

Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco -  
HEMOPE

# **PROCOLOS DE TRATAMENTO DE DOENÇAS HEMATOLÓGICAS**

## *LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA EXCETO LMA-M3*

Versão 00/2015

## **EQUIPE DE ELABORAÇÃO**

Dra. Ana Maria Vanderlei

Dra. Fernanda Ribeiro Souto  
Dra. Joana Correia de A. Koury e Azevedo

Dra. Ligia Paulino da Silva

Dra. Maria da Conceição de Barros Correia

**SUMÁRIO**

	Pág.
1 - Introdução	3
2 - Exames ao diagnóstico	3
3 - Exames complementares	3
4 - classificação WHO 2008	4
5 - Classificação	5
5.5 - Classificação FAB	5
6 - Estratificação de risco	6
7 - Outros critérios auxiliares no prognóstico	6
8 - Tratamento	6
9 - Citorredução no tratamento leucoestase	7
9.1 - Sinais e sintomas	7
9.2 - Tratamento	7
9.3 - Mielograma	8
9.4 - LMA – idoso (> 60 anos) ou com comorbidades significativas	10
9.5 - LMA – idoso (com status performance bom e sem citogenética de mal prognóstico)	10
9.6 - Esquema de Recaída	10
9.7 - Esquemas alternativos para quimioterapia da LMA, em caso de 3ª linha ou mais, e conforme disponibilidades das drogas do serviço	11

## 1 - INTRODUÇÃO

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é o tipo de leucemia aguda mais comum em adultos, representando 80% dos casos. A idade mediana ao diagnóstico é de 65 anos, com incidência um pouco mais alta em caucasianos do que hispânicos, negros, ou asiáticos {*Cancer Causes Control 19(4):379, 2008*}. Pacientes geralmente apresentam sintomas relacionados a citopenias. O diagnóstico, em geral, é baseado na presença de 20% de blastos em relação à população total de células em uma contagem de 500 células no aspirado de medula óssea. A presença de mutações características como t(8;21) ou inv(16) é diagnóstica de LMA independente da contagem de blastos.

## 2 - EXAMES AO DIAGNÓSTICO

- Hemograma;
- Bioquímica: Glicemia de jejum, Na, K, Mg, P, ácido úrico, uréia, creatinina, transaminases, bilirrubinas, fosfatase alcalina;
- Coagulação: TTPa, TPAE/INR, fibrinogênio;
- Sorologia: Anti-HIV 1 e 2; anti-CMV IgG e IgM; anti-HTLV 1 e 2; anti-HCV; HBsAg; VDRL; Sorologia para toxoplasmose; Sorologia para Chagas.
- Mielograma:
  - Imunofenotipagem;
  - Citologia;
  - Biologia molecular;
  - Citogenética.

## 3 - EXAMES COMPLEMENTARES

- USG do abdômen total;
- $\beta$ HCG (mulheres em idade fértil);
- Biopsia de MO com imunoistoquímica (em pacientes selecionados);
- FISH – Para detecção de clones não detectados pela citogenética convencional (em pacientes selecionados); se disponível no serviço.
- Tipagem HLA do paciente;
- Estudo do LCR (após indução); principalmente nos casos LMA M4 e M5.

**4 - CLASSIFICAÇÃO WHO 2008 (Revisado em 2012)**

<b>Categoria</b>	<b>Tipo</b>
LMA com alteração citogenética recorrente	t(8;21); RUNX1-RUNXT1 Inv (16); CFBF-MYH11 t(16;16); CFBF-MYH11 t(15;17); PML-RARA t(9;11); MLLT3-MLL t(6;9); DEK-NUP214 inv3; RPN1-EVI1 / t (3,3) t(1;22); RBM15-MLK1
LMA relacionada a alteração de SMD	Alterações morfológicas de SMD ou, História prévia de SMD/SMP ou, Cariótipo relacionado a SMD ou, Anormalidade citogenética não listada anteriormente
Neoplasia mielóide relacionada à terapia prévia	Agente alquilante Inibidor de topoisomerase Radioterapia
LMA sem especificação prévia	LMA mínima diferenciação (LMA-M0) LMA sem maturação (LMA-M1) LMA com maturação (LMA-M2) LMA mielomonocítica (LMA-M4) LMA monocítica (LMA-M5) LMA eritróide (LMA-M6): ▶ Leucemia eritróide pura >50% proeritroblastos ▶ Eritróide/mieloide >20% blastos mieloide > 50% proeritroblastos LMA mecaroblástica (LMA-M7) Leucemia basofílica Panmielose com mielofibrose
Sarcoma Granulocítico	
Leucemia de células dendríticas	
Proliferação mielóide relacionada à Síndrome de Down	
Leucemia aguda de linhagem ambígua	Leucemia aguda indiferenciada Leucemia aguda com fenotipagem mista com BCR-ABL 1 Leucemia aguda com fenotipagem mista B/mielóide, não classificável Leucemia aguda com fenotipagem mista T/mielóide, não classificável
Entidades provisórias	LMA com NPM1 mutado LMA com CEBPA mutado Linfoma/leucemia linfoblástico NK

## 5 - CLASSIFICAÇÃO

### 5.1 - Classificação FAB

Divide em 08 subtipos de acordo com o critério morfológico e linhagem envolvida.

FAB	INCIDÊNCIA	MORFOLOGIA	CARACTERÍSTICA	CITOGENÉTICA	CONDIDERAÇÕES
MO	2 - 3%	Indiferenciado	MPO – Auer	% normal	CD34, CD13, CD33
M1	20%	Pouca diferenciação	Grânulos Citoplasma; Auer+ MPO+	Trissomia 8 ou -5 ou -7	CD 13 E CD33 Morfologia LLA
M2	30%	Diferenciação	Auer+	t(8;21) ou trissomia 8	
M3	10%	Promielocítica	> 30% Promielócitos	t(15;17)	Cd13, CD15, CD33, CD11, Usar ATRA
M4	25%	Mielomonocítica	>20% monócitos e precursores	Inv (16)	Infiltração tecidual CD11, CD13, CD14, CD33, HLA-DR
M5	10%	Monoblastos		t(9;11) ou t8;16) ou 11q-	Infiltração gengiva e sangramentos CD11, CD13 CD14, CD33, HLA-DR
M6	5%	Eritroleucemia  Eritróide pura	> 50% proeritroblastos e >20% blastos mielóides Acima de 50% de proeritroblastos	Trissomia 8 ou -5 ou -7	PAS + Glicoforina, HLA-DR, espectrina; Ags ABH+
M7	1 – 3%	Megacarioblastos	>20% megacarioblastos	Trissomia 21 ou inv(3)	Fibrose aguda CD34, CD41, CD42, CD61

**6 - ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO**

Prognóstico	Citogenética	Biologia Molecular
Favorável	t(8;21) com ou sem anormalidades secundárias inv 16: t(16;16) t(15;17)	NPM1 CEBPA
Intermediário	Normal: anormalidades envolvendo 11q23; 8: del(9q); del(7q); +21; +22; e todas outras anormalidades	t(8;21) ou inv 16 com mutação do c-kit
Desfavorável	Complexo -5, 5q- -7, 7q- 11q23, não t(9;11) Inv 3 t(6;9) t(9;22)	FLT3-ITD

**7 - OUTROS CRITÉRIOS AUXILIARES NO PROGNÓSTICO**

	FAVORÁVEL	DESFAVORÁVEL
<b>LEUCOMETRIA INICIAL</b>	< 50.000/mm <sup>3</sup>	> 50.000/mm <sup>3</sup>
<b>RESPOSTA À 1ª INDUÇÃO</b>	< 5% blastos	<15%blastos na M.O.

**8 - TRATAMENTO**
**Medidas Gerais**

- Higiene pessoal e do ambiente.
- Peso corporal ideal.
- Hidratação vigorosa 2.000 a 3.000ml/m<sup>2</sup>/dia.
- Acesso venoso central.
- Antihelmínticos pré-QT:
  - Albendazol 400mg/dia por 03 dias, ou
  - Mebendazol 100mg 12/12h por 03 dias +

- Tiabendazol 50mg/Kg 12/12h por 03 dias (máximo de 3g)  
Repetir após 21 dias; ou  
Ivermectina 200mcg/Kg (dose única) máximo 03 cp.
- Antieméticos: Metoclopramida / Alizaprida / Ondasetron (Zofram) 8mg + SG5% 50ml EV até 6/6h (para vômitos persistentes).
- **Hiperleucocitose** > 100.000/mm<sup>3</sup> em SP;
  - Hidratação 3000ml/m<sup>2</sup>/dia SG5%: SF0,9% 1:1.
  - Alopurinol 300mg/dia VO.
- Parecer Cardiológico e Ecocardiograma.
- Acompanhamento da Equipe Multidisciplinar.

## **9 - CITORREDUÇÃO NO TRATAMENTO LEUCOESTASE**

**(hiperleucocitose acima de 50.000 ou 100.000 leucócitos + leucoestase com hiperviscosidade)**

### **9.1 - Sinais e Sintomas**

- **Pulmonares** - dispneia e hipóxia com ou sem infiltrada alveolar intersticial difuso nos estudos de imagem.
- **Neurológico** - cefaleia, zumbido, sonolência, ocasionalmente coma e AVCH.
- **Cardiológico** – Isquemia miocárdica.
- **Renal** – IRA priapismo.
- **Infarto intestinal.**

Leucocitoafereze imediata e terapia citorrredutora agressiva com hidroxureia, 50-100 mg/Kg/dia, VO, ou ara-C, 100 mg/m<sup>2</sup>/dia, EV, até melhora dos sintomas ou leucócitos <70.000/ $\mu$ l; hemodiálise pode ser necessária devido à síndrome de lise tumoral.

### **9.2 - Tratamento**

**Indução de remissão em pacientes < 60 anos e sem comorbidades significativas**

#### **7 + 3**

- Ara-C 100-200mg/m<sup>2</sup>/d EV infusão contínua em 24h  
D1 – D7
- Idarrubicina 12mg/m<sup>2</sup>/d EV D1 – D3, ou  
Daunorrubicina 60 – 90 mg/m<sup>2</sup>/d EV D1 – D3.

por no máximo  
2 ciclos.

- Profiláticos:
  - Ciprofloxacina 400mg EV de 12/12h ou 500mg 12/12h
  - Fluconazol 400mg/dia
  - Aciclovir 400 mg de 12/12h

### **9.3 - Mielograma**

No D14 de repouso pós-indução = D21 de indução e/ou se granulócitos  $\geq 1000\text{mm}^3$ .

- **Avaliação no D14 – D21**

- Caso blastos < que 5%: medula óssea hipocelular, rever em 7 dias.
- Caso blastos entre 5 - 25%: novo ciclo de indução imediatamente (remissão parcial).
- Caso blastos acima 25%: novo ciclo imediatamente (sem remissão).
- Blastos > que 5% após 2ª indução; protocolo de refratariedade/recaída.

- **Punção lombar** após *recuperação* hematológica, antes da consolidação das leucemias M4 e M5.

Se infiltração leucêmica:

MTX 12mg + Ara-C 70mg + Dexametasona 2mg IT, 2 vezes por semana até 2º LCR limpo; depois 1 vez por semana até 1 mês. Manter 1 vez por mês até 1 ano.

Na primeira punção lombar (de diagnóstico), a medicação deve ser administrada.

A punção lombar pode ser feita antes da indução se na apresentação clínica há suspeita de infiltração do SNC.

- **Na recuperação medular**, antes da consolidação, encaminhar pacientes com riscos intermediário e alto para 1ª consulta no CTMO (18 a 60 anos) sem comorbidades importantes e com doador compatível.

- **Se não houver remissão** após 2ª indução → mudança de protocolo.

### **Consolidação HDAC**

(risco favorável, intermediário e alto risco sem doador compatível)

- Citarabina  $3\text{g/m}^2$  de 12/12h (com infusão de 3h) D1, D3 e D5 (Total: 6 doses) por 3 – 4 ciclos ou 1 – 2 ciclos seguidos de TMO autólogo.

- G-CSF 5mcg/kg/dia, início 24 horas após término e mantido até recuperação medular:
- Profiláticos.

### **Intervalos entre os ciclos (HD ARA-C)**

Tão logo haja recuperação hematológica (Neutrófilos acima de 1500 e plaquetas acima de 100.000)

- **Risco Citogenético Intermediário:** (TCTH) alogênico como regime de consolidação.
- **Risco Desfavorável:** (TCTH) alogênico na 1ª remissão se dispuserem de doador compatível aparentado.

- **Esquema de Hiperhidratação na HD Ara-C:**

Hidratação SG5% 3000ml/m<sup>2</sup> Ev em 24h

NaCl 60mEq/L

KCL 20mEq/L

Furosemida 1mg/Kg/dia máximo 20mg/dia

Colírio de dexametasona 1 gota em cada olho 6/6h. Iniciar no D1, até 4 dias após término da QT

Fenobarbital 100mg VO à noite por 7 dias

Avaliação Laboratorial: função hepática e renal, íons no início e após 24h e 48h.

Descontinuar Ara-C se: Ataxia cerebelar e/ou confusão mental.

<b>Critérios para inelegibilidade para terapia intensiva</b>	<b>Critérios para inelegibilidade para terapia não intensiva</b>
Idade superior a 75 anos	Insuficiência cardíaca congestiva refratária a tratamento
Insuficiência cardíaca congestiva ou cardiomiopatia com FE ≤ 50%	Doença pulmonar com DLCO ≤ 65% ou FEV1 ≤ 65%, ou dispneia ao repouso ou necessidade de suplementação com oxigênio, ou neoplasia pleural ou pulmonar não controlada
Doença pulmonar com DLCO* ≤ 65% ou FEV1** ≤ 65%, ou dispneia ao repouso ou necessidade de suplementação com oxigênio, ou neoplasia pleural ou pulmonar não controlada	Cirrose hepática com Child score B ou C ou hepatite viral aguda
Em hemodiálise e idade superior a 60 anos ou carcinoma renal não controlado	Infecção ativa resistente à terapia
Cirrose hepática com Child score B ou C, doença hepática com elevação de transaminases (3x mais que limite da normalidade) e idade superior a 60 anos, ou carcinoma de árvore biliar ou hepático não controlado, ou hepatite viral aguda	Doença mental que requeira hospitalização, institucionalização, ou terapia ambulatorial intensiva, ou dependência de assistência em vista de déficit cognitivo
Infecção ativa resistente à terapia	Neoplasia não controlada
Doença mental que requeira hospitalização, institucionalização, ou terapia ambulatorial intensiva, ou dependência de assistência em vista de déficit cognitivo	
Índice de desempenho ECOG ≥ 3 não relacionado com a leucemia	

Qualquer outra comorbidade que seja considerada incompatível com terapia intensiva

- Fonte: MOC – 2014
- \* DLCO – Difusão de monóxido de carbono
- \*\* FEV1 – Volume expiratório forçado

#### **9.4 - LMA – idoso (> 60 anos) ou com comorbidades significativas**

- Citarabina 30mg/m<sup>2</sup> SC por 7 dias.
- Agentes hipomelilantes: Azacitadina 75mg/m<sup>2</sup> SC por 7 dias, se disponível, ou Decitabina 20mg/m<sup>2</sup> EV, em 1 hora, por 5 dias consecutivos; a cada 28 dias até a perda da resposta.

#### **9.5 - LMA – idoso (com status performance bom e sem citogenética de mal prognóstico)**

##### **7 + 3**

- Ida – 12mg/m<sup>2</sup> EV, D1 – D3, ou
- Daunorrubicina 45 – 90mg/m<sup>2</sup> EV, D1 – D3
- Ara-C 100 – 200mg/m<sup>2</sup> EV (infusão contínua/24h) D1 – D7.

##### **5 + 2**

- Ara-C 100mg/m<sup>2</sup>/d EV (infusão contínua/24h) D1 – D5
- Dauno 45mg/m<sup>2</sup> EV, D1 – D2.

Após a indução se RC considerar TMO alogênico de intensidade reduzida ou receber consolidação com 1 ciclo adicional de citarabina + antraciclina em dose padrão.

Regimes de intensidade baixa com hipometilantes podem ser consideradas como terapia de manutenção.

#### **9.6 - Esquema de Recaída**

##### **• FLAG-IDA**

- Fludarabina 30mg/m<sup>2</sup>/d EV, D1 – D5. Infundir em 30 minutos; seguido Citarabina 2g/m<sup>2</sup>/d EV D1 – D5 por 4h. Iniciar 4h após o término da Fludarabina.
- Idarrubicina 10mg/m<sup>2</sup> EV, D1 – D3.
- G – CSF 5mg/Kg/d do D6 até recuperação MO, ou até leucócitos > 1000 por 2 exames consecutivos.

Se não tem doador do rereme, fazer MEC até 3x com posterior transplante alogênico não aparentado

Ou

TMO autólogo se recaída após 8 meses e com doença residual mínima negativa.

**Se recaída Tardia** pode reinduzir com **3 + 7**, seguido HD-Ara-C:

• **MEC**

- Mitoxantrona 6mg/m<sup>2</sup> EV bolus D1 – D6. Infundir após Ara-C.

-Etoposide 80mg/m<sup>2</sup>/d Ev 1h D1 – D6.

-Citarabina 1g/m<sup>2</sup>/d EV infundir em 6h. D1 – D6. Imediatamente após Etoposide.

-G – CSF 5mg/Kg/dia D7 até recuperação MO.

**9.7 - Esquemas alternativos para quimioterapia da LMA, em caso de 3ª linha ou mais, e conforme disponibilidades das drogas do serviço**

**1. Ara-C + Idarrubicina + Cladribina (7+3+5)**

Idarrubicina: 12 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Citarabina: 200mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D7.

Cladribina: 5 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D5.

Potencial Emetogênico: moderado.

Holowiecki J, et al. Cladribine in Combination wit Standard Daunorubicine and Cytarabine (DAC) as a Remission Induction Treatment Improves the Overall Survival in Unitreated Adults with AML Aged < 60 y Contrary to Combination Including Fludarabina (DAF): A Multicenter, Randomized, Phaselll PALG AML 1/2004 DAC/DAF/DA Study in 673 Patients-A Final Update. Blood 2009: 114: Abstract 2055.

**2. MIDAM (Ara-C e Mitoxantrona)**

Citarabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas, a cada 12 horas do D1 ao D5.

Mitoxatrona: 12 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Potencial Emetogênico: moderado.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina.

Colírio de dexametasoa 0,1%: 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

Chevallier P, et al. Long Term Disease Free Survival after Gemtuzumab, Intermediate-Dose Cytarabine and Mitoxantrone in patients with CD33+Primary Resistant or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2008;26:5192-5197.

**3. CLAG-M**

Cladribina: 5 mg/m<sup>2</sup> IV em 2 horas do D1 ao D5.

Citarabina: 2000 mg/m<sup>2</sup> IV em 4 horas do D1 ao D5, iniciando 2 horas após o término da cladribina.

Mitoxantrona: 120 mg/m<sup>2</sup> IV do D1 ao D3.

Filgrastim: 600mcg/dia IV do D0 ao D5.

Potencial Emetogênico: moderado.

Profilaxia de conjuntivite por citarabina.

Colírio de dexametasona 0,1%: 1 gota em cada olho, 4 a 6 vezes ao dia.

Wierzbowska A, et al. Cladribine combined with high doses of arabinoside cytosine, mitoxantrone, and G-CSF (CLAG-M) is a highly effective salvage regimen in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia of the poor risk: a final report of the Polish Adult Leukemia Group. Eur J Haematol 2007;80:115-126.

#### **4. Ciclofosfamida + Etoposideo**

Etoposideo: 2400 mg/m<sup>2</sup> IV em infusão contínua por 34 horas do D1 ao D2.

Ciclofosfamida 2000 mg/m<sup>2</sup> IV em 3 horas do D3 ao D5.

Potencial Emetogênico: moderado.

Cuidados de suporte

Sulfametoxazol 800 mg/dia + trimetopria 160 mg/dia VO, 3 dias por semana,

Aciclovir 400 mg VO 2 vezes ao dia.

Levofloxacina: 500 mg/dia VO ou ciprofloxacina: 500 mg VO 2 vezes ao dia

Alopurinol 300 mg VO

Mesna: 400 mg/m<sup>2</sup> IV às 0h, 4h e 8h da infusão de ciclofosfamida.

Johny A, et al. Early Stem Cell Transplantation for Refractory Acute Leukemia after Salvage Therapy with Etoposide and Cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:480-489.

#### **5. COAP (ESQUEMA DE PALIAÇÃO)**

Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup> D1

Oncovin 1,5mg/m<sup>2</sup> (dose máxima de 2mg)D1

Ara-C 100mg/m<sup>2</sup> D1 – D5

Prednisona 60mg/m<sup>2</sup> D1 – D5

**Gravidez na LMA (Exceto LMA-M3)**

A prevalência das leucemias na gestação é 1:10.000. A maioria das leucemias da gestação são tipo LMA. A gravidez afeta o metabolismo das drogas devido ao aumento do volume Plasmático, líquido amniótico e mudanças no metabolismo hepático e renal e a quimioterapia atravessa a barreira placentária.

Devido à carência de estudos sobre a farmacocinética na gestação deve-se usar as drogas baseadas no peso e sempre ajustadas de acordo com o ganho de peso. Ara-C e daunorubicina causam anormalidades fetais, def. nutricional materna, anorexia, reduz o crescimento e peso fetal ao nascer, deformidades dos membros. As antraciclina podem ocasionar cardiotoxicidade.

Etoposideo não deve ser usado pode, ocasionar instabilidade gênica e rearranjos de leucemia de linhagem mista.

Até o 17º dia (1º trimestre) a QT resultará em aborto na má formação congênita em 10-20% dos casos.

2-8 semanas QT resulta em danos ao coração, tubo neural e membros.

8-38 semanas dano ao crescimento (diferenciação renal, gastro intestinal, córtex cerebral).

a- Se diagnóstico no 1º TRIMESTRE: interromper a gestação + tratamento imediato.

b- Se diagnóstico no 2º trimestre, o risco de má formação fetal é aceitável, retardo do crescimento intra uterino, prematuridade e risco de óbito. Iniciar tratamento Standart + obstetra + pediatra em acompanhamento concomitante.

No 3º trimestre induzir o parto principalmente se a leucemia for detectada em estágios tardios da gestação.

Planejar QT imediata + suporte no pós-parto até a mãe recuperar a medula. Usar antibióticos + antifúngicos + orientação sobre o aleitamento materno.

