

DIRETRIZES AMB

SINDROMES MIELODISPLÁSTICAS

tratamento de baixo risco com deleção 5q

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	20
ANEXO I	24

SINDROMES MIELODISPLÁSTICAS – tratamento de baixo risco com deleção 5q

Autoria: Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH)

Participantes: Magalhães S, 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 de baixo risco com deleção 5q**, **I** de indicador com **tratamentos de interesse** e **O** de desfecho sobre o tratamento, **prognóstico**.

A partir da pergunta estruturada identificamos os descritores que constituíram a base da busca da evidência nas bases de dados: Medline-Pubmed. Assim, 16 estudos foram achados e selecionados para responder à dúvida clínica (**Anexo I**).

Dúvida Clínica:

Quais são os tratamentos existentes para Síndromes Mielodisplásticas de baixo risco com deleção 5q?

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 diretriz é avaliar os tratamentos existentes e de interesse para Síndromes Mielodisplásticas (SMD) de baixo risco com deleção 5q.

Conflito de interesse:

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

INTRODUÇÃO

De acordo com o Sistema Internacional de Score Prognóstico (IPSS) e, mais recentemente o IPSS revisado, as síndromes mielodisplásticas são agrupadas em baixo risco (muito baixo, baixo e intermediário) e alto risco (alto e muito alto). A anemia é predominantemente resultado da eritropoese ineficaz, sendo o excesso de apoptose o marco da doença nas suas fases iniciais. As citopenias, principalmente a anemia, representam o principal problema nos pacientes de baixo risco e tem impacto negativo bem estabelecido na morbi-mortalidade e qualidade de vida¹.

SMD DE BAIXO RISCO COM DELEÇÃO 5Q

A SMD associada à deleção isolada no braço longo do cromossomo 5 (del (5q)) é considerada de bom prognóstico quando comparada aos outros subgrupos da SMD, com baixa probabilidade de evolução para LMA secundária e maior expectativa de vida (>30 meses). A SMD com del(5q) isolada é a única categoria citogenética definida reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) nas classificações de 2001 e 2008 e revisão de 2016 ¹(D).

Dados de 84 pacientes com SMD de baixo risco (de acordo com os critérios do IPSS e IPSS-R) e del(5q) sem história de dependência transfusional (DT) de hemácias foram analisados retrospectivamente. Durante o estudo, 61 pacientes (73%) se tornaram dependentes de transfusão após uma média de 1,7 anos do diagnóstico. Diversos fatores com potencial impacto na DT foram estudados através de análise univariada, mas apenas o nível de Hb menor que 9 mg/dL foi associado com menor sobrevida livre de transfusão (SLT) - $p=0,008$

e este resultado foi mantido quando a análise multivariada foi realizada. Entre os 61 pacientes com DT, 49 receberam outros tratamentos: 19 lenalidomida, 24 eritropoetina e 6 outras terapias. A sobrevida estimada em 2 e 5 anos foi de 92% e 50%, respectivamente. Contagem de plaquetas $< 100.000 \times 10^9$ L e IPSS-R de risco intermediário foram associados a pior desfecho, enquanto que pacientes que receberam qualquer tratamento apresentaram aumento da sobrevida. Este benefício foi mais evidente nos pacientes que receberam lenalidomida com média de sobrevida não alcançada no final do estudo, 69 meses para pacientes que receberam eritropoetina e 24 meses para pacientes sem tratamento ²(B).

Agentes estimulantes da eritropoese

Várias meta-análises avaliaram o efeito de agentes estimuladores da eritropoese em pacientes portadores de SMD de baixo risco. As taxas de resposta variam entre 27% e 57% em pacientes com duração de tratamento maior que 20 semanas e tratados com doses mais elevadas (60.000U/semana). Apesar de o uso da lenalidomida ser considerado primeira linha de tratamento para pacientes portadores de del(5q), está justificado o tratamento prévio com um agente estimulador da eritropoese, sobretudo devido ao custo elevado da lenalidomida e à dificuldade de acesso à droga^{3,4}(A).

Talidomida

O uso de talidomida, na dose de 50-100 mg/dia, para pacientes portadores de SMD, apresentou melhores resultados naqueles mais jovens, com doença de

baixo risco, com menor tempo de evolução e com anemia como única citopenia. A taxa de resposta é limitada à série eritroide e varia entre 16% e 56% quando é feita a análise por intenção de tratamento e entre 31% e 88% quando se consideram apenas os pacientes que receberam a droga por um período adequado de tempo (pelo menos 3 meses) ⁵(A). A frequência de eventos adversos limita sua tolerabilidade. Com a chegada de análogos da talidomida, com atividade significativamente maior e toxicidade mínima, os estudos disponíveis tratam sobretudo do uso da lenalidomida para pacientes portadores de del(5q). O uso de talidomida para pacientes portadores de del(5q) não é, portanto, reconhecido por nenhuma das grandes diretrizes internacionais vigentes: *National Comprehensive Cancer Network* ⁶(D), *European LeukemiaNet* ⁷(D) ou *European Society for Medical Oncology* ⁸(D).

Lenalidomida

A lenalidomida é um agente imunomodulatório de segunda geração com múltiplos mecanismos de ação, agindo diretamente nos clones da SMD, com reconstituição da imunomodulação da eritropoese e angiogenese. É mais potente e com perfil de atividade /toxicidade mais favorável que a talidomida.

No estudo que serviu de base para a aprovação da lenalidomida pelo FDA, 43 pacientes com SMD e anemia sintomática foram tratados com lenalidomida 25mg/d, 10 mg/dia ou 10mg/d por 21 dias a cada 28 dias. A taxa de resposta foi significativamente maior em pacientes com del(5q) (83%),

quando comparados a pacientes com cariótipo normal (57%) e outras alterações cromossômicas (12%) $p=0.007$ ⁹(**B**).

Cento e quarenta e oito pacientes portadores de SMD associada à del(5q) foram tratados com 10 mg de lenalidomida por 21 dias a cada 4 semanas, seguidos por 24 semanas e as respostas hematológica e citogenética foram analisadas por intenção de tratar. Cento e doze tiveram redução a necessidade transfusional e 67% se tornaram independentes de transfusão. A mediana do tempo de resposta foi 4,6 semanas. Dentre os 85 pacientes analisados, 73% apresentaram melhora citogenética e desses, 61% apresentaram remissão completa. Neutropenia moderada a grave e trombocitopenia foram os eventos adversos mais comuns¹⁰(**B**).

Cento e sessenta e sete pacientes portadores de SMD dependentes de transfusão foram avaliados através do *Report Health-Related Quality of Life*

(HRQL) e os desfechos avaliados utilizando o *Funcional Assessment of Cancer Therapy-Anemia* (FACT-An). Em 12 semanas de tratamento o escore FACT-An foi significativamente maior no grupo que recebeu lenalidomida 5mg ou 10mg do que no grupo placebo ($p < 0.05$). A porcentagem de respondedores do FACT-An em 12 semanas foi maior no grupo que recebeu lenalidomida 5mg (43.2%) e 10mg (47.9%) comparado ao placebo (26%), $p = 0,06$. Nos pacientes que permaneceram no tratamento duplo cego por > 48 semanas, a porcentagem de respondedores do FACT-An foi de 48-74% e de 79-91% nos que receberam 5mg e 10mg respectivamente ⁴(A).

A eficácia e segurança da lenalidomida foi avaliada em 205 pacientes com SMD dependentes de transfusão de hemácias, IPSS baixo/intermediário e del(5q). Foi administrada a dose de 10mg/dia nos dias 1- 21 ($n=69$) ou 5mg/dia nos dias 1-28 ($n=69$) em ciclos de 28 dias ou placebo ($n=67$). Após 26 semanas,

a porcentagem de pacientes independentes de transfusão de hemácias foi de 56,1%, 42,6%, 5,9% para o grupo da Lenalidomida 10mg, 5mg e placebo respectivamente, uma diferença estatisticamente significativa nos grupos que receberam o tratamento. Entre os pacientes que completaram as 26 semanas as taxas de resposta no ciclo 1, 2, 3, 4 foram de 48.8%, 37.2%, 9.3% e 4.7%, respectivamente. Em 45 pacientes que receberam lenalidomida com níveis de eritropoetina > 500 mIU/mL, a taxa de independência transfusional foi significativamente maior na dose 10mg do que 5mg (76,2% vs 33,3%; $p < 0,004$). A taxa de resposta citogenética completa foi de 29,4% e 15,6%, $p < 0,29$. Nenhuma resposta citogenética ocorreu no grupo placebo. ($p < 0,001$ vs os dois grupos da lenalidomida). Em 12 semanas houve aumento significativo na qualidade de vida avaliada através do score FACT-An no grupo que recebeu lenalidomida 10mg e 5mg vs placebo. Nos grupos que receberam lenalidomida,

a taxa de independência transfusional foi associada com 42% de redução no risco relativo de progressão para LMA ou morte ($p < 0,048$) e redução de 47% no risco relativo de morte ($p < 0,021$). Os efeitos adversos (grau 3 e 4) mais comuns foram mielossupressão e trombose venosa profunda. Neutropenia e trombocitopenia (grau 3 e 4) geralmente ocorreram nos dois primeiros ciclos e decaíram subsequentemente. A incidência de efeitos adversos foi similar nas duas doses ⁵(A).

Uma metanálise de 17 estudos, incluindo 2.160 pacientes portadores de SMD de baixo risco com e sem del(5q), evidenciou que a lenalidomida melhorou significativamente a sobrevida global (HR: 0,62, IC 95%: 0,47-0,83), $p=0,001$) e diminuiu o risco de progressão para leucemia aguda nos pacientes portadores de del(5q) (RR: 0,61, IC 95%:0,41-0,91, $p=0,014$). A conclusão é de que, apesar do perfil de eventos adversos, a lenalidomida é segura e eficaz para esse grupo

de pacientes. Estudos que avaliaram associação de lenalidomida com outras drogas tais como eritropoetina ou azacitidina não demonstraram vantagem no tratamento desses pacientes¹¹(**A**).

Um estudo cooperativo que incluiu 541 pacientes analisou fatores prognósticos para sobrevida global e risco de progressão para leucemia aguda em pacientes portadores de SMD e del(5q). A análise multivariada mostrou que os fatores preditivos mais importantes para sobrevida e progressão foram o número de anormalidades citogenéticas ($p=0,001$ para ambos), a contagem de plaquetas ($p<0,001$ e $p=0,001$, respectivamente) e o percentual de blastos ($p<0,001$ e $p=0,016$, respectivamente). Para sobrevida global, foram definidos dois grupos, sendo o primeiro grupo del(5q) e del(5q) + uma alteração e o segundo del(5q) e duas ou mais alterações citogenéticas, com sobrevida média de 58,0 meses e 6,8 meses, respectivamente¹²(**B**).

A mutação somática no gene *TP53* é uma das alterações mais comuns no câncer humano. Na SMD é descrita sobretudo nos grupos de alto risco e está associada a cariótipo complexo, alterações no cromossomo 17 e del(5q). A incidência da mutação do *TP53* no grupo de baixo risco foi avaliada em vários estudos: 3% na SMD de baixo risco e 19% nos pacientes com deleção isolada (5q) ¹³(**B**) e 18% nesse último grupo ¹⁴(**B**). A presença dessa mutação está associada a pior sobrevida global e sobrevida livre de progressão, com importante impacto na tomada de decisão ¹⁴⁻¹⁶(**B**). Na revisão da classificação da OMS², a pesquisa da mutação do gene *TP53* é recomendada em pacientes portadores de SMD e del (5q) isolada, para identificar o subgrupo de pacientes com prognóstico adverso.

Recomendações

Lenalidomida, na dose de 10mg ao dia por 21 dias a cada 4 semanas, é bem tolerada, com bom perfil de segurança (se clearance de creatinina maior que 50 mL/min) e traz benefícios em relação à independência transfusional de hemácias, resposta citogenética e qualidade de vida e em pacientes com SMD de risco baixo/intermediário e del(5q) dependentes de transfusão de hemácias e não responsivos à eritropoietina. **(A)**

Agentes estimuladores da eritropoese podem ser utilizados na indisponibilidade da lenalidomida **(A)**.

REFERÊNCIAS

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127: 2391-405.
2. Rojas SM, Díez-Campelo M, Luño E, Cabrero M, Pedro C, Calabuig M, et al. Transfusion dependence development and disease evolution in patients with MDS and del(5q) and without transfusion needs at diagnosis. *Leuk Res*. 2014; 38: 304-9.
3. Ross SD, Allen IE, Probst CA, et al. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2007; 12: 1264–1273.
4. Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol*. 2008 Jul;87(7):527-36.
5. Musto P. Thalidomide therapy in adult patients with myelodysplastic syndrome: a north central cancer treatment group phase II trial. *Cancer*. 2007; 109: 1211-2.

6. NCCN (National Comprehensive Cancer Network), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes. Version 2, 2017, Available at: <https://www.nccn.org>.
7. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, DelCañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013; 22: 2943–2964.
8. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C. ESMO Guidelines Working Group, Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann. Oncol.* 2014; 25 (Suppl. 3) iii57–iii69.
9. List, A., Kurtin, S., Roe, D.J., Buresh, A., Mahadevan, D., Fuchs, D. et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005; 352: 549–557.
10. List, A., Dewald, G., Bennett, J., Giagounidis, A., Raza, A., Feldman, E. et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006; 355: 1456–1465.
11. Lian XY, Zhang ZH, Deng ZQ, He PF, Yao DM, Xu ZJ, Wen XM, Yang L, Lin J, Qian J. Efficacy and Safety of Lenalidomide for Treatment of Low-/Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes with or without 5q Deletion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11: e0165948.

12. Mallo M, Cervera J, Schanz J, Such E, García-Manero G, Luño E, Steidl C, Espinet B, Vallespí T, Germing U, Blum S, Ohyashiki K, Grau J, Pfeilstöcker M, Hernández JM, Noesslinger T, Giagounidis A, Aul C, Calasanz MJ, Martín ML, Valent P, Collado R, Haferlach C, Fonatsch C, Lübbert M, Stauder R, Hildebrandt B, Krieger O, Pedro C, Arenillas L, Sanz MÁ, Valencia A, Florensa L, Sanz GF, Haase D, Solé F. Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q. *Leukemia*. 2011; 25: 110-20.
13. Kulasekararaj AG, Smith AE, Mian SA, Mohamedali AM, Krishnamurthy P, Lea NC, Gäken J, Pennaneach C, Ireland R, Czepulkowski B, Pomplun S, Marsh JC, Mufti GJ. TP53 mutations in myelodysplastic syndrome are strongly correlated with aberrations of chromosome 5, and correlate with adverse prognosis. *Br J Haematol*. 2013; 160: 660–672.
14. Jädersten M, Saft L, Smith A, Kulasekararaj A, Pomplun S, Göhring G, Hedlund A, Hast R, Schlegelberger B, Porwit A, Hellström-Lindberg E, Mufti GJ. TP53 mutations in low risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 1971–1979.
15. Belickova M, Vesela J, Jonasova A, Pejsova B, Votavova H, Merkerova MD, Zemanov Z, Brezinova J, Mikulenкова D, Lauermannova M, Valka J, Michalova K, Neuwirtova R, Cermak J. TP53 mutation variant allele frequency is a potential predictor for clinical

outcome of patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Oncotarget*. 2016; 7: 36266-36279.

16. Saft L, Karimi M, Ghaderi M, Matolcsy A, Mufti GJ, Kulasekararaj A, Göhring G, Giagounidis A, Selleslag D, Muus P, Sanz G, Mittelman M, Bowen D, Porwit A, Fu T, Backstrom J, Fenaux P, MacBeth KJ, Hellström-Lindberg E. P53 protein expression independently predicts outcome in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with del(5q). *Haematologica*. 2014; 99: 1041-9.
17. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
18. 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

1. Questão Clínica

Quais são os tratamentos existentes para Síndromes Mielodisplásticas de baixo risco com deleção 5q?

2. Pergunta estruturada (PICO)

Paciente – Pacientes com SMD de baixo risco sem deleção 5q

Intervenção – Lenalidomida

Agentes estimuladores de eritropoese (eritropoetina, darbopoetina isoladas ou em associação com G-CSF)

Talidomida

Outcome – Prognóstico / Tratamento

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)^{17,18}.