

Artigo / Article

Fatores de crescimento hemopoéticos nas síndromes mielodisplásicas

Hematopoietic growth factors in myelodysplastic syndromes

Elvira R. P. Velloso

Fatores de crescimento hemopoéticos, como a eritropoetina e a associação da eritropoetina com o fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) são utilizados para manejo da anemia, particularmente nas síndromes mielodisplásicas de baixo risco (Anemia refratária e Anemia refratária com sideroblastos em anel e mielodisplasias com sistema de escore de prognóstico internacional de risco baixo ou intermediário I). O nível sérico de eritropoetina e a necessidade transfusional pré-tratamento podem identificar pacientes com melhor chance de resposta a essas terapêuticas de alto custo. O uso indiscriminado de G-CSF em portadores de neutropenia crônica não está indicado, devendo ser individualizado. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(3):210-212.

Palavras-chave: Síndromes mielodisplásicas; anemia; eritropoetina; fator estimulante de colônias; G-CSF.

Introdução

Os fatores de crescimento mais utilizados nas SMD são a eritropoetina (EPO) e o fator estimulante de colônias granulocíticas (G-CSF). Este último, além de ter sido testado em portadores de neutropenia como droga isolada, tem sido utilizado para potencializar a ação da EPO. Outros fatores de crescimento hemopoéticos foram investigados, mas os resultados preliminares com IL3 e da IL-6 em SMD se mostraram desanimadores, apresentando essas drogas efeitos colaterais importantes, como diminuição de plaquetas (IL-3) e diminuição de hemoglobina (IL-6). Também não está comprovada a eficácia da IL-11, para aumento da contagem de plaquetas em portadores de mielodisplasia.^{7,8}

Um fluxograma para uso dos fatores de crescimento e de outras drogas utilizadas nas SMD de baixo risco é apresentado ao final do próximo capítulo. Também nesse mesmo local encontra-se descrita a proposta revisada da avaliação da eficácia ao tratamento nas SMD, segundo o IWG (International Working Group).⁶

Uso da EPO

Racional: promover o crescimento e diferenciação dos

progenitores eritróides e inibir a apoptose, com doses farmacológicas. A elevação da taxa de hemoglobina e a redução da necessidade transfusional levariam à melhora da qualidade de vida dos pacientes responsivos a EPO.

Resultado dos trabalhos do uso da EPO em SMD^{1,3,10}

Vários esquemas utilizando eritropoetina em doses altas e variáveis, por via endovenosa ou subcutânea, foram empregados. Vários critérios de inclusão dos pacientes, com diferentes subtipos de SMD, e diferentes critérios de resposta devem ser levados em conta na análise dos dados.

Dois trabalhos de metanálise publicados em 1994 e 1995 mostraram melhora da anemia em 23,5% e 16,1% dos casos, respectivamente. O primeiro analisou dez trabalhos compreendendo 115 pacientes, mostrando melhor resposta para portadores de AREB. No segundo, a análise de 205 pacientes de 17 estudos indicou como fatores preditivos de melhor resposta o subtipo não ARSA, a dosagem sérica basal de EPO (s-EPO) < 200 U/l e a baixa necessidade transfusional.

Dois estudos randomizados avaliando a eficácia da EPO (EPO x placebo) foram publicados. O primeiro traba-

Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

Correspondência: Elvira Rodrigues Pereira Velloso

Rua Ministro Ferreira Alves, 1031, apto 183 A

05009-060 – São Paulo-SP

Telefones: (011) 3061-5544 r:312; (011) 9990-3279; Fax: (011) 3061-5544 – E-mail: elvira@sti.com.br

lho, de 1991, randomizou vinte pacientes com AR ou ARSA, utilizando dose semanal de 1.600 ou 3.200 U/kg EV, com resposta em 12,5% (1/8) pacientes. Não foi relatada toxicidade da droga. O grupo italiano analisou 87 pacientes com SMD de baixo risco (Hb < 9 g/dl e porcentagem de blastos na medula inferior a 10%) na dose de 150 U/kg/d SC por oito semanas, mostrando taxa de resposta de 36,8% no grupo tratado, versus 10,8% no grupo não tratado ($p=0,007$). Observou-se que a resposta era melhor para o subtipo AR, pacientes sem necessidade transfusional e s-EPO < 200 U/l.

Em estudo de 1995, utilizando casuística expressiva, foram analisados 116 pacientes (84 AR/ARSA), sendo que cem deles completaram terapêutica igual ou superior a quatro semanas. A dose de EPO utilizada foi de 150 U/kg 3x/semana escalonada até 300 U/kg 3x/semana. A taxa de resposta (aumento do hematócrito a 6% do basal ou redução maior ou igual a 50% do inicial) foi de 28%. A melhor resposta foi observada em AR e s-EPO < 100 U/l, a melhor dose para resposta foi estimada em 150-200 U/kg 3x/semana. Não houve relato de trombose, convulsão ou hipertensão.

No HC-FMUSP, de 03/94 a 07/96, 15 pacientes com SMD (cinco AR, seis ARSA, quatro AREB) receberam EPO na dose de 20.000 U 2x/semana. A s-EPO variou entre 28-3.180 U/l (nl $17,7 \pm 7,5$), sendo abaixo de 100 U/l em quatro pacientes. Resposta completa (ausência de necessidade transfusional) foi observada em dois (13%) pacientes, sendo os dois portadores de ARSA e com s-EPO abaixo de 100 U/l.¹¹

Dois trabalhos de consenso em SMD analisaram o papel da EPO nas SMD: o do grupo italiano¹ e o do grupo do Reino Unido.³ O grupo italiano sugere o uso de EPO para pacientes com Hb abaixo de 10 g/dl, AR/ARSA e EPO sérica abaixo de 200 mU/ml (nível de evidência A), com doses superiores a 30.000 U/semana. O grupo do Reino Unido considera o uso de EPO na SMD como nível de evidência A/B.

Uso de EPO associada a G-CSF^{1,3,9,10}

Os primeiros trabalhos da associação de EPO e G-CSF foram publicados em 1993, mostrando melhora da anemia em aproximadamente 40% dos pacientes. Os fatores preditivos de resposta incluíram baixo nível de s-EPO, presença de sideroblastos em anel e pancitopenia menos avançada. Em mais de 90% dos casos foi observada elevação dos neutrófilos.

O grupo nórdico vem explorando essa associação de drogas nas SMD. Em trabalho analisando 87 pacientes (30 com AR, 31 ARSA, 32 com AREB e 5 com AREBt), utilizando doses escalonadas de G-CSF (0,3-3,0 µg/kg/d SC) e EPO (60-300 U/kg/d) por dez semanas, foi mostrada taxa de resposta eritróide de 36%. Dois fatores se associaram à resposta: nível basal de s-EPO (100, 100-500 e ≥ 500 U/l) e a necessidade transfusional de hemácias (< 2 ou ≥ 2 unidades por mês). Utilizando-se essas variáveis era possível cal-

cular a chance de resposta: alta probabilidade (74%), média (23%) e baixa (7%). Estudo conduzido pelo mesmo grupo, utilizando doses escalonadas de G-CSF (30-75-150 µg/dia) e de EPO (5.000-10.000 U/dia) mostrou taxa de resposta de 38%, sendo a mediana de sobrevida de 26 meses e a mediana de duração de resposta de 24 meses. Este modelo de resposta foi validado em trabalho prospectivo. Pacientes com EPO sérica abaixo de 500 U/l e necessidade transfusional menos de duas unidades por mês tiveram 61% de resposta enquanto pacientes com um dos critérios (EPO acima de 500 U/l ou necessidade transfusional maior ou igual a 2 U/mês) tinham 14% de resposta. A mediana da duração da resposta foi de 23 meses, havendo melhora da qualidade de vida nos pacientes que apresentavam resposta. Em 2005 foram publicados os resultados a longo prazo do uso do esquema combinado, mostrando que pacientes com alta ou intermediária probabilidade de resposta e com IPSS de risco baixo ou intermediário 1 apresentavam respostas freqüentes e duradouras, enquanto outros pacientes não seriam candidatos a esse tratamento.⁹

Doses escaladas de G-CSF (1,5 µg/kg/dia com ajuste para neutrófilos de 3.000 a 10.000) e de EPO (200 a 400 U/kg 3 vezes na semana) foram capazes de promover 61% de resposta eritróide a 12 semanas, chegando a 80% em 36 semanas. Poucos efeitos colaterais foram descritos, particularmente dor óssea, que em alguns casos pode ser limitante.

No serviço de hematologia do HC-FMUSP, entre 01/98 e 11/2001, 22 pacientes com SMD e anemia foram submetidos a protocolo de acordo com o nível sérico de EPO. Se s-EPO < 200 U/l recebiam EPO 20.000 U SC 2x/semana e se EPO entre 200 e 500 U/l ou EPO < 200 U/l e falha terapêutica a EPO recebiam EPO 20.000 U 2x/semana e G-CSF 300 µg 2x/semana. Resposta a EPO foi observada em 6/14 (42,8%) pacientes, sendo os respondedores portadores de cariótipo normal e IPSS de risco baixo ou intermediário 1 e 5/6 com EPO < 100 U/l. Resposta a EPO+G-CSF foi observada em 4/10 (40%).²

O único trabalho randomizado (tratamento de suporte x EPO+ G-CSF) avaliando efeitos na qualidade de vida, econômicos e de resposta foi publicado em 2004. Sessenta pacientes portadores de SMD com anemia leve e EPO basal inferior a 500 U/l foram randomizados. Apesar da taxa de resposta eritróide ser maior no grupo tratado (10/24 x 0/26, $p=0,01$), não houve melhora na qualidade de vida medida por uma escala funcional (FACT-An). O tratamento com EPO+G-CSF foi bem mais caro do que o de suporte (26.723 euros versus 8.746 euros por paciente).⁴ Este trabalho foi questionado por alguns estudiosos, em relação à avaliação da qualidade de vida e por não responder a dúvida de ser a associação melhor do que o uso isolado de EPO.

Os dois trabalhos de consenso em SMD publicados antes deste último trabalho randomizado divergem em relação ao uso da associação de EPO e G-CSF nas SMD. O grupo italiano¹ não recomenda a associação de G-CSF, dado

não haver evidências de melhor resposta em relação a EPO isolada. O grupo do Reino Unido³ acredita haver evidências para uso e sugere que nas AR e AREB com anemia, necessidade transfusional < 2U/mês e s-EPO < 200 U/l seja utilizada EPO na dose de 10.000 U/dia x 6 semanas e não havendo resposta dobrar a dose de EPO ou associar G-CSF, na dose de 75-150-300 µg/semana, para manter leucócitos entre 6.000 e 10.000/mm³ e a seguir ajustar a dose. Para portadores de ARSA, anemia, s-EPO < 500 U/l, tx < 2 U/mês sugere o uso da associação de EPO e G-CSF nas doses já citadas.

Uso de G-CSF e GM-CSF^{1,3,5}

O uso de fatores de crescimento para granulócitos e para granulócitos e monócitos (G-CSF/ GM-CSF), apesar de promover aumento na contagem dos neutrófilos em 60%-100% dos casos, tem eficácia discutível nas SMD.

Em estudo randomizado, utilizando-se GM-CSF x observação em pacientes com SMD, viu-se que, apesar de ocorrer aumento de neutrófilos, a taxa de infecção não se alterava. Observou-se também que no grupo tratado não havia aumento da Hb, havia redução da contagem de plaquetas e não havia diferença quanto à taxa de evolução para LMA. Também em trabalho randomizado comparando diferentes doses de GM-CSF, realizado pelo EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), 44 (66%) dos 82 pacientes apresentaram resposta granulocítica, havendo maior resposta em portadores de cariótipo normal. Em um estudo, pacientes submetidos a altas doses de GM-CSF apresentaram menor taxa de infecções.

Boa tolerabilidade, elevação de neutrófilos e queda no número de blastos na MO em alguns casos foram observadas em pacientes submetidos ao uso de G-CSF por 7 a 14 dias. A utilização da droga por períodos mais prolongados (meses) levou a redução no número de infecções quando o número absoluto de neutrófilos estava acima de 1.500/mm³, em um estudo. Um estudo randomizado mostrou que o grupo tratado com G-CSF mostrava aumento de neutrófilos, sem alteração da taxa de evolução para LMA, entretanto plaquetopenia era um efeito colateral importante.

Efeitos colaterais do tipo Síndrome *flu-like* e síndrome do extravasamento capilar são mais observados com GM-CSF do que com G-CSF.

Baseado nestes dados, o uso do G-CSF/GM-CSF não está indicado para melhora da condição hematológica em portadores de SMD. O uso desses fatores deve ser individualizado em pacientes neutropênicos em vigência de infecções, e profilaticamente para pacientes com graves neutropenias e infecções, para manter contagem de neutrófilos acima de 1.000/mm³.

Abstract

Treatment with growth factors, particularly erythropoietin (EPO)

alone or in association with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), has been useful in the management of anemia in low-risk patients with myelodysplastic syndromes (refractory anemia, refractory anemia with ringed sideroblasts, low or intermediate-1 IPSS groups). Two pre-treatment variables (serum EPO levels and red blood cell-transfusion needs) can predict erythroid responses to these high cost treatments. The indiscriminate use of G-CSF in neutropenic patients is not recommended although it can be useful in specific situations. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28 (3): 210-212.

Key words: Myelodysplastic syndromes; anemia; erythropoietin; colony-stimulating factor; G-CSF.

Referências Bibliográficas

- Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, Cazzola M, Grossi A, Liberato LN, *et al*; Italian Society of Hematology. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. Haematologica 2002; 87 (12):1286-306.
- Belisário Filho V, Velloso ERP, Pereira J, Beitler B, Dorlhiac-LLacer PE, Chamone DAF. Uso de EPO associado ou não a G-CSF em SMD. Anais do 25º Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia, pg 127, 2002.
- Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D, *et al*; UK MDS Guidelines Group. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2003;120(2):187-200.
- Casadevall N, Durieux P, Dubois S, Hemery F, Lepage E, Quarre MC, *et al*. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. Blood 2004;104(2):321-7.
- Cazzola M, Anderson JE, Ganser A, Hellstrom-Lindberg E, Cazzola M, Anderson JE, *et al*. A patient-oriented approach to treatment of myelodysplastic syndromes. Haematologica 1998;83(10):910-35.
- Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, *et al*. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood 2006;108(2):419-25.
- Gordon MS. Advances in supportive care of myelodysplastic syndromes. Semin Hematol 1999;36(4 Suppl 6):21-4.
- Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. N Engl J Med 1999;340 (21):1649-60.
- Hellstrom-Lindberg E. Update on supportive care and new therapies: Immunomodulatory drugs, growth factors and epigenetic-acting agents. In "Hematology 2005. American Society of Hematology Education Program Book", 2005. p.161-6.
- Steenma DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2006; 81(1):104-130.
- Velloso ERP, Mota A, Gualandro S, Melo N, Beitler B, Dorlhiac-LLacer PE, *et al*. Uso de eritropoetina em síndromes mielodisplásicas. Boletim da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, XVIII (supl):44-P, 1996.

Avaliação: Editor e dois revisores externos.
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 14/03/2006
Aceito após modificações: 11/09/2006