

MINISTÉRIO DA SAÚDE

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DO ADULTO

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS
Nº 04, DE 01 DE MARÇO DE 2021



DIAGNÓSTICO

Ocorre em três fases distintas: crônica (FC), de transformação ou acelerada (FT) e blástica ou aguda (FB).

Classificação diagnóstica da Organização Mundial da Saúde (OMS) para LMC.

FASES	SANGUE PERIFÉRICO		MEDULA ÓSSEA	ACHADOS GENÉTICOS/MOLECULARES
Fase Crônica (LMC-FC)	<p>Leucocitose (12-1.000 x 10⁹/L, com mediana de 100 x 10⁹/L), presença de desvio esclonado acentuado e blastos geralmente abaixo de 2% da leucocitose global.</p> <p>A basofilia absoluta está presente e a eosinofilia é comum.</p>	<p>A plaquetose é uma característica comum, com valores de plaquetometria que podem variar entre normal e acima de 1.000 x 10⁹/L.</p> <p>A trombocitopenia não é comum.</p>	<p>A monocitose absoluta pode estar presente, porém, com os monocitos abaixo de 3%, exceto nos raros casos associados com BCR-ABL1 p190, em que pode ser confundida com a leucemia mielomonocítica crônica.</p> <p>Os megacariócitos podem estar normais ou discretamente diminuídos em número (mas 40% a 50% dos pacientes apresentam moderada à intensa hiperplasia megacariocítica).</p> <p>Não há displasia significativa da medula óssea. Pode-se observar fibrose medular reticulínica em 30% dos casos.</p>	
Fase de Transformação (LMC-FT)	<p>a) Aumento persistente da leucocitose (> 10 x 10⁹/L) ou de esplenomegalia não respondente à terapia;</p> <p>b) trombocitose (> 1.000 x 10⁹/L) não respondente à terapia;</p> <p>c) trombocitopenia persistente (< 100 x 10⁹/L) e não relacionada à terapia;</p>	<p>d) 20% ou mais de basófilos no sangue periférico;</p> <p>e) 10% a 19% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea;</p>	<p>f) 10% a 19% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea;</p>	<p>g) evolução citogenética clonal no cariótipo;</p> <p>h) anormalidades cromossômicas adicionais ao diagnóstico nas células Ph+ (dúplo Ph, trissomia 8, isocromossomo 17q, trissomia 19), cariótipo complexo ou anormalidades do 3q26.2; ao diagnóstico; ou</p> <p>i) qualquer anormalidade cromossômica nas células Ph+ adquirida durante a terapia.</p>
Fase Blástica (LMC-FB)	<p>a) A quantidade de blastos é igual ou maior do que 20% no sangue periférico.</p>	<p>b) A quantidade de blastos é igual ou maior do que 20% no sangue periférico ou forem encontradas ≥ 20% das células nucleadas na medula óssea;</p> <p>c) quando há proliferação blástica extramedular, podendo haver formação tumoral (cloroma).</p>	<p>Pode ocorrer evolução blástica linfóide, mielóide ou como leucemia de linhagem mista. A investigação do transcripto BCR-ABL¹⁵ está recomendada em todos os casos de leucemia aguda, com a finalidade de diferenciar os casos secundários de uma crise blástica de LMC.</p>	

INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide crônica (LMC) corresponde a 15% de todas as leucemias em pacientes adultos. Se considerarmos a estimativa de 10.810 novos casos de leucemias no Brasil ao ano, podemos avaliar a magnitude da LMC.

A LMC é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada pela proliferação excessiva de granulócitos maduros e em amadurecimento e pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph+).

CID 10

C92.1 Leucemia mielóide crônica

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Serão incluídos neste Protocolo pacientes com idade ≥19 anos com diagnóstico confirmado de LMC.
- Devem ser observados os critérios estabelecidos no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes (SNT) para a indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, devendo todos os potenciais receptores estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoéticos – REREME/INCA/MS.

Nota: Doentes de LMC com menos de 19 anos de idade devem ser incluídos no protocolo específico estabelecido pelo Ministério da Saúde

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Serão excluídos aqueles pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação absoluta ao uso do respectivo medicamento ou a procedimento, inclusive o TCTH, preconizado neste Protocolo.

DIAGNÓSTICO - continuação

Estratificação de risco → são apresentados 3 escores de risco para sobrevida

Critério	Fórmula de cálculo	Definição de risco
Sokal et al. 1984	$\exp [0,0116 \times \text{idade (em anos)} - 43,4] + [0,0345 \times \text{tamanho do baço (em cm)} - 7,51] + [0,188 \times (\text{plaquetas (109/L)/700})^2 - 0,563] + [0,0887 \times \text{blastos (em \%)} - 2,10]$	Baixo risco: <0,8 Risco intermediário: 0,8-1,2 Alto risco: > 1,2
Hasford et al. 1998	$[0,6666 \times \text{idade (0 quando idade <50 anos; 1 caso contrário)}] + [0,0420 \times \text{tamanho do baço (em cm)}] + [0,0584 \times \text{blastos (em \%)}] + [0,0413 \times \text{eosinófilos (em \%)}] + [0,2039 \times \text{basófilos (0 quando basófilos <3%; 1 caso contrário)}] + [1,0956 \times \text{contagem de plaquetas (0 quando plaquetas <1.500 x 109/L; 1 caso contrário)}] \times 1.000$	Baixo risco: ≤ 780 Risco intermediário: 781-1.480 Alto risco: >1.480
EUTOS	$[7 \times \text{basófilos (em \%)}] + [4 \times \text{baço (em cm)}]$ O escore EUTOS avalia a probabilidade de não se atingir remissão molecular completa aos 18 meses: $\exp [-2,1007 + 0,0700 \times \text{basófilos} + 0,0402 \times \text{tamanho do baço (em cm)}] / [1 + \exp (-2,1007 + 0,0700 + \text{basófilos} + 0,0402 \times \text{tamanho do baço (em cm)})]$	Baixo risco: (pontuação <87) Alto risco: (pontuação ≥ 87)

exp: expoente. O risco pelo Sokal pode ser calculado on-line por meio do link: https://www.leukemianet.org/content/leucemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html

CASOS ESPECIAIS

- **Gestantes** o tratamento dependerá do momento da terapia em que a paciente se encontra. Pacientes recém-diagnosticadas com LMC durante ou juntamente com a gestação muitas vezes poderão submeter-se, no primeiro trimestre da gestação, apenas a sessões de leucocitoafereses para controle da hiperleucocitose. Pacientes em uso de ITQ e que engravidam devem ser orientadas a interromper o uso desses medicamentos de imediato (são contraindicados na gravidez). A alfa-interferona poderá ser utilizada a partir do segundo trimestre da gestação, sempre levando em consideração uma análise dos riscos frente aos benefícios.
- **Mutação T315i** em caso de LMC com mutação T315 em fase crônica e de transformação, os pacientes podem ser tratados com alfa-interferona até a realização do TCTH alogênico, preferencialmente o de medula óssea (TMO). Neste caso, deverá ser utilizado adicionalmente citarabina na dose de 10 mg/m² de 12/12 h. O transplante não é indicado para caso de LMC em crise blástica, a menos que ela regreda, pelo efeito de poliquimioterapia, a uma fase anterior (FT ou FC). **Obs.:** a fase blástica da LMC pode evoluir para leucemia mieloide aguda ou leucemia linfoblástica aguda; nesta eventualidade, deve-se observar os respectivos protocolos e diretrizes estabelecidos pelo Ministério da Saúde.
- **Interações medicamentosas** (consultar item 7.3 do PCDT Leucemia Mieloide Crônica do Adulto PT nº 04, de 01 de março de 2021).

TRATAMENTO

- O tratamento medicamentoso da LMC deve ser feito observando-se a **fase da doença, os critérios, objetivos de segurança, eficácia e efetividade dos medicamentos, a finalidade do tratamento e o(s) medicamento(s) previamente utilizado(s)**.
- A despeito da disponibilidade dos inibidores de tirosinoquinase (ITQ), medicamentos que alteraram sobremaneira a evolução da LMC e os resultados do seu tratamento, o TCTH alogênico continua a ser uma alternativa terapêutica → realizar tipagem HLA dos pacientes e sua inclusão no REREME/INCA/MS (para eventual busca de potenciais doadores).
- **Hidroxiureia:** deve ser utilizada somente para reduzir o número de leucócitos, enquanto os resultados dos exames que confirmem o diagnóstico de LMC estão sendo aguardados.
- **Mesilato de imatinibe:** confirmado o diagnóstico, é a 1^a linha de tratamento.
- **A sequência de medicamentos pode variar de acordo com o status das fases da LMC** (evolutivas de fase anteriormente diagnosticada e tratada ou regressivas pelo efeito terapêutico). No caso de o efeito terapêutico do ITQ ter feito regredir a fase leucêmica para uma anterior (de FB para FT ou FC; de FT para FC) não se modifica nem o medicamento nem a dose já em uso.

Fase crônica → 1^a linha com o ITQ mesilato de imatinibe. A terapia inicial não é alterada pela classificação de risco do paciente (que importa para predizer a resposta terapêutica).

Diante de falha terapêutica, solicitar: mielograma, cariotípico e pesquisa de mutações de ponto no gene BCR-ABL.

A avaliação da resposta terapêutica pode seguir a seguinte recomendação:

Tempo	Resposta ótima	Alerta	Falha terapêutica
Antes do tratamento		Alto risco Principal via AAC/Ph+	
3 meses	BCR-ABL ^{IS} ≤10%* - Ph ≤35% (RCC)	BCR-ABL ^{IS} >10%* - Ph+ 36%-95%	Não RHC* - Ph+ >95%
6 meses	BCR-ABL ^{IS} ≤1%* - Ph +0% (RCC)	BCR-ABL ^{IS} 1%-10%* - Ph+ 1%-35% (RCP)	BCR-ABL ^{IS} >10%* - Ph+ >35%
12 meses	BCR-ABL ^{IS} ≤0,1%* (RMM)	BCR-ABL ^{IS} 0,1%-1%*	BCR-ABL ^{IS} >1%* - Ph+ >0%
A qualquer tempo acima de 12 meses.	RMM ou resultado melhor	AAC/Ph- (-7, ou 7q)	Perda de RHC Perda de RCC Perda de RMM (confirmar)* * Mutações AAC/Ph+

Ph: cromossomo Philadelphia; AAC/Ph+: alterações adicionais em células com Ph positivo; IS: BCR-ABL na Escala Internacional; BCR: gene breakpoint cluster region protein; ABL: gene Abelson murine leukemia viral oncogene homolog; RCC: resposta citogenética completa; RHC: resposta hematológica completa; RCP: resposta citogenética parcial; RMM: resposta molecular maior; AAC/Ph-: alterações adicionais em células com Ph negativo; * Um ou os dois; ** em dois exames consecutivos, dos quais um ≥ 1%.

TRATAMENTO - continuação

Fase de transformação e fase blástica → o uso de ITQ tem resultados inferiores aos da fase crônica. Terapias realizadas de acordo com os tratamentos prévios.

Tratamento da LMC do Adulto

FASE	LINHA	FÁRMACO	DOSE		OBSERVAÇÃO
			INICIAL	MANUTENÇÃO	
Todas	NA	Hidroxiureia	2g/dia	1-2g/dia	Para citorredução (controle da leucocitose ou trombocitose). Dose inicial de 3-4g/dia se necessário, mas por curto tempo.
Crônica	1 ^a	Imatinibe	400mg/dia	NA	Dose mínima = 300 mg/dia. Sem benefício dose > 400 mg/dia.
		Interferona	5milhões UI/m ² /dia	NA	Alternativa ao Imatinibe. Máximo de 9 milhões UI/dia.
	2 ^a	Dasatinibe	100mg/dia	NA	Alternativa ao Nilotinibe. Dose máxima de 140mg/dia. (*)
		Nilotinibe	800mg/dia	NA	Alternativa ao Dasatinibe. Dose máxima de 800mg/dia. (*)
	3 ^a	Padronizado pelo hospital.	NA	NA	Conduta e fornecimento da responsabilidade do hospital. Considerar o TCTH-alogênico.
Transformação (acelerada)	1 ^a	Imatinibe	600mg/dia	NA	Dose mínima de 300mg/dia e máxima de 800mg/dia. (*)
	2 ^a	Dasatinibe	140mg/dia	NA	Alternativa ao Nilotinibe. Dose máxima de 140mg/dia. (*)
		Nilotinibe	800mg/dia	NA	Alternativa ao Dasatinibe. Dose mínima de 600mg/dia e máxima de 800mg/dia. (*)
	3 ^a	Padronizado pelo hospital.	NA	NA	Conduta e fornecimento da responsabilidade do hospital. Considerar o TCTH-alogênico.
Blástica (aguda)	1 ^a	Imatinibe	600mg/dia	NA	Dose diária mínima de 300mg/dia e máxima de 800mg/dia. (*)
	2 ^a	Dasatinibe	140mg/dia	NA	Dose máxima de 180mg/dia. (*)
	3 ^a	Padronizado pelo hospital.	NA	NA	Conduta e fornecimento da responsabilidade do hospital. Considerar o TCTH-alogênico.

NA = não se aplica; TCTH = transplante de células-tronco hematopoéticas; (*) Dependendo da resposta terapêutica e dos eventos adversos observados, a dose poderá ser ajustada (aumento, redução ou suspensão temporária).

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 SAES/SCTIE/MS, nº 04, de 01 de março de 2021. E pode ser acessada em https://www.gov.br/cconitec/pt-br/mídias/relatórios/2021/20210310_relatório_recomendacao_528_pc当地_leucemia_mieloide_cronica_adulto.pdf

MONITORAMENTO

A monitorização laboratorial da LMC pode ser procedida conforme especificado no quadro abaixo. O tratamento deve ser mantido enquanto não se observar falha, progressão ou toxicidade grau 3 ou 4, nas respectivas linhas terapêuticas. Não se indica a interrupção do tratamento fora de estudos clínicos. (consultar item 8 PCDT Leucemia Mieloide Crônica do Adulto PT nº 04, de 01 de março de 2021).

MONITORAMENTO		
Ao diagnóstico	Cariótipo (com mínimo 20 metáfases PH+) na MO ou PCR qualitativo para definir tipo de transcripto no SP.	
Durante o tratamento	PCR quantitativo a cada 3 meses até RMM, após a cada 3 a 6 meses no SP. Cariótipo aos 3, 6 e 12 meses até RCC, após a cada 12 meses na MO.	
Na falha terapêutica ou progressão leucêmica	PCR quantitativo, análise de mutação e cariótipo. Imunofenotipagem em caso de crise blástica no SP ou na MO.	
Alerta	Repetir análise molecular e citogenética mais frequentemente. Cariótipo na MO em caso de alterações mielodisplásicas ou alterações citogenéticas adicionais em células Ph negativas.	

Adaptado de Leukemianet 2013. MO: medula óssea; PCR: reação em cadeia da polimerase; SP: sangue periférico; RMM: resposta molecular maior; RCC: Resposta Citogenética Completa.

REGULAÇÃO E CONTROLE

Pacientes com diagnóstico de LMC devem ser atendidos em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e acompanhar clínica e laboratorialmente os pacientes.

Além da familiaridade que tais hospitais guardam com a avaliação diagnóstica, tratamento e controle de eventos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados. A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação.

Para a autorização do TCTH alogênico aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, todos os potenciais receptores devem estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoéticos – REREME/INCA/MS, e devem ser observadas as normas técnicas e operacionais do Sistema Nacional de Transplantes.

Os receptores transplantados 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.