é atualmente o melhor índice a ser usado.

REFERÊNCIAS

1. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett JM. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997 Mar 15;89(6):2079-88.
2. Schanz J, Tuchler H, Sole F, Mallo M, Luno E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 820–9.
3. Greenberg P, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120: 2454-2465.
4. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, Travaglino E, Invernizzi R, Pascutto C, Lazzarino M, Germing U, Cazzola M. Impact of the degree of anemia on the outcome

of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica* 2011; 96: 1433-1440.

5. van Spronsen MF, Ossenkoppele GJ, Holman R, van de Loosdrecht AA Improved risk stratification by the integration of the revised international prognostic scoring system with the myelodysplastic syndromes comorbidity index. *Eur J Cancer* 2014; 50: 3198-3205.
6. Zeidan AM, Sekeres MA, Wang X-F et al. Comparing the prognostic value of risk stratifying models for patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: Is one model better? *Am J Hematol* 2015; 90:1036–1040
7. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer* 2008; 113: 1351-1361
8. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2008; 22:538–543.

9. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C ET al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologia* 2011;96:441-9,
10. Zeidan AM, Gore SD, Padron E, Komrokji RS. Current state of prognostication and risk stratification in myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Hematol* 2015; 22: 146-154.
11. Savic A, Marisavljevic D, Kvrjic V, Stanisavljevic N. Validation of the Revised International Prognostic Scoring System for patients with myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol.*2014; 131: 231-8
12. Komrokji RS, Corrales-Yepe M, Al Ali N, Kharfan-Dabaja M, Padron E, Fields T, Lancet JE, List AF. Validation of the MD Anderson Prognostic Risk Model for patients with myelodysplastic syndrome. *Cancer.* 2012; 118: 2659-64.
13. Park MJ, Kim HJ, Kim SH, Kim DH, Kim SJ, Jang JH, et al. Is International Prognostic Scoring System (IPSS) still standard in predicting prognosis in patients with myelodysplastic syndrome? External validation of the WHO Classification-Based Prognostic

Scoring System (WPSS) and comparison with IPSS. Eur J Haematol. 2008; 81: 364-73.

- 14.** Reis-Alves SC, Traina F, Harada G, Campos PM, Saad ST, Metze K, et al. Immunophenotyping in myelodysplastic syndromes can add prognostic information to well-established and new clinical scores. PLoS One. 2013; 8: e81048.
- 15.** Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. J Evid Based Med 2013; 6:50-4.
- 16.** Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm.

ANEXO I

Tabela 1: Classificação IPSS das SMDs

Variáveis prognósticas	Pontuação IPSS				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
% Blastos MO	<5%	5%-10%	-	11%-20%	21%-30%
Citogenética	Favorável	Intermediário	Desfavorável	-	-
Citopenias	0-1	2-3	8-<10	<8	-
Categoria de Risco	Pontuação IPSS		Sobrevida Global (anos)		
Baixo	0,0		5,7		
Intermediário I	0,5-1,0		3,5		
Intermediário II	1,5-2,0		1,2		
Alto	≥2,5		0,4		

Tabela 2: Classificação IPSS-R das SMDs.

Variáveis prognósticas	Pontuação IPSS-R						
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0
% Blastos MO	≤2%	-	>2%<5%	-	5%-10%	>10%	-
Citogenéticas	Muito bom	-	Bom	-	Intermediário	Ruim	Muito Ruim
Hemoglobina, g/dL	≥10%	-	8-<10	<8	-	-	-
Plaquetas x10 ⁹ /L	≥100	50-<100	<50	-	-	-	-
Neutrófilosx10 ⁹ /L	≥0,8	<0,8	-	-	-	-	-
Categoria de Risco		Pontuação IPSS-R			Sobrevida global (anos)		
Muito baixo		≤1,5			8,8		
Baixo		>1,5-3			5,3		
Intermediário		>3- 4,5			3,0		
Alto		>4,5-6			1,6		
Muito alto		>6			0,8		

Tabela 3: WPSS revisado incluindo o grau de anemia.

Variáveis	Pontuação das variáveis			
	0	1	2	3
Categoria OMS	ARSA, CRDU, SMD	CRDM	AREB-I	AREB-II
Cariótipo*	del(5q) isolada, Bom	Intermediário	Ruim	-
Anemia Severa (Hb<9g/dL em homens e Hb<8g/dL em mulheres)	Ausente	Presente	-	-
Risco WPSS	Soma da pontuação das variáveis			
Muito baixo	0			
Baixo	1			
Intermediário	2			
Alto	3-4			
Muito Alto	5-6			

*Bom (normal, -Y, del (5q); Ruim (complexo, anormalidades no cromossomo 7); Intermediário: outras anormalidades cromossômicas

ANEXO II

1. Questão Clínica

Quais são os sistemas de classificação existentes e quais usar para Síndromes Mielodisplásticas?

2. Pergunta estruturada (PICO)

Paciente – Pacientes com SMD

Intervenção – IPSS,
IPSS-R
WPSS,
WPSS-R

MD-IPSS (escore do MD Anderson Cancer Center para SMD)

LR-IPSS (escore do MD Anderson Cancer Center para SMD de baixo risco)

Comparação – 0

Outcome – Classificação Prognóstica

3. Critérios iniciais de elegibilidade dos estudos

- Componentes do PICO
- Sem limite de período consultado
- Sem limite de idiomas considerados
- Texto completo disponível obrigatório

4. Fontes de informação científica consultadas

Medline (via PubMed), EMBASE, Central (Cochrane), Lilacs (via BVS), busca manual.

4.1. Estratégias de buscas utilizadas

#1: (Myelodysplastic Syndrome OR Myelodysplastic Syndromes OR Dysmyelopoietic Syndromes OR Dysmyelopoietic Syndrome OR Hematopoetic Myelodysplasia OR Hematopoetic Myelodysplasias) = 23074 estudos

5. Seleção dos estudos

Inicialmente selecionados pelo título, sequencialmente pelo resumo, e por fim através de seu texto completo, sendo este último submetido à avaliação crítica e extração dos resultados relativos aos desfechos.

6. Avaliação crítica e força da evidência

A força da evidência dos estudos foi definida levando em consideração o desenho do estudo e os correspondentes riscos de vieses, os resultados da análise (magnitude e precisão), a relevância e a aplicabilidade (Oxford/GRADE)^{15,16}