

# **SINDROMES MIELODISPLÁSTICAS**

## **tratamento de baixo risco sem deleção**

# SUMÁRIO

Método de coleta de evidências: .....	4
Dúvida Clínica: .....	5
Grau de recomendação e força de evidência: .....	5
Objetivo: .....	6
Conflito de interesse: .....	6
REFERÊNCIAS .....	41
ANEXO I .....	52

## **SINDROMES MIELODISPLÁSTICAS – tratamento de baixo risco sem deleção**

**Autoria:** Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH)

**Participantes:** Velloso E, 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 sem deleção 5q**, **I** de indicador com **tratamentos de interesse** e **O** de desfecho sobre o **prognóstico**.

A partir da pergunta estruturada identificamos os descritores que constituíram a base da busca da evidência nas bases de dados: Medline-Pubmed. Assim, 31 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 sem 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 sem deleção 5q.

## **Conflito de interesse:**

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

## **SMD DE BAIXO RISCO SEM DELEÇÃO 5Q**

### **AGENTES ESTIMULADORES DA ERITROPOESE**

A anemia é um dos principais problemas clínicos em pacientes portadores de SMD de baixo risco. Ao longo da evolução da doença resulta em dependência transfusional e sobrecarga de ferro. A adição de eritropoietina (EPO) à cultura de colônias eritroides *in vitro* leva ao aumento da formação de colônias, particularmente quando associada a outros fatores hematopoéticos. A eritropoietina humana recombinante (rHEPO, epoetina alfa) e a darbepoetina alfa, tanto isoladas como em combinação com fator estimulante de colônias granulocítico (G-CSF) têm sido muito estudadas na tentativa de melhorar a eritropoese e reduzir a necessidade transfusional em pacientes com anemia e

portadores de SMD. O grupo escandinavo validou um esquema preditor de resposta para agentes eritropoéticos, em que o nível sérico de EPO e a necessidade transfusional predizem resposta a esse fármaco<sup>1,2</sup>(B).

### **Eritropoetina humana recombinante (rHEPO, epoetina alfa)**

Em estudo retrospectivo, foram avaliados pacientes portadores de SMD (n=192) dependentes de transfusão de hemácias (Hb<8,5g/dL). Do total, 83 pacientes haviam recebido tratamento com rHEPO por no mínimo 12 semanas e destes, 24 pacientes (28,9%) alcançaram resposta eritroide (de acordo com o IWG 2006). A resposta à rHEPO foi associada a níveis mais baixos de EPO endógena ( $p<0,02$ ), menor porcentagem de blastos na medula ( $p<0,03$ ) e menor necessidade de transfusão ( $p<0,04$ ). A mediana de duração da resposta nos



respondedores foi de 17 meses. Não houve diferença entre pacientes tratados e não tratados em termos de evolução para LMA e outras causas de morte (infecções, sangramentos, tumores secundários, eventos cardiovasculares e tromboembólicos e mortes não relacionadas à SMD) e nenhuma morte pode ser atribuída diretamente à rHEPO. A mediana de sobrevida global (SG) não foi diferente entre os pacientes que receberam (36 meses) e os que não receberam tratamento (38 meses) ( $p > 0,05$ ). No entanto, quando a SG foi analisada com relação à resposta à rHEPO, foi encontrado um maior tempo de SG nos respondedores (média 42 meses) do que naqueles não respondedores (média de 31 meses) ( $p < 0,009$ ). Na análise multivariada, a resposta à rHEPO manteve um valor de prognóstico independente na SG <sup>3</sup>(**B**).

Em estudo prospectivo, para avaliar eficácia de dose fixa de Epoetina alfa, 55 pacientes com mediana de idade de 78 anos, IPSS de risco

baixo/intermediário-1 e Hb <10mg/dL, receberam rHEPO subcutânea, 40.000 IU, 1 vez por semana, por no mínimo 3 meses. Após um período de 12 semanas, 36 dos 55 pacientes (65,5%) alcançaram resposta eritroide (IWG 2006). Levando em consideração a necessidade de transfusão, rHEPO levou à melhora da anemia em 27 dos 33 pacientes sem transfusão prévia e em 9 dos 22 pacientes com transfusão prévia. Níveis séricos de eritropoetina abaixo de 200 mU/mL se associaram a melhor taxa de resposta com rHEPO. Houve tendência a maior taxa de resposta em pacientes com escores IPSS e WPSS de baixo risco, com diferença quando pacientes com WPSS= 0 foram comparados a pacientes com WPSS= 2-3 (p=0.0023). O tratamento foi bem tolerado e efeitos colaterais menores foram observados em 4/55 (7,2%) dos pacientes; a descontinuação do tratamento foi necessária em apenas um paciente, por prurido intratável <sup>4</sup>(**B**).

Em estudo com biossimilar da Epoetina alfa, foram tratados 24 pacientes com SMD de baixo risco (IPSS de risco baixo ou intermediário-1) e idade maior ou igual a 65 anos na dose de 40.000UI, uma vez por semana, por 12 semanas. Não foram observados efeitos colaterais maiores como, aplasia pura de células vermelhas, eventos tromboembólicos ou cardiovasculares, incluindo hipertensão grave. Dezesesseis pacientes (66,6%) alcançaram resposta eritroide, 15 pacientes (62,5%) se tornaram independentes de transfusão por pelo menos 3 meses. Pacientes respondedores apresentaram maiores níveis de Hb ( $p < 0,001$ ) e menor necessidade de transfusões ( $p < 0,001$ ) do que os não respondedores. Houve correlação positiva entre os níveis de Hb e qualidade de vida desses pacientes (FACT-an score- qualidade de vida auto referida,  $p < 0,003$ ) e na avaliação do Miniexame do Estado Mental (MEEM),  $p < 0,01$ ) <sup>5</sup>(**B**).

## **Darbepoetina alfa**

Pacientes (n=62) portadores de SMD (a maioria classificados pelo IPSS como de baixo risco e intermediário-1) e níveis de eritropoetina endógena (EPO) <500mU/mL receberam darbepoetina na dose de 300ug via subcutânea, 1 vez por semana (dose considerada equivalente a 20.000U de epoetina alfa-recombinante, 3 vezes por semana). Quarenta e quatro pacientes (71%) avaliados apresentaram resposta eritroide (55% maior e 16% menor). Não houve resposta nas linhagens plaquetária e neutrofílica. A mediana de tempo do início do tratamento até a resposta foi de 4 semanas. Em 11 pacientes o tratamento teve que ser descontinuado transitoriamente devido ao nível de Hb superior a 14g/dL. Quatro destes pacientes desenvolveram policitemia, com Hb máxima alcançando 16,2 a 18,7 g/dL. Oito dos 13 pacientes que foram tratados

previamente com EPO recombinante alfa ou beta, sem sucesso, responderam à Darbepoetina. Dez dos pacientes que não responderam à Darbepoetina isolada, receberam fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF), por 12 semanas e apenas 2 deles responderam. A taxa de resposta global foi de 74% (46 de 62 pacientes) <sup>6</sup>(**B**).

Trinta e sete pacientes portadores de SMD de baixo risco pelo IPSS e anemia (23 deles dependentes de transfusões) receberam Darbepoetina na dose de 150 ug via subcutânea, 1 vez por semana, por 12 semanas, sem terapias adicionais. Melhora hematológica eritroide (HI-E) foi classificada como maior (aumento dos níveis de Hb > 2g/ dL) ou menor (aumento dos níveis de Hb de 1-2 g/dL). Quinze pacientes (40,5%) responderam à Darbepoetina (13= resposta maior e 2= menor HI-E). Treze respondedores mantiveram os níveis de Hb estáveis >9,5g/dL, após 7 a 22 meses de tratamento. Análises multivariadas

confirmaram que fatores preditores de resposta eritroide maior foram os níveis de EPO endógena  $< 100$  mU/mL ( $p < 0,001$ ), ausência de excesso de blastos na medula óssea ( $p < 0,005$ ), ausência ou baixa necessidade de transfusão ( $< 2$  transfusões por mês) de hemácias ( $p < 0,02$ ) e medula óssea hipoplásica ( $p < 0,007$ ). Nenhum efeito colateral significativo foi relatado durante o estudo <sup>7</sup>(**B**).

Numa metanálise recentemente publicada para avaliar eficácia e segurança da darbepoetina, foram analisados 10 estudos (647 pacientes). A taxa de resposta eritroide variou de 38 a 72%; a duração de resposta foi de 12–51+ meses. Pacientes com EPO sérica  $< 100$  mU/mL apresentaram significativamente melhor resposta. Pacientes nunca tratados com agentes estimulantes da eritropoese apresentaram taxa de resposta maior que aqueles previamente tratados. Esses, apresentaram taxa de resposta que variou de 25 a 75%. Maior

nível sérico de hemoglobina, doses mais elevadas, independência transfusional e doença de baixo risco foram associados com melhores taxas de resposta <sup>8</sup>(A).

### **Eritropoetina vs Darbepoetina**

Uma metanálise incluindo pacientes com SMD tratados com rHEPO (22 estudos, n=925 pacientes) ou Darbepoetina alfa (8 estudos, n=389 pacientes) avaliou a resposta eritroide através do critério do IWG (rHEPO 584= pacientes, Darbepoetina= 389 pacientes). A análise univariada aplicada a população avaliada por critério de resposta IWG mostrou melhor resposta eritroide para pacientes com anemia refratária ou anemia refratária com sideroblastos em anel (RA/RARS;  $p < 0,001$ ), baixos níveis de EPO sérica ( $p = 0,007$ ) e administração de um regime de dose fixa comparado a um regime baseado no peso ( $p < 0,001$ ).

Não houve diferença nas taxas de resposta eritroide entre as duas drogas (rHEPO 57,6% vs. Darbepoetina 59,4%;  $p=0.828$ )<sup>9</sup>(A).

### **rHEPO vs. rHEPO + Filgrastim (G-CSF)**

Pacientes anêmicos portadores de SMD de baixo risco foram randomizados para receber rHEPO 10.000 UI via subcutânea 3 vezes por semana ( $n=15$ ); ou a mesma dosagem de rHEPO + G-CFS 300ug via subcutânea, 2 vezes por semana ( $n=15$ ) por no mínimo 8 semanas. A resposta eritroide foi observada em 6/15 (40%) dos pacientes tratados com r-HEPO isolada, comparada com 11/15 (73,3%) dos pacientes que receberam o esquema combinado, mas não houve diferença estatística ( $p>0,05$ ). Levando em consideração a necessidade de transfusão, rHEPO foi eficaz em melhorar a



anemia em 5/9 (55,5%) dos pacientes previamente não transfundidos e em 1/6 (16,6%) pacientes pré transfundidos, enquanto que o tratamento combinado induziu uma resposta favorável em 8/10 (80%) e 3/5 (60%) pacientes previamente não transfundidos e pré transfundidos, respectivamente. Nenhum efeito colateral relevante foi apresentado nos dois grupos estudados. Após 4 meses de tratamento a taxa de resposta foi de 33% para rHEPO e 62,5% para rHEPO + G-CSF ( $p=0.032$ ). A qualidade de vida foi avaliada por meio do questionário FACT-Na, no início do tratamento e após 8 e 16 semanas. Houve uma aparente correlação entre a resposta eritroide e a qualidade de vida <sup>10</sup>(**B**).

## **Darbepoetina + Filgrastim (G-CSF)**

Em estudo conduzido pelo grupo francês, 95 pacientes com SMD de baixo risco receberam Darbepoetina alfa, 500mcg, via subcutânea, a cada 2 semanas. Os não respondedores em 12 semanas continuaram com a droga, na mesma dose, por um tempo adicional de 12 semanas, associada a uma dose adicional de Filgrastim (G-CSF) inicialmente de 300mcg, 2 vezes por semana e, subsequentemente ajustada para manter a contagem de células brancas entre 5 mil e 10 mil/mm<sup>3</sup>. Quarenta e seis dos 95 pacientes (48%) alcançaram o desfecho primário de resposta eritroide nas 12 semanas de tratamento, de acordo com o critério do IWG 2006. Quarenta (82%) dos 49 não respondedores nas 12 semanas receberam Filgrastim (G-CSF) e 9 deles (22%) responderam após 12 semanas de tratamento combinado, aumentando a taxa de resposta

global para 56% em 24 semanas. A qualidade de vida foi avaliada por meio do escore FACT-An no início do estudo e após 12 e 24 semanas de tratamento. Houve melhora nos respondedores quando comparados aos não respondedores em todas as escalas, durante esse tempo, (média da diferença em 6 meses em respondedores vs. não respondedores: 4,1 vs. 5,6,  $p=0,007$ ). Não houve diferença entre os grupos quando avaliado o desempenho físico. Com uma média de seguimento de 52 meses, a duração média de resposta não foi alcançada e a incidência acumulativa de 3 anos de LMA e sobrevida global foi de 14,5 e 70%, respectivamente. O nível sérico de eritropoetina foi o único fator preditivo independente de resposta nas 12 semanas e o valor de corte mais discriminante de resposta foi 100 mU/mL <sup>11</sup>(B).

## Recomendações

Uma melhor resposta a agentes estimuladores da eritropoese se associa a um menor nível sérico de EPO, baixa necessidade transfusional e baixo percentual de blastos na medula óssea. Respondedores tendem a ter melhor sobrevida global e melhora na qualidade de vida. Efeitos colaterais são mínimos, não se documentando risco aumentado para transformação leucêmica. A darbepoetina e a eritropoietina alfa associadas ou não a filgrastim (G-CSF) se mostram eficazes. **(B)**

## **AGENTES IMUNOSSUPRESSORES**

Tratamento imunossupressor, que inclui Globulina anti-timócito, Ciclosporina A e Alemtuzumabe, tem sido utilizado com base na observação da função anormal das células T em pacientes com SMD de baixo grau e aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e apoptose das células da medula óssea. As diretrizes da NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) listam cinco características que podem indicar a possibilidade de resposta aos imunossupressores: IPSS escore < 1, idade <60, MO hipocelular, presença de clone HPN (hemoglobinúria paroxística noturna) e expressão do alelo HLA-DR15.

Em um estudo retrospectivo, 29 pacientes portadores de SMD de baixo risco foram tratados com Ciclosporina A isolada (n=25, dose de 2 a 6mg/kg/dia

para manter concentração sanguínea de 150-250ng/mL) ou associada à Globulina anti-timocítica (GAT, n=5). Oito pacientes (27,6%) apresentaram remissão completa, nenhum obteve resposta parcial, 9 pacientes (31%) atingiram alguma melhora hematológica, resultando em taxa de resposta global de 58,6%. A mediana de SG foi de 8,6 anos, com SG em 5 e 10 anos de 74,5% e 48,3%, respectivamente. A SG em 5 e 10 anos entre os respondedores foi de 100 e 72,7%, respectivamente, melhor do que nos não respondedores (41,7 e 15,6%, respectivamente,  $p < 0,001$ ) <sup>12</sup>(**B**).

Setenta e um pacientes com SMD de baixo risco receberam por 3 meses terapia com Globulina anti-timocítica (n=6) por 4 dias (dose 4mg/kg/dia) seguida por ciclosporina A (3-5 mg/kg/dia), o restante da amostra recebeu apenas ciclosporina A. A taxa de resposta hematológica total de acordo com

IWG foi de 77,5% (55/71 casos) com 11 respostas completas. Entre os respondedores, 77% tiveram resposta eritroide, e a mediana de aumento da Hb foi de 3,6 g/dL. Dos 71 casos, 60 (84,5%) sobreviveram após o período de seguimento com média de 24 meses. Durante este período de seguimento, 69 pacientes permaneceram sem aumento de células blásticas (>5%) ou transformação leucêmica <sup>13</sup>(**B**).

### **Recomendações**

Em pacientes selecionados com SMD de baixo risco, o uso de imunossuppressores (Ciclosporina A isolada ou em combinação com Soro anti-timocítico) leva a alta taxa de resposta eritroide e duradora. A sobrevida global em 5 e 10 anos entre os respondedores foi de 100 e 72,7%, respectivamente. (**B**).

## **AGENTES TROMBOMIMÉTICOS**

Trombocitopenia ocorre em 37-65% dos indivíduos com SMD e pode resultar em complicações hemorrágicas, incluindo mortalidade em torno de 24% dos casos. Além disso, muitos dos agentes utilizados para tratar a SMD podem causar ou exacerbar a trombocitopenia.

O Romiplostim é um agente que se liga e ativa os receptores da trombopoetina, estimulando a formação plaquetária por meio de um mecanismo similar ao da trombopoetina endógena.

Vinte e nove pacientes com SMD em tratamento com Decitabina foram randomizados para receber Romiplostim 750ug (n=15) ou placebo (n=15). O grupo que recebeu Romiplostim não apresentou redução dos eventos hemorrágicos maiores em comparação ao que recebeu placebo, no entanto,



houve diminuição da necessidade de transfusões (romiplostin/placebo risco relativo: 0.54, IC: 0.37, 0.80) e da quantidade de unidades transfundidas (romiplostin/placebo risco relativo: 0.57, IC: 0.40, 0.81) nos pacientes que receberam o tratamento. A droga foi bem tolerada e apenas um paciente de cada grupo teve evolução para LMA <sup>14</sup>(A).

Resultados da primeira fase de um estudo de fase II, cego, randomizado, controlado, do uso de eltrombopag *versus* placebo para SMD de baixo risco com trombocitopenia foram recentemente relatados. Foram analisados 90 pacientes, 59 deles alocados no grupo do eltrombopag. A mediana de seguimento para avaliar a resposta plaquetária foi de 11 semanas, com resposta plaquetária em 28/59 pacientes (47%) vs. 1/31 (3%) dos pacientes no grupo placebo (razão de risco 227.1 [IC 95% 3,5-211.9), p=0,0017). Houve maior número de eventos de sangramentos no grupo placebo do que no grupo do eltrombopag (42% vs. 14%,

$p=0,0025$ ). Evolução para LMA ou para progressão da doença ocorreram em 7/59 (12%) no grupo do eltrombopag vs 5/31 (15%) dos 31 pacientes no grupo placebo ( $\chi^2=0,06$ ,  $p=0.81$ ) <sup>15</sup>(**B**).

### **Recomendações**

Romiplostim não leva à diminuição de eventos trombocitopênicos maiores, porém leva à diminuição da necessidade de transfusões e da quantidade de unidades transfundidas, com bom perfil de tolerância. (**A**). Eltrompopag levou à maior elevação de plaquetas, diminuição de eventos de sangramento, sem elevar o risco de transformação leucêmica. (**A**)

## AGENTES IMUNOMODULATÓRIOS

### Lenalidomida

Quarenta e três pacientes portadores de SMD (88% de risco baixo/intermediário-1 pelo IPSS) sem resposta à eritropoetina (77%) ou talidomida (30%) e dependentes de transfusões ou com anemia sintomática receberam lenalidomida na dose de 25 ou 10 mg por 21 dias, a cada ciclo de 28 dias, e os resultados foram avaliados após 16 semanas. Neutropenia (65% dos pacientes) e trombocitopenia (74% dos pacientes) foram os efeitos colaterais mais comuns. A taxa de resposta foi de 57% para pacientes com cariótipo normal, 83% para cariótipo com del5q e 12% para outros cariótipos;  $p=0,007$ )<sup>16</sup>(**B**).

Em estudo com 214 pacientes com SMD de risco baixo ou intermediário-1 pelo IPSS e sem del5q, dependentes de transfusão e com contagem plaquetária superior a 50.000/mm<sup>3</sup>, utilizou-se a dose de lenalidomida 10mg/dia, em ciclos de 28 dias. Observou-se 43% de resposta eritroide (RH-E), 26% com independência transfusional e 18-27% de toxicidade hematológica<sup>17</sup>(B).

Em estudo randomizado, duplo cego, com placebo (2:1), fase III, em pacientes com SMD de baixo risco, não deleção 5q e inelégíveis ou refratários a agentes estimuladores de eritopoese, observou-se melhora da independência transfusional no grupo tratado com lenalidomida (n=160) (26,9 vs 2,5%), com mediana de reposta de 30,9 meses (95%CI, 20,7 a 59.1). Na 12<sup>a</sup> semana de tratamento, não houve alteração na qualidade de vida nos dois grupos, e a presença de independência transfusional a 8 semanas se associou a melhora na

qualidade de vida ( $p=0,01$ ). Eventos colaterais mais importantes incluíram neutropenia e trombocitopenia<sup>18</sup>(**B**).

Eficácia e segurança da lenalidomida no tratamento da SMD de baixo risco com ou sem del5q foi avaliada em estudo por metanálise, com um total de 17 estudos com 2.160 pacientes incluídos, sendo 607 pacientes sem del5q. Pacientes com del5q tiveram maior taxa de RH-E<sup>19</sup>.

Eficácia da associação de lenalidomida e agentes estimuladores da eritropoese foi conduzida em estudo de fase III em 131 paciente em SMD de baixo risco sem del5q, com falha a agentes estimuladores da eritropoese e dependentes de transfusão. Pacientes receberam lenalidomida isolada, 10mg/dia, 21 dias a cada 28 dias ou associada a EPO 60.000U por semana. RH-E (IWG-2006) foi observada em 23,1% (95% CI 13.5–35.2) no primeiro braço e 39,4% (95% CI 27.6–52.2) na associação ( $P=0.044$ ); independência

transfusional foi atingida em 13,8 e 24,2% ( $P=0.13$ ). A mediana de resposta da duração da resposta foi igual nos dois grupos ( $P=0.47$ ), assim como a incidência de efeitos colaterais. O nível basal sérico de EPO e o polimorfismo G no gene CRBN gene foi preditivo de resposta eritroide <sup>20</sup>(**B**).

### **Talidomida**

Sessenta pacientes com SMD foram tratados com Talidomida (100mg/dia inicialmente, com aumento progressivo até 400mg/dia), por 12 semanas. Dezesete (28%) dos 60 pacientes alcançaram resposta hematológica. Quatro (9,5%) pacientes obtiveram remissão completa ou parcial. Os efeitos colaterais mais frequentes foram constipação (85%), leucopenia (50%) e tontura (41.7%) <sup>21</sup>(**C**).

## Recomendações

Lenalidomida em pacientes com SMD de baixo risco e refratários ou não candidatos a agentes estimulantes da eritopoese se beneficiam do uso da Lenalidomida. Em SMD de baixo risco e sem del5q houve melhora da resposta eritroide, com taxa de independência transfusional em torno de 25%. **(B)** A EPO pode melhorar a taxa de resposta eritroide quando associada à lenalidomida. Talidomida induziu uma taxa de resposta hematológica em 28% e de remissão completa em 9,5% dos pacientes avaliados. **(C)**

## HIPOMETILANTES

Agentes hipometilantes (azacitidina- AZA ou decitabina- DAC) têm um papel claro no tratamento da SMD de alto risco. Estes fármacos também têm

sido utilizados em pacientes de menor risco, dependentes de transfusão e refratários a agentes estimuladores da eritropoese.

Estudo retrospectivo do grupo italiano em 74 pacientes portadores de SMD de baixo risco dos quais 84% eram dependentes de transfusão tratados com diferentes esquemas de AZA, observou-se taxa de resposta global de 45,9% com melhora hematológica em 20,3%. Respondedores tiveram sobrevida global melhor (94% vs 54% a 2,5 anos, respectivamente;  $P < .0014$ ). Eventos adversos grau 3 ou 4 foram mielossupressão (21,6%) e infecção (6,8%) <sup>22</sup>(**B**).

Foram publicados 3 estudos prospectivos do uso de hipometilantes em SMD de baixo risco, dois deles com uso de AZA <sup>23,24</sup>(**B**) e outro com DAC <sup>25</sup>(**B**). A taxa de melhora hematológica variou de 10-60%. Em um estudo nórdico com 30 pacientes, 20% se tornaram independentes de transfusão com mediana de resposta curta e alta taxa de complicações <sup>24</sup>(**B**).



Em um estudo publicado sob forma de *abstract* foi realizado estudo fase II randomizado AZA 75mg/m<sup>2</sup> por 5 dias (n= 20 pacientes) vs tratamento de suporte (n= 20 pacientes) em pacientes com SMD de baixo risco não portadores de del5q, sem resposta ou refratários a agentes estimulantes da eritropoese. Utilizando critérios do IWG 2006, notou-se maior taxa de resposta eritroide em pacientes no braço da AZA (43,7% vs 5,5%). No braço com AZA foi observada independência transfusional em 31% dos casos e 53% de eventos adversos (mielotoxicidade)<sup>26</sup>(**B**).

## **Recomendações**

Em pacientes portadores de SMD de baixo risco sem del5q refratários a agentes estimuladores da eritropoese, azacitidina mostra resposta eritroide, entretanto com alta taxa de mielossupressão.

## **QUELANTES DE FERRO**

A sobrecarga de ferro em pacientes com SMD decorre das transfusões recorrentes, aumento da absorção de ferro e da eritropoiese ineficaz. A sobrecarga de ferro leva a danos de órgãos, particularmente fígado, coração e glândulas endócrinas. Pacientes com SMD dependentes de transfusão têm menor sobrevida global e sobrevida livre de leucemia.

### **Deferasirox**

Em um estudo prospectivo, multicêntrico, observacional, sem intervenção, foi investigado o uso do deferasirox na prática clínica. Foram comparados os dados de 123 pacientes com SMD que não haviam recebido tratamento prévio com quelantes, com níveis médios de ferritina de 2.679ng/mL, com os de 44 pacientes que receberam previamente quelantes, com níveis de

ferritina de 2.442ng/mL. Houve uma redução nos níveis séricos de ferritina nos pacientes virgens de tratamento (de 2.679 para 2.000ng/mL,  $p=0.0002$ ), porém nos pré-quelados, a diminuição não foi significativa (de 2.442 para 2.077ng/mL,  $p=0.06$ ). Efeitos colaterais foram documentados em 42 (34,1%) pacientes do grupo virgem de tratamento e em 18 (40,9%) pré-quelados. A maioria desses efeitos colaterais foi de gravidade baixa a moderada. Os mais comuns foram: diarreia, náuseas, aumento dos níveis de creatinina séricos e rash <sup>27</sup>(**B**).

Cento e setenta e três pacientes com SMD de risco baixo ou intermediário que receberam no mínimo 20 unidades de concentrados de hemácias e que tinham ferritina sérica com níveis maiores que 1.000 ug/L foram selecionados para receber uma dose inicial de 20 mg/kg/dia de Deferasirox e doses subsequentes reajustadas com base na ferritina sérica, peso do paciente e creatinina sérica. Doses de 10 mg/kg/dia (máximo de 40mg/kg/dia) foram

acrescidas baseadas na ferritina sérica e tolerância ao tratamento. A eficácia foi avaliada pela comparação dos níveis de ferritina no início do estudo e após 1, 2 e 3 anos. No primeiro ano, a média de ferritina caiu em 23,2% (n=91). No final de 2 anos, a queda, comparada ao início do estudo, foi de 36,6% (n=49). Nos pacientes que completaram 3 anos de estudo, a média de queda foi de 36,5% (n=33). Dos 173 pacientes, 51 (28%) apresentaram melhora hematológica de acordo com os critérios IWG-2006. Durante o curso de 3 anos, 138 pacientes (79,7%) descontinuaram o tratamento. A taxa anual de descontinuação foi de 45% durante o primeiro ano, 43% no segundo e 35% no terceiro ano. Os principais motivos para a descontinuação foram: efeitos colaterais (n=43; 24,8%), morte (n=28; 16,1%) e problemas na administração (n=27; 15,4%). Os principais efeitos adversos foram relacionados à progressão da SMD e efeitos gastrintestinais <sup>28</sup>(**B**).

Pacientes com SMD de baixo risco (n=33) e SMD de alto risco/LMA (n=27) e níveis de ferro sérico de no mínimo 1.000 ng/mL foram tratados com Deferasirox na dose de 20 mg/Kg/dia, por pelo menos um ano. O desfecho primário avaliado foi a diferença nos níveis séricos de ferritina após 1 ano de tratamento comparado aos valores do início do estudo. Após 1 ano de estudo a redução absoluta dos níveis de ferritina foi de -647ng/mL na SMD de baixo risco (p=0.007), e de -552 ng/mL no grupo de alto risco (p=0.482). Houve redução também do ferro plasmático lábil de -0.21 umol/L no grupo de baixo risco e de -0.30 umol/L no grupo de alto risco. Os efeitos colaterais mais comuns foram os relacionados ao trato gastrointestinal<sup>29</sup>(**B**).

Em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados realizada para avaliar o uso do Deferasirox em pacientes com SMD, nenhum estudo foi elegível para inclusão<sup>30</sup>(**A**). Entretanto, uma metanálise de oito estudos

observacionais, com diferentes tipos de quelantes, incluindo um total de 1562 participantes (mediana de participantes por estudo = 153; variando de 78–534), mostrou uma tendência a maior tempo de sobrevida global em pacientes que fizeram uso de quelantes, particularmente nos portadores de SMD de baixo risco, e em média pacientes que receberam quelantes, sobreviveram 5 anos mais do que os que não fizeram este uso<sup>31</sup>(**B**).

## Recomendações

Pacientes com SMD de baixo risco que tenham ou não recebido tratamento prévio com quelantes de ferro e que tenham níveis séricos de ferritina  $>1.000\text{ug/L}$  se beneficiam do uso de Deferasirox na dose inicial de  $10\text{mg/Kg/dia}$  e máxima de  $40\text{mg/Kg/dia}$ , com redução significativa dos níveis séricos de ferritina após 1 ano de tratamento e bom perfil de tolerância. **(B)**. Parece haver melhora na sobrevida global em portadores de SMD de baixo risco com o uso de quelantes de ferro.



## REFERÊNCIAS

1. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R, Krantz S, Lindberg G, Vardiman J, Ost A, Greenberg P. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol.* 1997 Nov;99(2):344-51.
2. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, Grimfors G, Hesse-Sundin E, Hjorth M, Kanter-Lewensohn L, Linder O, Luthman M, Löfvenberg E, Oberg G, Porwit-MacDonald A, Rådlund A, Samuelsson J, Tangen JM, Winquist I, Wisloff F; Scandinavian MDS Group. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol.* 2003 Mar;120(6):1037-46

3. Musto P, Villani O, Martorelli MC, Pietrantuono G, Guariglia R, Mansueto G, Et al. Response to recombinant erythropoietin alpha, without the adjunct of granulocyte-colony stimulating factor, is associated with a longer survival in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2010 Aug;34(8):981-5.
4. Balleari E, Clavio M, Arboscello E, Bellodi A, Bruzzone A, Del Corso L, et al. Weekly standard doses of rh-EPO are highly effective for the treatment of anemic patients with low-intermediate 1 risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2011 Nov;35(11):1472-6.
5. Castelli R, Deliliers GL, Colombo R, Moreo G, Gallipoli P, Pantaleo G. Biosimilar epoetin in elderly patients with low-risk myelodysplastic syndromes improves anemia, quality of life, and brain function. *Ann Hematol.* 2014 Sep;93(9):1523-9
6. Mannone L, Gardin C, Quarre MC, Bernard JF, Vassilieff D, Ades L, et al. Groupe Francais des Myelodysplasies. High-dose darbepoetin

alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. *Br J Haematol.* 2006 Jun;133(5):513-9.

7. Musto P, Lanza F, Balleari E, Grossi A, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C, Scalzulli PR, La Sala A, Campioni D, Ghio R, Cascavilla N, Carella AM. Darbepoetin alpha for the treatment of anaemia in low-intermediate risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2005 Jan;128(2):204-9.
8. Park S, Fenaux P, Greenberg P, Mehta B, Callaghan F, Kim C, Tomita D, Xu H, Dianne Tomita and Hairong Xu. Efficacy and safety of darbepoetin alpha in patients with myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol.* 2016; 174: 730-47
9. 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.

- 10.** Balleari E, Rossi E, Clavio M, Congiu A, Gobbi M, Grosso M, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factors better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study. *Ann Hematol.* 2006 Mar;85(3):174-80.
- 11.** Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Braun T, Sapena R, Cougoul P, Adès L , et al. High response rate and improved exercise capacity and quality of life with a new regimen of darbepoetin alfa with or without filgrastim in lower-risk myelodysplastic syndromes: a phase II study by the GFM. *Ann Hematol.* 2013 May;92(5):621-31.
- 12.** Hata T, Tsushima H, Baba M, Imaizumi Y, Taguchi J, Imanishi D, Nagai K, Tomonaga M, Miyazaki Y. Long-term outcome of immunosuppressive therapy for Japanese patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol.* 2013 Dec;98(6):687-93.

- 13.** Xiao L, Qi Z, Qiusheng C, Li X, Luxi S, Lingyun W. The use of selective immunosuppressive therapy on myelodysplastic syndromes in targeted populations results in good response rates and avoids treatment-related disease progression. *Am J Hematol.* 2012 Jan;87(1):26-31.
- 14.** Greenberg PL, Garcia-Manero G, Moore M, Damon L, Roboz G, Hu K, Yang AS, Franklin J. A randomized controlled trial of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving decitabine. *Leuk Lymphoma.* 2013 Feb;54(2):321-8.
- 15.** Oliva EN, Alati C, Santini V, Poloni A, Molteni A, Niscola P, Salvi F, Sanpaolo G, Balleari E, Germing U, Fenaux P, Stamatoullas A, Palumbo GA, Salutari P, Impera S, Avanzini P, Cortelezzi A, Liberati AM, Carluccio P, Buccisano F, Voso MT, Mancini S, Kulasekararaj A, Morabito F, Bocchia M, Cufari P, Spiriti MA, Santacaterina I, D'Errigo MG, Bova I, Zini G, Latagliata R. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS):

phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol.* 2017 Feb 2. pii: S2352-3026(17)30012-1. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30012-1. [Epub ahead of print].

- 16.**List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, Rimsza L, Heaton R, Knight R, Zeldis JB. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2005 Feb 10;352(6):549-57.
- 17.**Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, Dewald GW, Bennett JM, Deeg HJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood.* 2008 Jan 1;111(1):86-93.
- 18.**Santini V, Almeida A, Giagounidis A, Gröpper S, Jonasova A, Vey N, Mufti GJ2, Buckstein R, Mittelman M, Platzbecker U, Shpilberg O, Ram R, Del Cañizo C2, Gattermann N, Ozawa K, Risueño A, MacBeth KJ, Zhong J, Séguy F, Hoenekopp A, Beach CL, Fenaux P. Randomized

phase III study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes and ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. **J Clin Oncol**; 34: 2988-96.

19. 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(11):e0165948
20. Toma A, Kosmider O, Chevret S, Delaunay J, Stamatoullas A, Rose C, Beyne-Rauzy O, Banos A, Guerci-Bresler A, Wickenhauser S, Caillot D, Laribi K, De Renzis B, Bordessoule D, Gardin C, Slama B, Sanhes L, Gruson B, Cony-Makhoul P, Chouffi B, Salanoubat C, Benramdane R, Legros L, Wattel E, Tertian G, Bouabdallah K, Guilhot F, Taksin AL, Cheze S, Maloum K, Nimuboma S, Soussain C, Isnard F, Gyan E, Petit R, Lejeune J, Sardnal V, Renneville A36, Preudhomme C, Fontenay

M, Fenaux P, Dreyfus F. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. **Leukemia**. 2016; 30: 897-905.

21. Chung CY(1), Lin SF, Chen PM, Chang MC, Kao WY, Chao TY, et al. Thalidomide for the treatment of myelodysplastic syndrome in Taiwan: results of a phase II trial. *Anticancer Res*. 2012 Aug;32(8):3415-9.
22. Musto P, Maurillo L, Spagnoli A, Gozzini A, Rivellini F, Lunghi M, Villani O, Aloe-Spiriti MA, Venditti A, Santini V; Ad Hoc Italian Cooperative Study Group on Azacitidine in Myelodysplastic Syndromes Acute Leukemias. Azacitidine for the treatment of lower risk myelodysplastic syndromes : a retrospective study of 74 patients enrolled in an Italian named patient program. *Cancer*. 2010 Mar 15;116(6):1485-94.
23. Fili C, Malagola M, Follo MY, Finelli C, Iacobucci I, Martinelli G, Cattina F, Clissa C, Candoni A, Fanin R, Gobbi M, Bocchia M, Defina M, Spedini P, Skert C, Manzoli L, Cocco L, Russo D Prospective phase II Study on 5-days azacitidine for treatment of symptomatic and/or



erythropoietin unresponsive patients with low/INT-1-risk myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res.* 2013; 19: 3297-308.

- 24.** Tobiasson, M., Dybedahl, I., Holm, M.S., Karimi, M., Brandefors, L., Garelius, H. et al. Limited clinical efficacy of azacitidine in transfusion-dependent, growth factor-resistant, low- and Int-1-risk MDS: Results from the nordic NMDSG08A phase II trial. *Blood Cancer J.* 2014; 4: e189
- 25.** Garcia-Manero, G., Jabbour, E., Borthakur, G., Faderl, S., Estrov, Z., Yang, H. et al. Randomized open-label phase II study of decitabine in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 2548–2553.
- 26.** Sanchez-Garcia, J., Falantes, J., Medina, A., Hernandez-Mohedo, F., Torres-Sabariego, A., Bailen, A. et al. Final results of phase II randomized trial of azacitidine versus support treatment in patients with low-risk myelodysplastic syndrome without the 5q deletion. *Leuk. Res.* 2015; 39 (abstract 114)

- 27.** Gattermann N, Jarisch A, Schlag R, Blumenstengel K, Goebeler M, Groschek M, et al. Deferasirox treatment of iron-overloaded chelation-naïve and prechelated patients with myelodysplastic syndromes in medical practice: results from the observational studies eXtend and eXjange. *Eur J Haematol.* 2012 Mar; 88: 260-8.
- 28.** List AF, Baer MR, Steensma DP, Raza A, Esposito J, Martinez-Lopez N, Paley C, Feigert J, Besa E. Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2134-9.
- 29.** Kim IH, Moon JH, Lim SN, Sohn SK, Kim HG, Lee GW, et al. Efficacy and safety of deferasirox estimated by serum ferritin and labile plasma iron levels in patients with aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, or acute myeloid leukemia with transfusional iron overload. *Transfusion.* 2015; 55: 1613-20.
- 30.** Meerpohl JJ, Schell LK, Rücker G, Fleeman N, Motschall E, Niemeyer CM, Bassler D. Deferasirox for managing iron overload in people with

myelodysplastic syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 28;10:CD007461.

- 31.** Mainous AG 3rd, Tanner RJ, Hulihan MM, Amaya M, Coates TD. The impact of chelation therapy on survival in transfusional iron overload: a meta-analysis of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* 2014; 167: 720–723
- 32.** Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
- 33.** 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](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 sem deleção 5q?

## 2. Pergunta estruturada (PICO)

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

**Intervenção –** Transfusão de hemocomponentes (hemácias e plaquetas)  
Antibioticoterapia  
Quelantes de ferro

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

Talidomida e lenalidomida

Agentes imunossupressores (globulina antitimocítica e ciclosporina A)

Andrógenos (Danazol)

Agentes trombomiméticos (romisplotin e eltrombopag)

Hipometilantes

*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)<sup>32,33</sup>.