

# MINISTÉRIO DA SAÚDE

## LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS  
Nº 10, DE 02 DE JULHO DE 2021

### DIAGNÓSTICO

A grande maioria dos pacientes é assintomático. Os sinais e sintomas comuns resultam de anemia e esplenomegalia. Isso inclui fadiga, perda de peso, mal-estar e saciedade fácil. Podem ocorrer também, com menor frequência, febre, infecções recorrentes, hematomas e sangramentos espontâneos. O diagnóstico de LMC é dado mediante a anamnese, exame físico, hemograma completo com plaquetometria, mielograma (aspirado de medula óssea) ou biópsia de medula óssea (com citogenética positiva para o cromossoma Philadelphia (Ph+)) ou exame de biologia molecular positivo em sangue periférico ou medula óssea para o proto-oncogene BCR-ABL. Mesmo que o exame de BCR-ABL positivo também defina o diagnóstico de LMC, deve-se ter em mente que outras anormalidades cromossômicas podem ser observadas.

#### Classificação diagnóstica da Organização Mundial da Saúde para Leucemia Mieloide Crônica

FASE CRÔNICA (LMC-FC)		
SANGUE PERIFÉRICO		MEDULA ÓSSEA
Leucocitose ( $12-1.000 \times 10^9/L$ , com mediana de $100 \times 10^9/L$ ), presença de desvio escalonado acentuado e blastos geralmente abaixo de 2% da leucocitose global. <b>A basofilia absoluta está presente e a eosinofilia é comum.</b>	A plaquetose é uma característica comum, com valores de plaquetometria que podem variar entre normal e acima de $1.000 \times 10^9/L$ . A trombocitopenia não é comum.	A monocitose absoluta pode estar presente, porém, com os monócitos abaixo de 3%, exceto nos raros casos associados com BCR-ABL1 p190, em que pode ser confundida com a leucemia mielomonocítica crônica.  Mielograma: extremamente hiper celular com relação G/E > 10/1; hiperplasia granulocítica acentuada com discreta hipogranulação em todas as fases do setor granulocítico; eosinofilia e basofilia; hiperplasia megacariocítica não displásica acentuada; presença de < 5% de blastos, sem outras alterações displásicas.  Biópsia de medula óssea: celularidade aumentada devido ao padrão de maturação semelhante ao mielograma. Os megacariócitos podem estar normais ou discretamente diminuídos em número (mas 40% a 50% dos pacientes apresentam moderada à intensa hiperplasia megacariocítica).  Não há displasia significativa da medula óssea. Pode-se observar fibrose medular moderada.

#### FASE DE TRANSFORMAÇÃO (LMC-FT)

SANGUE PERIFÉRICO		MEDULA ÓSSEA	ACHADOS GENÉTICOS/MOLECULARES
a) Aumento persistente da leucocitose ( $> 10 \times 10^9/L$ ) ou de esplenomegalia não responsiva à terapia;	b) trombocitose ( $> 1.000 \times 10^9/L$ ) não responsiva à terapia;  c) trombocitopenia persistente ( $< 100 \times 10^9/L$ ) e não relacionada à terapia;	d) 20% ou mais de basófilos no sangue periférico;  e) 10% a 19% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea;	f) 10% a 19% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea. Não há displasia significativa da medula óssea. Pode-se observar fibrose medular moderada.  g) evolução citogenética clonal no cariótipo;  h) anormalidades cromossômicas adicionais ao diagnóstico nas células Ph+ (duplo Ph, trissomia 8, isocromossomo 17q, trissomia 19), cariótipo complexo ou anormalidades do 3q26.2;  i) qualquer anormalidade cromossômica nas células Ph+ adquirida durante a terapia.

#### FASE BLÁSTICA (LMC-FB)

SANGUE PERIFÉRICO	MEDULA ÓSSEA	ACHADOS GENÉTICOS/MOLECULARES
a) A quantidade de blastos é igual ou maior do que 20% no sangue periférico.	a) Quando forem encontradas $\geq 20\%$ das células nucleadas na medula óssea; ou b) quando há proliferação blástica extramedular, podendo haver formação tumoral (cloroma).	Pode ocorrer evolução blástica linfóide, mielóide ou como leucemia de linhagem mista. A investigação do transcrito BCR-ABL1 210 está recomendada em todos os casos de leucemia aguda, com a finalidade de diferenciar os casos secundários de uma crise blástica de LMC.

### INTRODUÇÃO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal da célula precursora hematopoética, associada à translocação cromossômica 9;22, que resulta na formação do cromossoma Philadelphia.

A LMC progride tipicamente em três fases que se diferenciam de acordo com alterações observadas no exame físico, sangue periférico, medula óssea e achados genéticos/moleculares:

1. Fase Crônica (FC),
2. Fase de Transformação (FT),
3. Fase Blástica (FB).

O inibidor da tirosinoquinase (ITQ) mesilato de imatinibe mudou consideravelmente o tratamento da LMC. A indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL), tratamento estabelecido como curativo, é postergada pela terapêutica com ITQ.

### CID 10

C92.1 Leucemia mielóide crônica

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste PCDT os pacientes que preencherem todos os critérios a seguir:

- Idade inferior a 19 anos;
- Diagnóstico confirmado de LMC em qualquer das três fases, por hemograma e mielograma;
- Exame de citogenética (determinação de cariótipo) positivo para o cromossoma Philadelphia (Ph+) em amostra de medula óssea ou exame de biologia molecular positivo em sangue periférico para o oncogene BCR-ABL1;
- Exame de beta-hCG negativo na suspeita de gravidez;
- Estar em primeira linha de tratamento de qualquer das três fases da LMC ou na recaída (hematológica, citogenética ou molecular) após TCTH-AL.

### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste PCDT:

- Pacientes que apresentarem resultado negativo para o cromossoma Philadelphia no exame de citogenética e seu correspondente BCR-ABL1 em exame de biologia molecular. **OU**
- Pacientes em fase de amamentação. **OU**
- Pacientes que apresentem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou tenham contraindicação absoluta ao uso do mesilato de imatinibe ou a procedimento, inclusive o TCTH, preconizado neste PCDT.

## TRATAMENTO

A despeito da disponibilidade de medicamentos que alteraram sobremaneira a evolução da LMC e os resultados do seu tratamento, o TCTH-AL continua a ser uma alternativa terapêutica dessa leucemia, mandatória em alguns casos. Daí, deve-se proceder à tipagem HLA dos pacientes e sua inclusão no REREME/INCA/MS, para uma eventual busca de seus potenciais doadores.

### 1. Medicamentosos

### 2. Transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL) (proceder à tipagem HLA dos pacientes e sua inclusão na REREME/INCA/MS)

#### MEDICAMENTOSO

As fases crônica, de transformação e blástica da LMC podem assim se apresentar ao primeiro diagnóstico; como evolutivas de fase anteriormente diagnosticada e tratada; ou como regressivas pelo efeito terapêutico.

No caso de o efeito terapêutico do inibidor da tirosinoquinase (ITQ) ter feito regredir a fase leucêmica para uma anterior, não se modifica a dose de medicamento já em uso.

#### FÁRMACO - Mesilato de Imatinibe

Terapêutica de escolha para o início do tratamento da LMC em todas as faixas etárias, e a sua interrupção, fora de estudos clínicos, ainda não pode ser fortemente recomendada. A recaída da LMC traz um mau prognóstico e a necessidade de novos antileucêmicos. A LMC-FT ou LMC-FB normalmente se apresenta com resistência à terapia, inclusive o mesilato de imatinibe.

#### Esquema de administração e doses

A hidroxiureia deve ser utilizada somente para reduzir o número de leucócitos, enquanto se aguardam os resultados dos exames que confirmem o diagnóstico de LMC.

Após controle hematológico, com o uso da hidroxiureia, por via oral, na dose de 30 a 40mg/kg/dia, com ajustes da dose de acordo com a redução da leucometria global para aproximadamente 20.000/mm<sup>3</sup>, indica-se o mesilato de imatinibe como primeira linha de tratamento da LMC em qualquer de suas fases ao diagnóstico.

São **recomendadas as seguintes posologias** do mesilato de imatinibe:

- LMC-FC: 260 a 300 mg/m<sup>2</sup> (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 400 mg), por via oral, 1 vez ao dia e após a maior refeição do dia.
- LMC-FT: 300 a 340 mg/m<sup>2</sup> (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 600 mg), por via oral, 1 vez ao dia e após a maior refeição do dia.
- LMC-FB: 340 mg/m<sup>2</sup> (dose máxima 600 mg) associado ao esquema poliquimioterápico adotado no hospital de acordo com a linhagem celular agudizada (linfoide ou mieloide).

Resposta terapêutica ao imatinibe (critérios e definições)					
Resposta Hematológica Completa (RHC)	Resposta Citogenética (RC)	Resposta Molecular (RMo)	Definições de resposta ótima	Definições de Alerta	Definições de falha
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>leucometria</b> &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/L.</li> <li>• <b>basófilos</b> &lt; 5%.</li> <li>• <b>nenhum mielócito</b>, pró-mielócito ou mieloblasto na contagem diferencial.</li> <li>• contagem de <b>plaquetas</b> &lt; 450 x 10<sup>9</sup>/L.</li> <li>• <b>baço</b> impalpável.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>completa</b> (RCC): ausência do cromossoma Ph+.</li> <li>• <b>parcial</b> (RCP): 1% a 35% de metáfases Ph+.</li> <li>• <b>menor</b> (RCm): 36% a 65% de metáfases Ph+.</li> <li>• <b>mínima</b> (RCmin): 66% a 95% de metáfases Ph+.</li> <li>• <b>sem resposta</b>: &gt; 95% de metáfases Ph+.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>completa</b> (RMoC): Transcritos de RNAm do BCR-ABL1 indetectáveis pelo RT-PCR em duas amostras de sangue consecutivas de adequada qualidade (sensibilidade &gt; 104).</li> <li>• <b>maior</b> (RMoM): Razão BCR-ABL1/ABL ≤ 0,1% na escala internacional.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Em três meses - Atingir RHC e RCm (Ph+ ≤ 65%).</li> <li>• Em seis meses - Atingir pelo menos RCP (Ph+ ≤ 35%).</li> <li>• Em 12 meses - Atingir RCC.</li> <li>• Em 18 meses - Atingir RMoM (BCR-ABL1/ABL ≤ 0,1% (escala internacional)).</li> </ul> <p><b>Em qualquer momento - Manter ou melhorar a RMoM</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Em três meses – Atingir BCR-ABL &gt; 10% em dois exames consecutivos ou Ph+ 36%-95%.</li> <li>• Em seis meses – Atingir BCR-ABL 1%-10% em dois exames consecutivos ou Ph+ 1%- 35%.</li> <li>• Em 12 meses – Atingir BCR-ABL &gt; 0,1%-1% em dois exames consecutivos.</li> </ul> <p><b>Em qualquer momento – Outras alterações citogenéticas em células Ph- (-7 ou 7q-).</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Em três meses - Não atingir RHC.</li> <li>• Em seis meses - Sem resposta citogenética (Ph+ &gt; 95%).</li> <li>• Em 12 meses – Não atingir RCP (Ph+ &gt; 35%).</li> <li>• Em 18 meses - Não atingir RCC</li> </ul> <p><b>Em qualquer momento - Perder RHC, perder RCC e aparecimento de alterações cromossômicas complexas/Ph+.</b></p>

#### Critérios de interrupção do tratamento com o mesilato de imatinibe:

- Resposta sub-ótima e falha do imatinibe.
- Falta de adesão ao tratamento;
- Ocorrência de toxicidade de graus 3 e 4 (segundo os critérios de graduação do NCI/EUA).

Para **Interações Medicamentosas** relacionadas ao **imatinibe** e **Eventos Adversos** do **imatinibe** consultar item 7.1.5 e 7.1.6 do PCDT Leucemia Mieloide Crônica de Crianças e Adolescentes. PT Nº 10, DE 02 de julho de 2021.

## BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Normalizar as contagens das células sanguíneas.
- Destruir as células leucêmicas.
- Normalizar o tamanho do fígado, do baço e de outros locais, como decorrência da destruição dessas células.
- Reduzir a indicação ou aguardar o TCTH-AL.
- Aumentar a sobrevida livre de LMC.
- Aumentar a sobrevida global dos doentes.

## CASOS ESPECIAIS

- Pacientes em uso de ITQ e que engravidam devem ser orientadas a interromper o uso desses medicamentos de imediato.
- A terapia deve ser interrompida, por um período de repouso de três meses antes da concepção e durante a gravidez, e deve ser reiniciada imediatamente após o nascimento.
- A IFN-α 2B poderá ser utilizada em gestantes a partir do segundo trimestre da gestação, sempre levando em consideração uma análise dos riscos frente aos benefícios.

### Tratamento do paciente em fila para o TCTH-AL

Criança ou adolescente com LMC-FC aguardando TCTH-AL: utilizar hidroxiureia seguido por alfa-interferona (IFN- $\alpha$  2B) com ou sem citosina arabinosídeo. Sobre a IFN- $\alpha$  2B o PCDT estabelece as seguintes orientações:

- É o agente de escolha durante a gestação ou em pacientes de baixo risco que apresentam comorbidades ou façam uso de outros medicamentos que contraindicam o uso do imatinibe.
- Isolada ou em combinação com citarabina ou hidroxiureia pode resultar em resposta clínica e hematológica em 70%-80% dos casos, resposta citogenética completa em 5%-15% e taxa de sobrevivência em 5 anos de 57%, com relatos de resposta completa molecular em 5%-10% duradouras, mesmo anos após a suspensão do tratamento. Respostas citogenéticas são esperadas com 12 meses de tratamento e, a este ponto, a conduta deve ser modificada se não houver evidência de resposta citogenética. O tratamento permite redução ou estabilidade da mielofibrose associada à LMC, fator limitante para indicação ulterior de TCTH-AL.
- É usada na dose de 2.500.000 a 5.000.000 UI/m<sup>2</sup>/dia, por via subcutânea, isolada ou associada à citarabina 20mg/m<sup>2</sup>/dia, por via SC, durante 10 dias a cada mês até que se imponha a suspensão do tratamento, observe-se resistência ou recaída leucêmica ou se proceda ao TCTH-AL.

### TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPÉTICAS ALOGÊNICO (TCTH-AL)

O TCTH-AL continua sendo o único tratamento curativo da LMC, e as evidências não demonstram o efeito de cura com o uso de ITQ. Entretanto, nem todos os pacientes dispõem de doadores ou critérios para indicação do TCTH-AL, como, por exemplo, ter atingido resposta molecular maior com ITQ.

Preconiza-se o TCTH-AL para pacientes com LMC-FT, LMC-FB ou com mutação T315I e para aqueles sem resposta terapêutica a ITQ. Eventualmente, pode-se considerá-lo em pacientes com resposta sub-ótima a ITQ, principalmente se incluírem no grupo de alto risco. Pacientes com LMC-FT ou LMC-FB virgens de tratamento devem submeter-se ao TCTH-AL, se elegíveis, após tratamento inicial com 600 mg/dia de imatinibe.

#### Indicações de TCTH-AL em pacientes pediátricos com LMC Ph+:

- LMC-FT ou LMC-FB ao diagnóstico.
- Progressão para LMC-FT ou LMC-FB (mutação T315I positiva está associada a mau prognóstico);
- Pacientes com baixa adesão ao tratamento com ITQ.
- Falha terapêutica do ITQ.
- Toxicidade grave do ITQ.

Também devem ser observados os critérios estabelecidos no Regulamento Técnico do SNT para a indicação de TCTH-AL aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, devendo todos os potenciais receptores estar inscritos no REREME/INCA/MS.



## MONITORAMENTO

Para o monitoramento da toxicidade, consultar item 8 do PCDT da Leucemia Mieloide Crônica de Crianças e Adolescentes. PT Nº 10, DE 02 de julho de 2021. O monitoramento de casos transplantados deve seguir a conduta adotada pelo hospital transplantador.



## REGULAÇÃO E CONTROLE

Pacientes com menos de 19 anos e diagnóstico de LMC devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou de oncologia pediátrica com hematologista e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu monitoramento laboratorial.

#### A regulação do acesso:

- Manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES).
- Autorização prévia dos procedimentos;
- O monitoramento da produção dos procedimentos;
- Verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente → primeira maior do que segunda maior do que terceira → sinaliza a efetividade terapêutica).

**Para a autorização do TCTH-AL** aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, todos os potenciais receptores devem estar inscritos no **REREME/INCA/MS**, e devem ser observadas as normas técnicas e operacionais do SNT.

Os receptores transplantados submetidos ao TCTH-AL, originários dos próprios hospitais transplantadores neles devem continuar sendo assistidos e acompanhados; e os demais receptores transplantados deverão, efetivada a alta do hospital transplantador, ser devidamente reencaminhados aos seus hospitais de origem, para a continuidade da assistência e acompanhamento. (consultar item 9 do PCDT Leucemia Mieloide Crônica de Crianças e Adolescentes. PT Nº 10, DE 02 de julho de 2021).

► As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SCTIE e SAES, nº10, de 02 de julho de 2021. E pode ser acessada em [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210707\\_portaria\\_conjunta\\_pcdt\\_lmc\\_pediatria.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210707_portaria_conjunta_pcdt_lmc_pediatria.pdf)

DISQUE  
SAÚDE  
136



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE  
Governo  
Federal