

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MESILATO DE IMATINIBE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CROMOSSOMA PHILADELPHIA POSITIVO DO ADULTO.

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS
Nº 21, DE 10 DE DEZEMBRO DE 2021

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de LLA Ph+ é estabelecido pela presença de 20% ou mais de linfoblastos na medula óssea. A avaliação diagnóstica compreende:

- Citomorfologia (se necessário, com citoquímica) por microscopia ótica do sangue periférico (SP) e medula óssea (MO);
- Biópsia de medula óssea com exame de imuno-histoquímica, indicada em caso de aspirado medular "seco" e em caso de quantidade de blastos insuficiente no sangue periférico para proceder-se à imunofenotipagem;
- Citomorfologia do líquor;
- Imunofenotipagem das células blásticas do SP, MO ou líquor; e
- Identificação do cromossoma Philadelphia no SP ou na MO por exame de citogenética convencional ou FISH, ou do oncogene BCR-ABL1 por PCR.

A LLA pode ser classificada em três tipos principais: Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B, sem outra especificação; Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B, com anormalidades genéticas recorrentes, com nove subtipos possíveis; e Linfoma/leucemia linfoblástica de células T (quadro abaixo)

Classificação da Leucemia Linfoblástica Aguda da Organização Mundial da Saúde

Classificação da Leucemia Linfoblástica Aguda^a

Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B, sem outra especificação

Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B, com anormalidades genéticas recorrentes

Linfoma/leucemia linfoblástica de células B com hipodiploidia

Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com hiperdiploidia

Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com t(9;22)(q34;q11.2)[BCR-ABL1]

Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com t(v11q23)[rearranjo MLL]

Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com t(12;21)(p13;q22)[ETV6-RUNX1]

Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com t(1;19)(q23;p13.3)[TCF3-PBX1]

Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com t(5;14)(q31;q32)[IL3-IGH]

Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B com amplificação intracromossômica do cromossomo 21 (iAMP21)^b

Linfoma/leucemia linfoblástica de células B com translocações que envolvem tirosinoquinase ou receptores de citoquinas ('BCR-ABL1)^b

Linfoma/ leucemia linfoblástica de células T

Linfoma/ leucemia linfoblástica precoces precursoras de células T

^a Segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde de leucemias agudas e neoplasias mieloides revisada, 2016.

^b provisional entity (termo em inglês para 'temporária')

NOTA 1: Na LLA Ph1, o subtipo de transcrito BCR-ABL1 é o p190, em 60%-80% dos casos. O transcrito p210 ocorre de 20%-30% dos casos. Em menos de 5% dos casos, ambos os transcritos podem ser detectados. Não se identificou qualquer tipo de diferença clínica ou laboratorial entre os casos com diferentes transcritos. O subtipo de transcrito pode ser determinado tanto pela técnica de FISH quanto pela técnica de biologia molecular.

NOTA 2: Inexiste um aspecto morfológico ou citoquímico único que distinga a LLA Ph+ de outros tipos de LLA. A imunofenotipagem da LLA B com t(9;22) é tipicamente CD10+, CD19+ e TdT+. A expressão dos antígenos mieloides associados ao CD13 e ao CD33 é frequente. O CD117 é negativo e o CD25+ é fortemente associado à LLA B Ph+, principalmente nos adultos. Raros casos de LLA t(9;22) são de precursor T6. A distribuição das categorias de LLA e LLb (Leucemia/linfoma linfoblástico) são linhagem B (85%), linhagem T (10% a 15%) e linhagem Natural Killer (NK) (<1%). O imunofenótipo é usado para classificar a LLA/LLb de células T e entidades relacionadas. A categoria leucemia linfoblástica aguda das células T/linfoma linfoblástico das células T (LLA/LLb-T) é definida pela presença de CD3 citoplasmático ou de superfície, e pode ser subdividido em subtipos cortical e medular com base em combinações de marcadores de linhagem T. Os marcadores de células B e mieloides que definem a linhagem são negativos. Leucemia linfoblástica precursora de células T precoce é uma entidade diagnóstica provisória na classificação da OMS de 2016 que é sempre CD7 positivo e geralmente positivo para CD2 e CD3 citoplasmático; variavelmente positivo para CD4 e CD5; CD1a e CD8 negativos; e positivo para pelo menos um dos seguintes: CD34, CD117 (KIT), HLA-DR, CD13, CD33, CD11b ou CD65.

NOTA 3: Deve-se proceder ao exame de histocompatibilidade, ao diagnóstico de LLA ou LLb, com vistas à inscrição do doente no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea (REREME), antecipando a necessidade de uma eventual busca no Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME).

INTRODUÇÃO

A **Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)** caracteriza-se pelo acúmulo de células imaturas da linhagem linfóide, na medula óssea, sangue periférico e órgãos linfóides. A LLA é classificada na categoria de neoplasias de linhagem B ou T. A LLA tem algumas variantes biologicamente distintas, entre elas a leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+). A LLA Ph+ se caracteriza pela alteração genética t(9;22)(q34;11), que resulta no gene de fusão BCR-ABL1 e a proteína BCR-ABL1, e representa 3% a 5% dos casos de LLA em crianças e adolescentes, aumentando para cerca de 30% a partir dos 30 anos e ocorrendo em mais de 50% dos casos de LLA após os 65 anos de idade.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

O tratamento da LLA Ph+ é poliquimioterapia, cujo protocolo é padronizado pelo hospital, com ou sem transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). O **mesilato de imatinibe** é um inibidor de tirosinoquinase (ITQ) associado à poliquimioterapia e ao TCTH.

CID 10

C91.0 Leucemia linfoblástica aguda

C83.5 Linfoma linfoblástico

REGULAÇÃO E CONTROLE

Casos de LLA, inclusive LLA Ph+ e LLb Ph+, 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 esses hospitais guardam com o tratamento, o ajuste das doses e o controle dos efeitos 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 aos pacientes e muito facilita as ações de controle e avaliação.

Para maiores informações ver item 8. **Regulação e Controle** do DDT Leucemia Linfoblástica Aguda do Adulto PT 21, de 10 de dezembro de 2021.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos os pacientes que preencherem **todos os critérios** abaixo:

- Idade de 19 ou mais anos.
- Diagnóstico de LLA ou de Linfoma linfoblástico B (LLb), ambos com a presença do cromossoma Philadelphia [t(9;22)(q34;q11.2) ou rearranjo BCR-ABL1].
- Diagnóstico de recidiva de LLA ou de LLb, ambos com a presença do cromossoma Philadelphia [t(9;22)(q34;q11.2) ou rearranjo BCR-ABL1] e sem tratamento anterior com o mesilato de imatinibe.

Devem ser observados os critérios estabelecidos no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes (SNT) para a indicação de TCTH alogênico aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, ou autólogo de medula óssea ou de sangue periférico, devendo todos os potenciais receptores estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopoéticos – REREME/INCA/MS.

NOTA: Pacientes com menos de 19 anos serão incluídos nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de Criança e Adolescente com Mesilato de Imatinibe (outras Diretrizes do MS).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes:

- Sem comprovação do cromossoma Ph+ [t(9;22)(q34;q11.2) ou rearranjo BCR-ABL1 por exame genético ou molecular].
- Com teste de gravidez positivo e decidida a prosseguir com a gestação, a despeito de saber que tem uma doença grave e letal, se não tratada.
- Que apresentem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contra-indicação absoluta ao uso do mesilato de imatinibe ou a procedimento, inclusive o TCTH, preconizado nestas Diretrizes.

TRATAMENTO

O **mesilato de imatinibe é preconizado em primeira linha de tratamento da LLA Ph+ de adultos** já a partir da fase de indução, ou em caso de recidiva sem uso prévio desse medicamento.

Devem ser realizados os seguintes exames basais (antes do início do tratamento):

- hemograma com contagem de plaquetas;
- exames sorológicos para hepatites B e C e para HIV;
- dosagem sérica das aminotransferases/transaminases (AST/TGO, ALT/TGP), bilirrubinas, fosfatase alcalina e desidrogenase láctica (DHL);
- dosagem sérica de glicose, ureia, creatinina, ácido úrico, sódio, potássio e cálcio;
- dosagem sérica de gonadotrofina coriônica (beta-HCG), em mulheres em idade fértil;
- estudo da coagulação sanguínea, incluindo fibrinogênio;
- exame parasitológico de fezes;
- exame sumário de urina;
- eletrocardiograma e ecocardiograma com fração de ejeção; e
- radiografia simples de tórax em PA e perfil.

Para maiores informações ver item 6. **Tratamento** do DDT Leucemia Linfoblástica Aguda do Adulto PT 21, de 10 de dezembro de 2021.

Profilaxia de doença no SNC é obtida com quimioterapia intratecal, aplicada conjuntamente com a quimioterapia sistêmica; prevenindo a recidiva leucêmica em local inacessível à quimioterapia sistêmica por causa da barreira hemato-encefálica. Indicada durante todo o curso do tratamento, nas fases de indução, consolidação e manutenção, independentemente de haver cromossomo Ph e idade do paciente.

O **transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico** continua sendo indicado, com qualquer tipo de doador, em primeira remissão da LLA.

A **dose de imatinibe é de 400–600 mg/dia, por via oral**. A data do início do uso de imatinibe deve ser de acordo com o protocolo adotado no hospital no qual o paciente for atendido, habitualmente no D15 (15º dia) da fase de indução. Em caso de TCTH, o imatinibe é habitualmente iniciado a partir do 30º dia do transplante. O tempo de uso pós-TCTH, apesar de não uniforme, tem sido adotado pela maioria dos hospitais por pelo menos 12 meses.

BENEFÍCIOS ESPERADOS COM IMATINIBE:

- Altas taxas de remissão leucêmica completa e de sobrevida dos pacientes.
- Aumento de sobrevida com a associação de imatinibe à poliquimioterapia, resultado este que pode ser ainda maior quando essa associação é seguida de TCTH.

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

Monitorar a resposta citogenética ou molecular, conforme o protocolo adotado no hospital. A doença residual mínima (DRM) é um fator preditivo de recaída leucêmica, e a sua mensuração pode ser realizada por meio de citometria de fluxo (imunofenotipagem) e de RT-PCR.

MONITORIZAÇÃO

- Realizar os exames previstos no protocolo utilizado no hospital, incluindo o mielograma, os exames citogenéticos e a determinação quantitativa da DRM na medula óssea.
- Controles periódicos do líquido serão realizados por ocasião das aplicações de quimioterapia intratecal.
- Não se procede ao monitoramento dos níveis séricos do imatinibe.
- O monitoramento de DRM deve ser realizado conforme previsto no protocolo adotado pelo hospital, para a identificação de pacientes que precisam intensificar o tratamento pelo TCTH.
- Quando a intenção é reduzir a intensidade da quimioterapia, o ideal é utilizar como parâmetro o método mais sensível para se detectar a DRM. Portanto, a resposta terapêutica adequada em caso de LLA Ph+ significa ausência de BCR-ABL1 na medula óssea, avaliado pela técnica de PCR (sensibilidade até 106).

As informações inseridas neste material têm a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados nas DDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SCITIE/MS nº 21, de 10 de dezembro de 2021 e pode ser acessada em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/dtd/20211230_portal-de-portaria-conjunta-no-21-ddt_lla-ph_adulto.pdf