



A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma doença neoplásica maligna caracterizada pela proliferação de células precursoras mielóides clonais na medula óssea (MO), em graus variados de diferenciação, que leva à falência medular, com anemia, neutropenia e plaquetopenia. As células precursoras malignas, denominadas blastos mielóides, se acumulam na medula óssea e no sangue e podem eventualmente infiltrar outros tecidos. A falência medular leva a diversas consequências clínicas, como risco aumentado de infecções, sangramento e fadiga. A LMA é forma mais comum de leucemia aguda em adultos, com cerca de 80% dos casos nesta faixa etária, e menos 10% dos casos em crianças. Dados dos Estados Unidos mostraram incidência de 3-5 casos a cada 100.000 pessoas por ano. A mediana de idade ao diagnóstico é de 65 anos, com predomínio no sexo masculino (razão entre homens e mulheres de aproximadamente 5:3).

O desenvolvimento da LMA pode, em alguns casos, ser secundário a fatores de risco ambientais, como exposição prévia a quimioterapia (ex.: agentes alquilantes), radiação ionizante (terapêutica ou ocupacional) e tabagismo; e também a fatores de risco germinativos, como diagnóstico prévio de Anemia de Fanconi, de Trissomia do cromossomo 21 (Síndrome de Down) e algumas mutações germinativas (ex.: genes *CEBPA*, *RUNX1* e *DDX41*, dentre outros). Muitos casos podem também ser secundários ao surgimento prévio de hematopoese clonal, que pode ou não se manifestar como outras entidades onco-hematológicas, como síndrome mielodisplásica (SMD) e neoplasia mieloproliferativa (NMP).

Concordamos com a posição da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de que a inclusão em estudos clínicos deve ser considerada para todos os pacientes oncológicos.

I. ASSISTENCIAL

1. AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA INICIAL

A suspeita clínica de LMA decorre da presença de sinais e sintomas correlatos (ex.: cansaço excessivo, febre, infecções recorrentes, sangramento cutâneo-mucoso) e/ou por alterações de exames – anemia, hiperleucocitose ou leucopenia, plaquetopenia, presença de blastos circulantes. Na presença dessas alterações, deve-se iniciar investigação diagnóstica, inclusive com exames de medula óssea:

1.1 AVALIAÇÃO INICIAL

- Anamnese e história clínica – informação sobre raça/etnia, exposição prévia a agentes tóxicos, neoplasia prévia, tratamento oncológico prévio, tabagismo, história familiar para identificar potenciais casos com predisposição germinativa, histórico de sangramentos/hemorragias (casos de neoplasia mielóide com predisposição germinativa e doença plaquetária pré-existente)
- Exame físico completo – atenção especial para pele (hemorragia, cútis leucêmica, Síndrome de Sweet), hiperplasia gengival, linfadenomegalia, aumento testicular; além de sinais de infecção, de acometimento sistema nervoso central, de anormalidades associadas com síndrome de predisposição germinativa
- Avaliação geriátrica quando pertinente
- Classificar a *Performance Status* (PS) pela Escala ECOG e/ou Karnofsky

Exames Laboratoriais:

- Hemograma, com contagem de reticulócitos
- PCR, VHS, DHL
- Ferro, Ferritina, Capacidade total de ligação de ferro
- Ácido Úrico
- Creatinina, Ureia
- Sódio, Potássio, Calcio Iônico, Fósforo, Magnésio
- Gasometria Venosa
- Transaminases (AST, ALT)
- Enzimas canaliculares (Gama-GT, Fosfatase Alcalina)
- Bilirrubinas Totais e Frações
- Albumina
- TP, TTPA, Fibrinogênio
- Sorologias: HIV, Hepatite B, Hepatite C, Sorologia HTLV-1, CMV, EBV, HSV, VZV, Sífilis, Chagas, Toxoplasmose
- Tipagem ABO/Rh
- Tipagem HLA Classe I (A, B e C) em média resolução e HLA Classe II (DR e DQ) em alta resolução – casos selecionados
- Beta HCG (para mulheres em idade fértil)

Exames de Medula Óssea

- Mielograma
- Biópsia de Medula Óssea
- Imunofenotipagem de Medula Óssea, Painel Proliferativo
- Cariótipo de Medula Óssea com banda G para Doenças Hematológicas
- Painel NGS Mieloide* (vide Apêndice 1 para painel de genes avaliados no HIAE)
- Painel NGS Mieloide Hereditário (caso paciente preencha critérios da Tabela 5)
- FISH Painel Síndrome Mielodisplásica/Leucemia Mieloide Aguda***

Na impossibilidade de realização de painel mielóide NGS - armazenar material de MO para extração RNA/DNA

* vide Apêndice 1 para painel de genes avaliados no HIAE

*** vide Apêndice 1 para painel de genes avaliados no HIAE

Exames de Imagem

- Ecocardiograma Transtorácico Bidimensional com Doppler Colorido, Eletrocardiograma
- TC de tórax se adenomegalia ou suspeita de massa mediastinal ou infecção pulmonar
- Ressonância Magnética (RM) de Crânio – na presença de sintomas neurológicos, hiperleucocitose ou hemorragia no sistema nervoso central (SNC)
- USG ou TC de abdome, se visceromegalia, adenomegalia e/ou suspeita de massa abdominal

Armazenamento de Amostras

- Coleta de sêmen/óvulo - para pacientes em idade fértil, se o quadro clínico permitir o preparo para o processo de coleta.
- Coleta de amostra biobanco HIAE (amostras pré-tratamento de sangue e/ou medula óssea; incluir se possível amostra de tecido normal – biópsia de pele ou unha). Aplicar TCLE específico.

Situações especiais

Quando avaliar SNC?

- Leucometria > 50.000
- Sintomas neurológicos
- LMA Monocítica
- Presença das alterações Moleculares: *FLT3, NPM1, CBF, KTM2A*
- Punção Liquórica **
- Bioquímica geral (proteínas, glicose, lactato, citologia global)
- Citologia oncótica + Imunofenotipagem em líquido

**Em casos de hiperleucocitose, a punção líquórica (PL) somente deverá ser realizada quando houver clareamento de blastos em sangue periférico

Se suspeita / avaliação de sarcoma mielóide

- PET-CT oncológico
- Biópsia de tecido para confirmação histológica

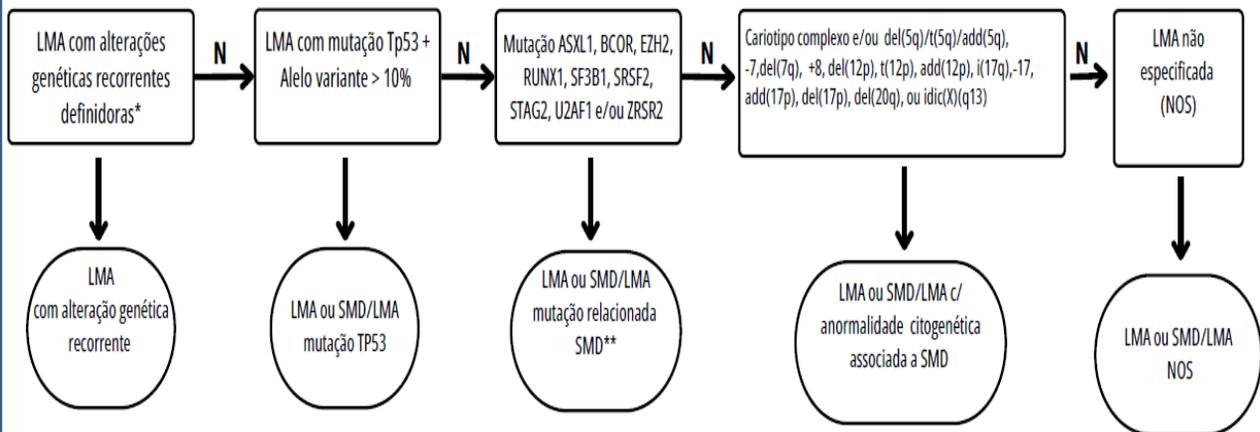
Se suspeita de infiltração cutânea por LMA (leukemia cutis)

- Biópsia para confirmar diagnóstico

1.2. O DIAGNÓSTICO DE LMA DEVE SER REALIZADO PELOS CRITÉRIOS DA *INTERNATIONAL CONSENSUS CLASSIFICATION (ICC) (1)*:

Pela classificação ICC, existem uma hierarquia de classificação das doenças com base nas alterações genéticas encontradas e/ou percentual de blastos:

Figura 1. Fluxograma para Classificação LMA pela ICC



* Para alterações genéticas recorrentes definidoras, vide Tabela 1.

** Diagnóstico será considerado SMD/LMA (10 – 19% blastos) ou LMA (> 20% blastos), com base no mielograma.

A Tabela 1 apresenta um resumo da classificação ICC para LMA e neoplasias relacionadas. Importante mencionar que qualificadores diagnósticos devem ser aplicados ao subtipo de LMA que o paciente apresenta na sua situação específica (vide Tabela 2). Esses qualificadores diagnósticos incluem: História prévia de Quimioterapia/Radioterapia/Imunoterapia, Progressão de SMD, Progressão de SMD/NMP e Predisposição Germinativa.

TABELA 2. ALTERAÇÕES GENÉTICAS QUE DEFINEM LMA RELACIONADA A MIELODISPLASIA

Alteração	% de Blastos para diagnóstico de LMA
LPA com fusão <i>PML::RARA</i>	Qualquer %
LMA com fusão <i>RUNX1::RUNX1T1</i>	Qualquer %
LMA com fusão <i>CBFB::MYH11</i>	Qualquer %
LMA com fusão <i>DEK::NUP214</i>	Qualquer %
LMA com fusão <i>RBM15::MRTFA</i>	Qualquer %
LMA com fusão <i>BCR::ABL1</i>	≥20%
LMA com rearranjo <i>KMT2A</i>	Qualquer %
LMA com rearranjo <i>MECOM</i>	Qualquer %
LMA com rearranjo <i>NUP98</i>	Qualquer %
LMA com mutação <i>NPM1</i>	Qualquer %
LMA com mutação <i>CEBPA</i>	≥20%
LMA relacionada a mielodisplasia (vide Tabela 2)	≥20%
LMA com outras alterações genéticas recorrentes definidas	Qualquer %

Alterações Cariótipo	Mutações Somáticas
<ul style="list-style-type: none"> • Cariótipo Complexo (≥3 anormalidades) • Del(5q) ou perda 5q por translocação desbalanceada • Monossomia 7, deleção 7q ou perda 7q por translocação desbalanceada • Del(11q) • Del(12p) ou perda de 12p por translocação desbalanceada • Monossomia 13 ou deleção 13q • Deleção 17p ou perda 17p por translocação desbalanceada • Isocromossomo 17q • Idic(X)(q13) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ASXL1</i> • <i>BCOR</i> • <i>EZH2</i> • <i>SF3B1</i> • <i>SRSF2</i> • <i>STAG2</i> • <i>UZAF1</i> • <i>ZRSR2</i>

Tabela 3. LMA definida por maturação

Critério	Definição
LMA com diferenciação mínima	<ul style="list-style-type: none"> • Blastos negativos para MPO/SBB • Expressão de 2+ antígenos mieloides (ex.:CD13, CD33, CD117)
LMA sem maturação	<ul style="list-style-type: none"> • ≥3% blastos positivos para MPO/SBB e negativos para NSE • Células granulocíticas maduras <10% • Positivo para 2+ antígenos mieloides
LMA com maturação	<ul style="list-style-type: none"> • ≥3% blastos positivos para MPO/SBB • Células granulocíticas maduras ≥10% células MO • Células monocíticas <20% células MO • Positivo para 2+ antígenos mieloides
Leucemia Basofílica Aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Blastos/basófilos imaturos com metacromasia em azul toluidina • Blastos negativos MPO/SBB/NSE • Blastos sem expressão CD117
Leucemia Mielomonocítica Aguda	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 20% monócitos/precusores • ≥ 20% granulócitos/precusores • ≥3% blastos positivos MPO
Leucemia Monocítica Aguda	<ul style="list-style-type: none"> • ≥80% monócitos/precusores • <20% granulócitos/precusores • Blastos e promonócitos expressando 2+ marcadores monocíticos (CD11c, CD14, CD36, CD64, NSE por citoquímica)
Leucemia Eritróide Aguda	<ul style="list-style-type: none"> • ≥30% células eritroides imaturas (proeritroblastos) • MO com predominância eritróide (em geral ≥80% celularidade)
Leucemia Megacarioblástica Aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Blastos expressam 1+ dos marcadores plaquetários – CD41, CD61, CD42b

Tabela 4. Qualificadores diagnósticos de LMA

<p>Secundária a terapia citotóxica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agentes alquilantes • Inibidores de topoisomerase • Inibidores de PARP • Radioterapia
<p>Secundária a predisposição germinativa</p> <p>Sem disfunção de órgão ou doença plaquetária pré-existente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutação germinativa <i>CEBPA</i> • Mutação germinativa <i>DDX41</i> • Mutação germinativa <i>TP53</i> (Síndrome de Li-Fraumeni) <p>Com doença plaquetária pré-existente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutação germinativa <i>RUNX1</i> (Doença Plaquetária Familiar) • Mutação germinativa <i>ANKRD26</i> (Plaquetopenia 2) • Mutação germinativa <i>ETV6</i> (Plaquetopenia 5) <p>Com disfunção de órgão</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutação germinativa <i>GATA2</i> • Síndromes de Falência Medular <ul style="list-style-type: none"> ○ Neutropenia Congênita Grave ○ Síndrome de Shwachman-Diamond ○ Anemia de Fanconi • Doenças biologia telômero • RASopatias (Neurofibromatose tipo 1, Síndrome CBL, Síndrome Noonan ou Noonan-like) • Síndrome de Down • Mutação germinativa <i>SAMD9</i> (síndrome MIRAGE) • Mutação germinativa <i>SAMD9L</i> (síndrome SAMD9L-relacionada Ataxia Pancitopenia) • Mutação germinativa bialélica <i>BLM</i> (síndrome Bloom)

Se suspeita de síndrome Germinativa Hereditária, considerar os critérios abaixo:

- História familiar positiva de leucemia, outros cânceres hematológicos ou condições associadas listadas na tabela abaixo.
- Um diagnóstico de SMD com idade <40 anos ou história pessoal de ≥2 tipos de câncer (incluindo aqueles com LMA ou SMD relacionados à terapia e pelo menos um outro câncer).
- Em quem uma mutação de frequência alélica variante alta (> 30%) associada à predisposição para LMA foi detectada no diagnóstico, particularmente se alta frequência em remissão. Esses pacientes têm um risco substancial de anormalidades germinativas e devem ser encaminhados para avaliação.

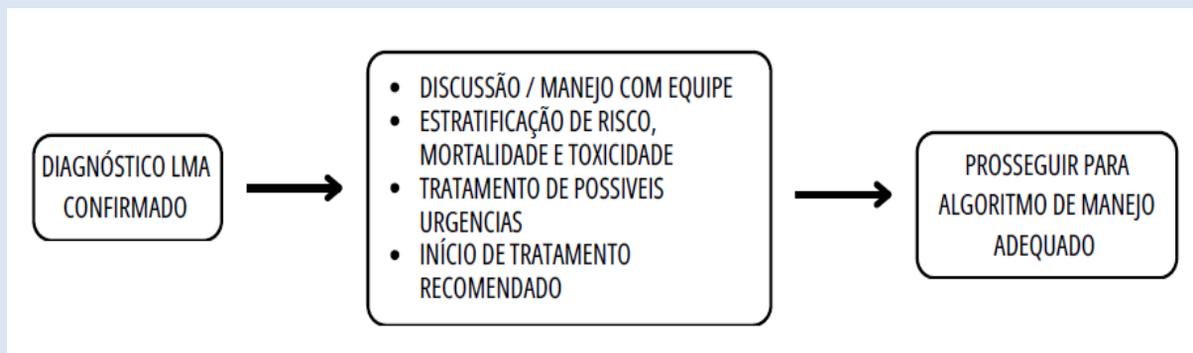
Uma avaliação rápida para mutações germinativas de predisposição à LMA é de particular importância para auxiliar na seleção de doadores familiares antes do transplante alogênico.

Tabela 5. Síndromes Hereditárias associadas a maior risco para LMA

Nome da Síndrome	Gene causador	Padrão de herança	Características da malignidade	Outras anormalidades hematopoiéticas	Outras condições associadas	Teste recomendado ao diagnóstico
Desordem plaquetária familiar com predisposição a malignidades mieloides (OMIM 601399)	<i>RUNX1</i>	Autossômica dominante	LMA SMD LLA T	Disfunção plaquetária plaquetopenia	-	Sequenciamento do exón e teste de rearranjo gênico para <i>RUNX1</i> .
Trombocitopenia 2 (OMIM 188000)	<i>ANKRD26</i>	Autossômica dominante	LMA SMD	Disfunção plaquetária plaquetopenia	-	Sequenciamento do exón <i>ANKRD26</i>
LMA familiar com mutação do <i>DDX41</i> (OMIM 608170)	<i>DDX41</i>	Autossômica dominante	LMA SMD LMMC	Monocitose	Predisposição a tumor sólido (colón, bexiga, estômago, pâncreas, mama e melanoma)	Sequenciamento do exón e teste de rearranjo gênico para <i>DDX41</i> .
LMA familiar com mutação do <i>CEBPA</i> (OMIM 116897)	<i>CEBPA</i>	Autossômica dominante	LMA	-	-	Sequenciamento do exón e teste de rearranjo gênico para <i>CEBPA</i> .
Trombocitopenia 5 (OMIM 616216)	<i>ETV6</i>	Autossômica dominante	LMA SMD LMMC LLA B Mieloma	Disfunção plaquetária plaquetopenia	-	Sequenciamento do exón e teste de rearranjo gênico para <i>ETV6</i> .
LMA/SMD familiar com <i>GATA2</i> mutado (OMIM 137295)	<i>GATA2</i>	Autossômica dominante	LMA SMD LMMC	Monocitopenia Linfopenia	Surdez neurossensorial Imunodeficiência Verrugas cutâneas Proteinase alveolar pulmonar Síndrome MonoMAC Síndrome Emberger	Sequenciamento do exón e teste de rearranjo gênico para <i>GATA2</i> .
LMA familiar com <i>MBD4</i> mutado	<i>MBD4</i>	Autossômica dominante	LMA	-	Pólipos colonicos	Sequenciamento do exón e teste de rearranjo gênico para <i>MBD4</i> .

Síndrome associada ao MECOK (OMIM 165215 e 616738)	<i>complexo MECOM/EVI1</i>	Autossômica dominante	LMA SMD	Falência medular Deficiência de céls B	Sinostose radioulnar Clinodactilia Malformações cardíacas e renais Perda auditiva	Sequenciamento do exón e teste de rearranjo gênico para complexo MECOM/EVI1.
Mutações congênitas SAMD9/SAMD9L	<i>SAMD9/SAMD9L</i>	Autossômica dominante	LMA SMD	Pancitopenia	Calcinose tumoral familiar normofosfatemica Síndrome MIRAGE Ataxia	Sequenciamento completo do gene e teste de rearranjo gênico para SAMD9/SAMD9.
Síndromes do telômero com mutação em TERC ou TERT (OMIM 127550, 613989 e 615190).	<i>TERC, TERT e RTEL1</i>	Autossômica dominante Autossômica recessiva (TERT)	LMA SMD	Macroцитos e Citopenias Anemia Aplasia	Fibrose pulmonar idiopática Cirrose hepática Distrofia de unhas Leucoplasia oral Hipo/hiperpigmentação Cabelo grisalho prematuro Hipoplasia cerebelar Imunodeficiência Atraso no desenvolvimento	Sequenciamento completo do gene e teste de rearranjo gênico para TERT e TERC. Teste do comprimento telomérico por FISH, SNP.
Neoplasia mieloide com predisposição germinativa com duplicação do ATG2B e GSKIP	<i>ATG2B e GSKIP</i>	Autossômica dominante	LMA LMMC TE	Mielofibrose	-	SNP teste.

1.3. A PARTIR DO DIAGNÓSTICO DEFINITIVO, AVALIAÇÕES ADICIONAIS DEVEM SER REALIZADAS CONFORME ALGORITMO ABAIXO:



2. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

2.1 ESCALAS PREDITORAS DE RISCO RECIDIVA LMA

Todo paciente deve ter seu risco avaliado pela classificação de risco clínico-molecular online proposta por Tazi *et al.* (REF) que pode ser encontrada no site <https://www.aml-risk-model.com/calculator>. A classificação ELN 2022 de risco genético também pode ser utilizada, mas recomendamos a classificação de Tazi por incorporar tanto variáveis clínicas e genéticas.

Tabela 6. Classificação Risco LMA ELN 2022

Categoria de Risco	Anormalidade Genética
Favorável	<ul style="list-style-type: none"> • <i>RUNX1::RUNX1T1</i> • <i>CBFB::MYH11</i> • <i>NPM1</i> mutado SEM <i>FLT3-ITD</i> • Mutação <i>CEBPA</i> bZIP in-frame
Intermediário	<ul style="list-style-type: none"> • <i>NPM1</i> mutado COM <i>FLT3-ITD</i> • <i>FLT3-ITD</i> sem alterações de risco adverso • <i>MLLT3::KMT2A</i> • Outras alterações não classificadas como favoráveis ou adversas
Adverso	<ul style="list-style-type: none"> • <i>DEK::NUP214</i> • Rearranjos <i>KMT2A</i> (exceto <i>MLLT3::KMT2A</i>) • <i>BCR::ABL1</i> • <i>KAT6A::CREBBP</i> • Rearranjo <i>MECOM</i> • -5 ou del(5q); -7; -17/anormalidade(17p) • Cariótipo Complexo ou Monosomal • Mutações <i>ASXL1</i>, <i>BCOR</i>, <i>EZH2</i>, <i>RUNX1</i>, <i>SF3B1</i>, <i>SRSF2</i>, <i>STAG2</i>, <i>U2AF1</i> e/ou <i>ZRSR2</i> • Mutação <i>TP53</i>

3. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

Definição de resposta	Critério de Resposta
Resposta Completa (RC)	< 5% de blastos na medula óssea; ausência de blastos circulantes na corrente sanguínea; ausência de doença extramedular, neutrófilos > 1.000/ml; Plaquetas >100.000/mL)
Resposta Completa sem recuperação hematológica (RCh)	Neutrófilos ≥ 500/ml e plaquetas ≥ 50 000/ml, e todos os critérios de resposta completa atingidos
Resposta Completa com recuperação hematológica incompleta (RCi)	Todos os critérios de RC atingidos, exceto por neutropenia residual (Neutrófilos < 1000/ml ou plaquetas < 100 000/ml.

4. AVALIAÇÃO DE RESPOSTA

Definição de resposta	Critério de Resposta
Resposta Parcial	5 a 25% de blastos na medula óssea Redução de ≥ 50% de blastos na medula óssea pré-tratamento
Sem resposta	Pacientes avaliáveis para resposta, mas que não atendem aos critérios para CR, CRh, CRi, MLFS ou PR são categorizados como sem resposta antes do marco de resposta. Os pacientes que falham em atingir a resposta pelo marco designado são designados como portadores de doença refratária
Doença Refratária	Sem CR, CRh ou CRi no marco de resposta, ou seja, após 2 cursos de tratamento intensivo de indução ou um marco definido, por exemplo, 180 d após o início da terapia menos intensiva
Doença recaída	>5% de blastos na medula óssea; ou reaparecimento de blastos no sangue em pelo menos 2 amostras de sangue periférico com pelo menos uma semana de intervalo; ou desenvolvimento de doença extramedular

Não avaliável para resposta

Não avaliável para resposta incluirá pacientes sem uma avaliação adequada da resposta da medula óssea. Esta categoria incluirá pacientes com morte precoce, retirada antes da avaliação de resposta ou uma amostra de medula óssea tecnicamente abaixo do ideal, impedindo a avaliação.

4.1 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA POR PESQUISA DE DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA (DRM):

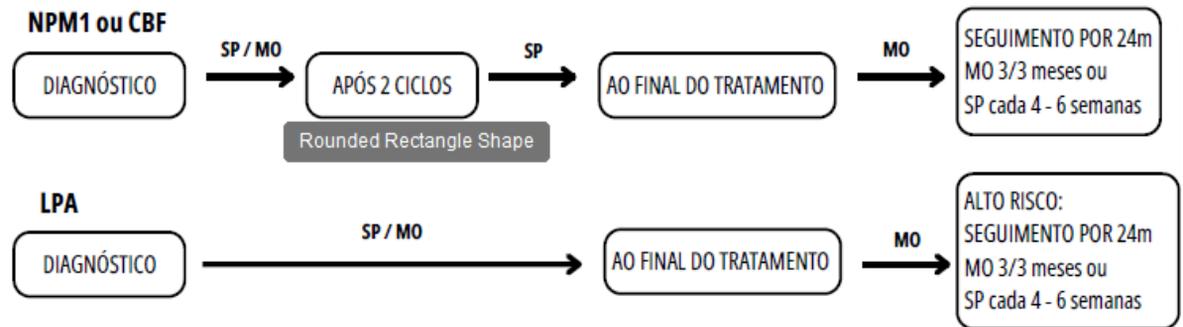
Por Citometria de Fluxo:

1. DRM Imunofenotípica (LAIP – fenótipo associado a LMA ou DfN – fenótipo anormal):

> 0,1% de células + dentre as células CD45+. Aplicável a 85 – 90% das LMAs



2. DRM MOLECULAR



5. TRATAMENTO CONFORME ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E AVALIAÇÃO PARA TERAPIA INTENSIVA

Deve ser definido de acordo com estratificação de risco, indicação de realização de terapia intensiva (Quimioterapia de Alta Intensidade – QTAI), inclusive transplante de medula óssea em 1ª remissão.

Os tratamentos quimioterápicos clássicos são divididos em fases:

1. Indução da remissão
2. Consolidação
3. Manutenção (casos selecionados, especialmente para Leucemia Prolimelocítica Aguda (LPA) que será abordada separadamente)
4. Transplante de medula óssea
 - TCTH autólogo: pacientes de risco favorável (reduz as consolidações, estudo antigo com predomínio de casos de CBF).
 - TCTH alogênico: 1ª RC risco intermediário e alto risco

Para pacientes elegíveis a quimioterapia, geralmente programam-se

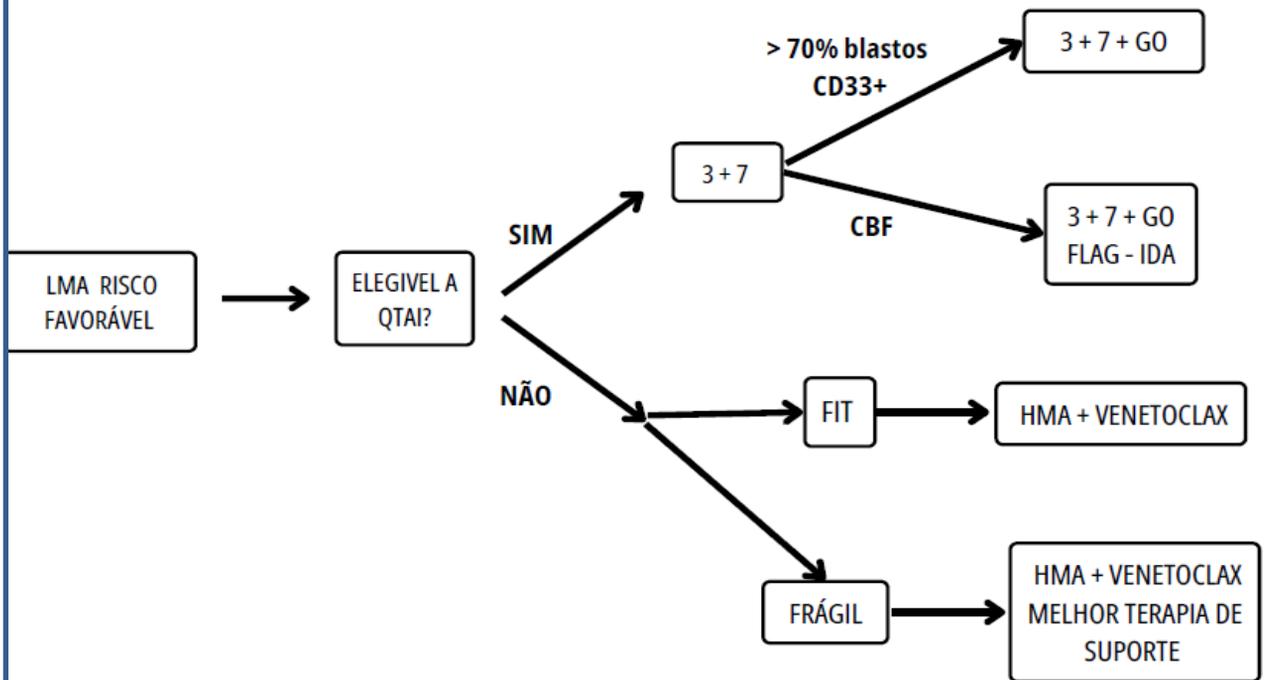
- 1 ou 2 induções
- 3-4 consolidações

Casos de infiltração de SNC, será adicionada quimioterapia intratecal (QT IT) ao protocolo terapêutico definido/indicado.

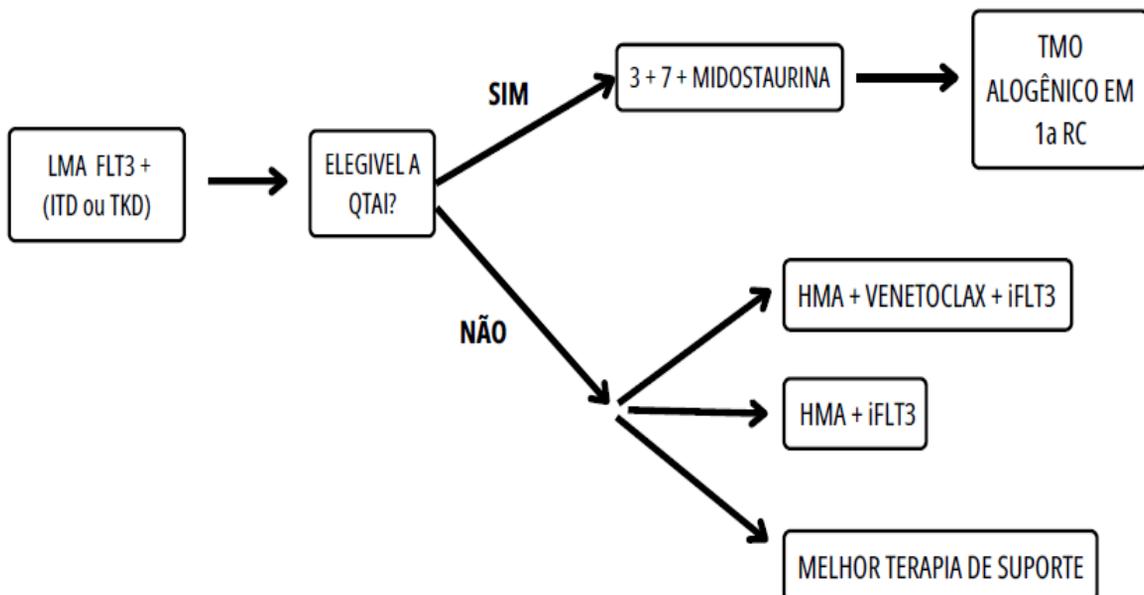
Nas LMAs secundárias, relacionadas à terapêutica oncológica progressa:

Pacientes que receberam previamente a terapia citotóxica, sempre deve-se checar os protocolos, em busca de exposição a drogas cardiotoxicas, em especial os antracíclicos, para cálculo de dose acumulada e eventual adaptação terapêutica, devido ao risco de cardiomiopatia induzida por drogas. (Vide Apêndice para doses máximas de alguns antracíclicos)

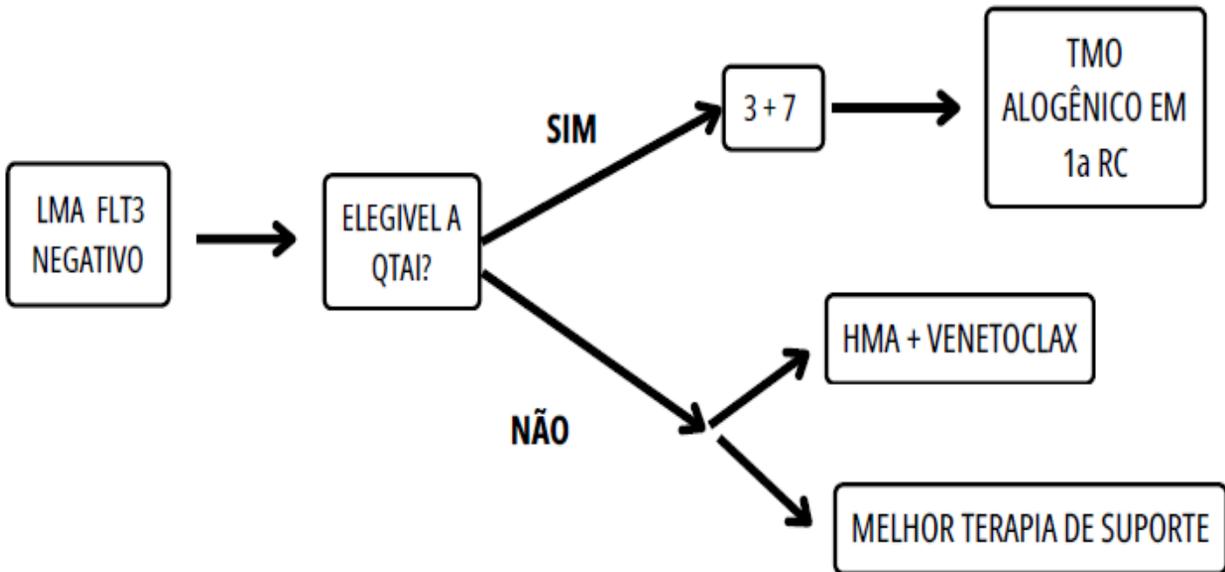
5.1 RISCO FAVORÁVEL ELN 2022



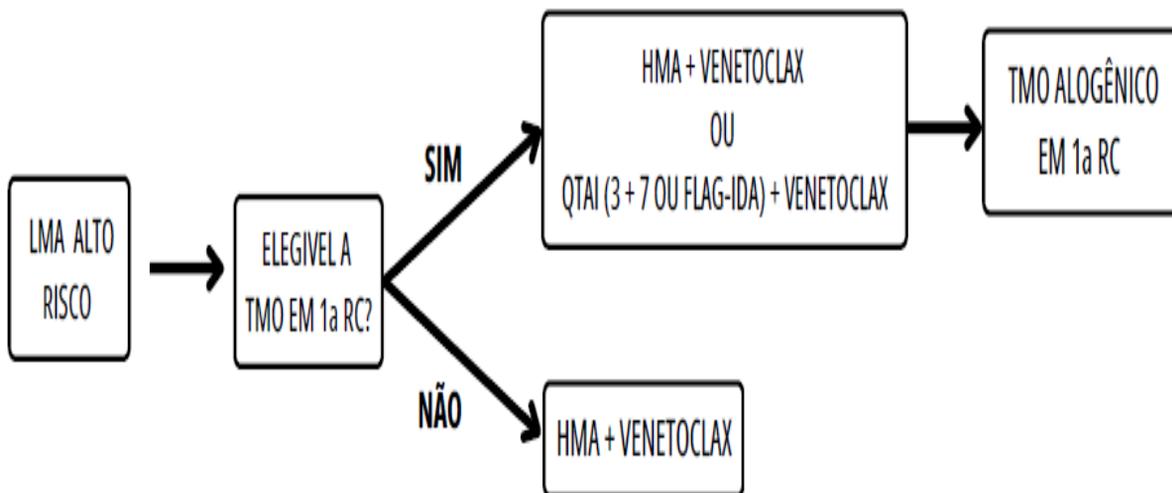
5.2 RISCO INTERMEDIÁRIO ELN 2022



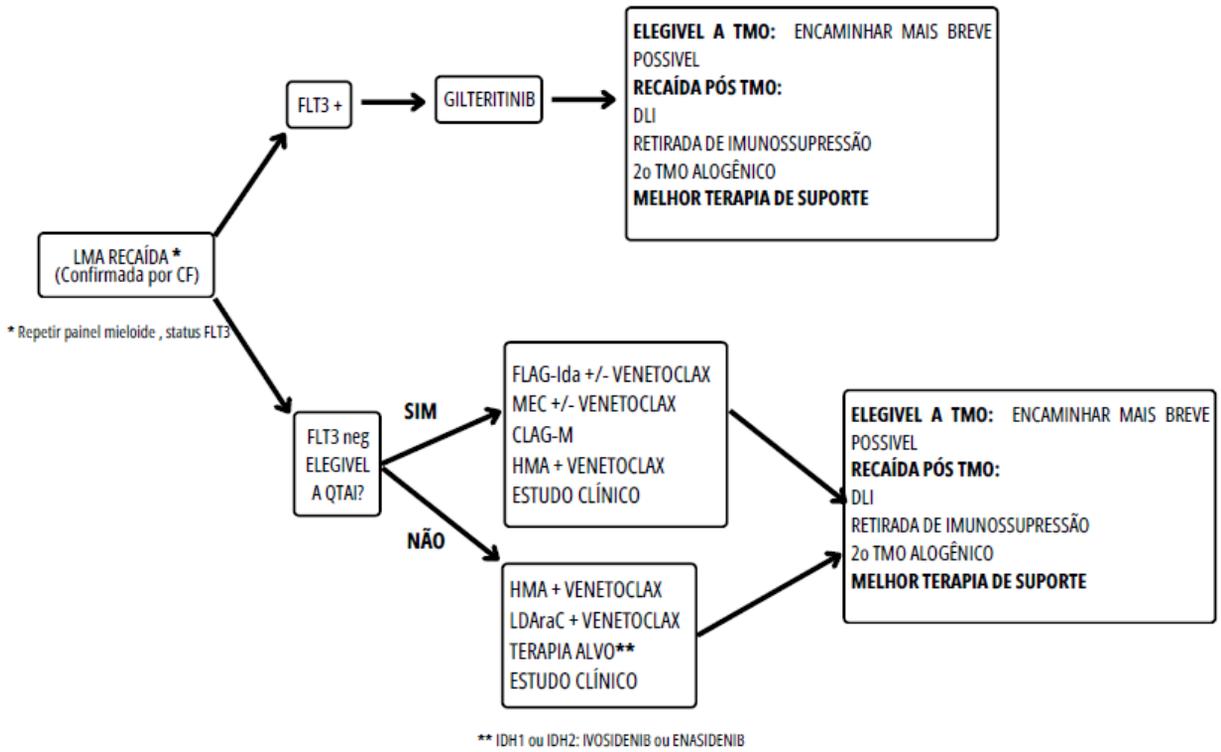
IFLT3 = MIDOSTAURINA OU GILTERITINIB



5.3 ALTO RISCO ELN 2022

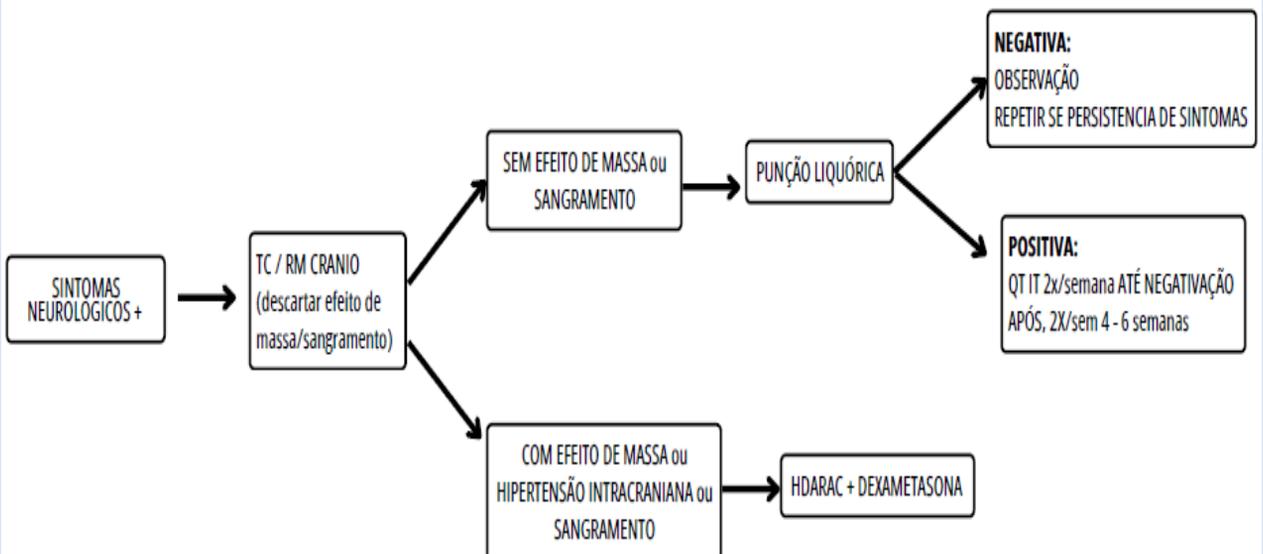


5.4 DOENÇA RECAÍDA/ REFRATÁRIA

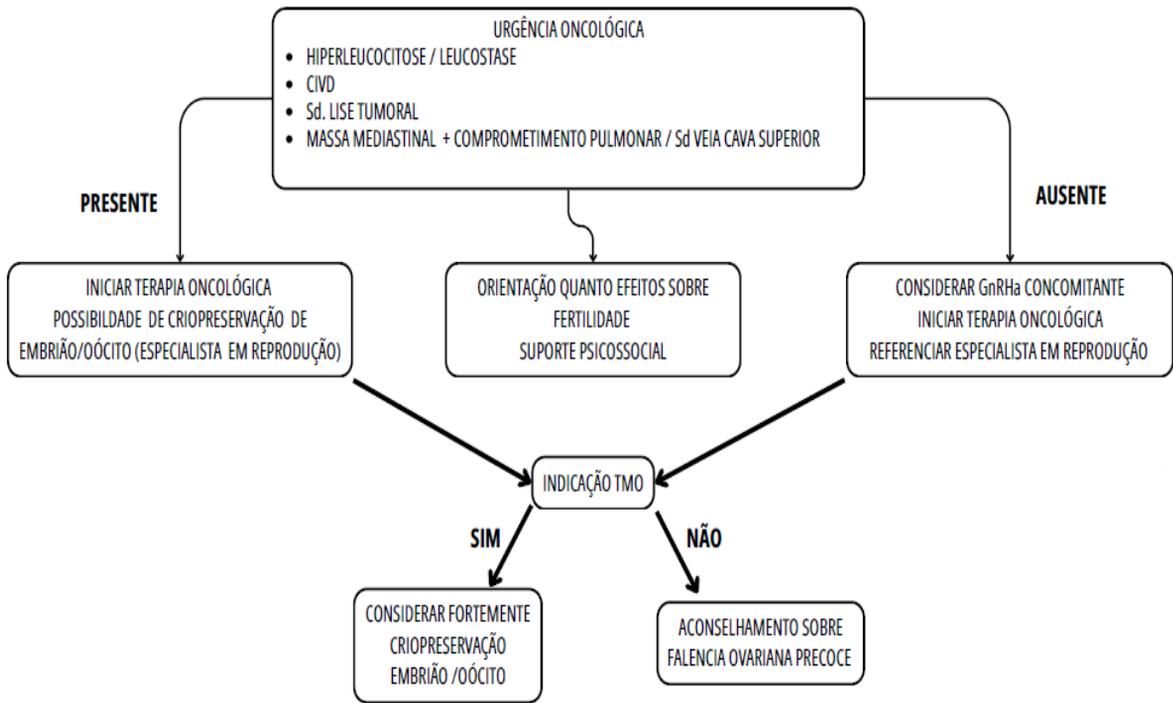


6. CENÁRIOS ESPECIAIS

6.1. LEUCEMIA EM SNC



6.2. MULHERES EM IDADE FÉRTIL



7. PROTOCOLOS TERAPÊUTICOS

A. PACIENTES ELEGÍVEIS A QUIMIOTERAPIA DE ALTA INTENSIDADE

1) RISCO FAVORÁVEL – INTERMEDIÁRIO PELO ELN

INDUÇÃO – 1 a 2 CICLOS:

1. 3+7

Medicação	Dose	Dias	Via	Orde m	Temp o	Intervalo	Nº de ciclos
Citarabina	100-200mg/m ²	D1 – D7	EV IC		24h	Recuperação hematológica ou 28d	1 a 2 ciclos
Idarrubicina ou Daunorrubicina	12mg/m ² 60 - 90 mg/m ²	D1 – D3	EV			Recuperação hematológica ou 28d	1 a 2 ciclos

Ref: Mayer RJ, et al. N Engl J Med. 1994. Oct 6. 331 (14) 896-903

LMA CD33 ++ associar Gentuzumab Ozogamicin (GO) ao protocolo 3 + 7 SOMENTE NO 1º CICLO DE INDUÇÃO:**2. 3 + 7 + GENTUZUMAB – OZOGAMICIN (GO)**

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Gentuzumab ozogamicin	3mg/m ² (dose máx 4,5mg)	D1, D4, D7	EV		30min	Somente 1º ciclo	1

Ref.: Castaigne S. et al. Lancet. 2012. (379)1508–1516.

LMA FLT3+: Associar inibidor FLT3 ao protocolo 3+7

(Manter dose de Daunorrubicina 60mg/ m²)

3. 3 + 7 + MIDOSTAURINA

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Midostaurin	50mg	D8 – D21	VO		-	Recuperação hematológica	1 a 2

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Fludarabina	3mg/m ² (dose max 4,5mg)	D1 – D5	EV		30min	Recuperação hematológica	1 - 2 ciclos
Citarabina	2g/m ²	D1 – D3	EV	4h pós Citarabina	4h	Recuperação hematológica	1 - 2 ciclos
Idarrubicina	10mg/m ²	D1 – D3	EV				
Filgrastim	5mcg/kg/dia	D6 até recuperação neutrofilos	SC ou EV				

CONSOLIDAÇÃO: 2 – 4 ciclos:**1. HDARAC/HDAC**

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Citarabina	3g/m ²	D1, D3, D5	EV		3h	Recuperação hematológica	1 a 2

Ref.: Löwenberg T et al. N Engl J Med, 2011. 364:1027-1036

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Midostaurin	50mg	D8 – D21	VO		-	Recuperação hematológica	1 a 2

Ref.: Stone RM et al. N Engl J Med. 2017 Aug 3. 377 (5):454-464

B. PACIENTES INELEGÍVEIS A QUIMIOTERAPIA DE ALTA INTENSIDADE

1. HIPOMETILANTE (HMA) + VENETOCLAX

Medicação	Dose	Dias	Via	Orde m	Temp o	Intervalo	Nº de ciclos
Azacitidina ou Decitabina	75 mg/m ² 20 mg/m ²	D1 – D7 D1 – D10	SC			Recuperação hematológica	1
Venetoclax	D1 100mg D2 200mg D3 300mg D4 em diante 400mg	D1 – D28	VO			Recuperação hematológica	1

Ref.: Stone RM *et al.* N Engl J Med. 2017 Aug 3. 377 (5):454-464

NOTA: Atenção a interações medicamentosas com Venetoclax, em especial azólicos, para ajuste de doses se indicado.

2. LDARAC + VENETOCLAX

Medicação	Dose	Dias	Via	Orde m	Temp o	Intervalo	Nº de ciclos
Citarabina	20mg/m ²	D1 – D10	SC			Recuperação hematológica	1
Venetoclax	D1 100mg D2 200mg D3 300mg D4 em diante 600mg	D1 – D28	VO			Recuperação hematológica	1

Ref.: Wei A *et al.* Blood 2018;132:284

C. PROTOCOLOS RECIDIVA

LMA FLT3+: inibidor FLT3 2ª geração

1. GILTERITINIB

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Gilteritinib	120mg/dia	D1 – D28	VO		-	Recuperação hematológica	1 a 2

Ref.: Alexander E et al. N Engl J Med 2019; 381:1728-1740

LMA IDH1+: inibidor IDH 1

2. IVOSIDENIB

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Ivosidenib	500mg/dia	D1 – D28	VO		-	Recuperação hematológica	

Ref.: DiNardo CD et al. N Engl J Med. 2018 Jun 21. 378 (25):2386-2398.

LMA IDH2 +: inibidor IDH2

3. ENASIDENIB

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Enasidenib	100mg/dia	D1 – D28	VO		-	Recuperação hematológica	

Ref.: DiNardo CD et al. N Engl J Med. 2018 Jun 21. 378 (25):2386-2398.

4. HMA ou LDARAC+ venetoclax

4.1 HMA

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Azacitidina ou Decitabina	75 mg/m ² 20 mg/m ²	D1 – D7 D1 – D10	SC			Recuperação hematológica	1

Ref.: Silverman LR et al. JCO. 2002;20(10)

4.2 LDARAC+ venetoclax

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Citarabina	20mg/m ²	D1 – D10	SC			Recuperação hematológica	1
Venetoclax	D1 100mg D2 200mg D3 300mg D4 em diante 600mg	D1 – D28	VO			Recuperação hematológica	1

Ref.: Wei A et al. Blood 2018;132:284.

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Mitoxantrone	20mg/m ²	D1 – D6	EV		-	Recuperação hematológica	1 – 2
Etoposideo	80mg/m ²	D1 – D6	EV			Recuperação hematológica	1 – 2
Citarabina	1g/m ²	D1 – D6	EV		3h	Recuperação hematológica	1 – 2

Ref.: Spadea A, *et al.* Leukemia. 1993

6. CLAG-M

Medicação	Dose	Dias	Via	Ordem	Tempo	Intervalo	Nº de ciclos
Cladribina (2CdA)	5mg/m ²	D1 – D5	EV		2h	Recuperação hematológica	1 – 2
Mitoxantrone	10mg/m ²	D1 – D3	EV		30min	Recuperação hematológica	1 – 2
Citarabina	1g/m ²	D1 – D5	EV	2h pós término 2 CdA	3h	Recuperação hematológica	1 – 2
Filgrastim	300mcg/dia	D1 – D5	SC ou EV				

Ref.: Halpern AB *et al.* Oncotarget, 2018. Nov 27; 9(93): 36543–36544.

Apêndice 1

Painel de genes pesquisados pelo laboratório de biologia molecular e citogenética do HIAE:

Painel Mielóide:

Genes (exons) avaliados pelo Laboratório Genomika do HIAE:

ASXL1 (12), *ATRX* (8-10 e 17–31), *BCOR* (completo), *BRAF* (15), *CALR* (9), *CBL* (8, 9) *CEBPA* (completo), *CSF3R* (14–17), *DNMT3A* (completo), *ETV6/TEL* (completo), *EZH2* (completo), *FLT3* (14, 15, 20), *GATA1* (2), *GATA2* (2–6), *GNAS* (8, 9), *IDH1* (4), *IDH2* (4), *IKZF1* (completo), *JAK2* (12, 14), *JAK 3* (exon13), *KIT* (2, 8–11 e 13, 17), *KRAS* (2, 3), *MLL* (5–8), *MPL* (10), *NPM1* (12), *NRAS* (2, 3), *PDGFRA* (12, 14, 18), *PTPN11* (3, 13), *RUNX1* (completo), *SETBP1* (parcial), *SF3B1* (13–16), *SRSF2* (1), *STAG2* (completo), *TET2* (3–11), *TP53* (2–11), *U2AF1* (2, 6), *WT1* (7 + 9), *ZRSR2* (completo).

** Alterações genéticas testadas:

Fusões: *KMT2A* (11q23), *PML::RARA* t(15;17), *RUNX1T1::RUNX1* ; t(8;21)(q22;q22), *CBFB::MYH11* inv(16)(p13q22), deleções dos genes *EGR1* (5q31), *RELN* (7q), *PTPRT* (20q), *TP53* (del17p).

Translocações: *PML/RARA* por RT-PCR; *BCR/ABL1* por RT-PCR

Mutações isoladas (solicitado apenas na impossibilidade da realização do painel de mutações mielóides): mutação *NPM1*; *FLT3-ITD*; *CEBPA* |

Avaliação da dose de antracíclico – checar guideline

Doses máximas acumuladas de antracíclico:

Daunorrubicina 400-550mg/m²

Doxorrubicina 400mg/m²

Epirubicina 900mg/m²

Idarrubicina 150mg/m²

Mitoxantrone 140mg/m²

II. GLOSSÁRIO

LMA: leucemia mieloide aguda

SMD: síndrome mielodisplásica

DRM: doença residual mínima

TC: Tomografia Computadorizada

RM: Ressonância nuclear magnética

PET-CT: tomografia por emissão de pósitrons

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

LCR: liquor

PL: punção líquórica

Sem: semanal

IV: endovenoso

VO: via oral

QTAI: quimioterapia de alta intensidade

QT IT: quimioterapia intratecal

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

LMMC: leucemia mielomonocítica crônica

TE: trombocitemia essencial

LLA: leucemia linfoblástica aguda

DLI: infusão de linfócitos do doador

TMO / TCTH: Transplante de Medula Óssea / Transplante de Células – Tronco Hematopoiéticas

CF: Citometria de Fluxo

Drogas e Protocolos quimioterápicos:

MEC: Mitoxantrone + Etoposide + Citarabina

CLAG – M: Cladribina, Citarabina, Mitoxantrone, Filgrastim

3 + 7: Daunorrubicina ou Idarrubicina 3 dias + Citarabina 7 dias

HDARAC: Citarabina em altas doses

LDARAC: Citarabina em baixas doses

HMA: hipometilante (ex. Azacitidina, Decitabina)

GO: Gentuzumab Ozogamicin

FLAG – Ida: Fludarabina, Citarabina, Filgrastim – Idarrubicina

iFLT3: Inibidor de FLT3 (ex. Midostaurina, Gilteritinib)

iIDH1: Ivosidenib

iIDH2: Enasidenib

III. HISTÓRICO DE REVISÕES

09/09/2024 – Documento novo

IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Dohner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, Dinardo CD et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022; 22(12): 1345-1377.

[2] Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Béné MC, Buccisano F et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2018;131(12):1275-1291.

[3] Ganzel C, Lee JW, Fernandez HF, Paietta EM, Luger, S et al. CNS involvement in AML at diagnosis is rare and does not affect response or survival: data from 11 ECOG-ACRIN trials. *Blood Advances* 2021; 5(22): 4560-4568.

[4] Dholaria B, Savani BN, Hamilton BK, Oran B, Liu HD et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Newly Diagnosed Adult Acute Myeloid Leukemia: An Evidence-Based Review from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. *Transplantation and Cellular Therapy* 2020; 27(2021): 06-20.

[5] Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med*. 1994 Oct 6. 331(14):896-903.

[6] Wei A, et al. Venetoclax with low-dose cytarabine induces rapid, deep, and durable responses in previously untreated older adults with AML ineligible for intensive chemotherapy. *Blood* 2018;132:284.

[7] Byrd JC, Ruppert AS, Mrózek K, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 15. 22(6):1087-94.

[8] Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3. 377 (5):454-464

[9] DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21. 378 (25):2386-2398.

[10] Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31. 381 (18):1728-1740.

[11] Spadea A, Petti MC, Fazi P. Mitoxantrone, etoposide and intermediate-dose Ara-C (MEC): an effective regimen for poor risk acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1993

[12] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia. National Comprehensive Cancer Network. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf. Version 4.2023 — July 11, 2023; Acesso Outubro, 2023.

[13] Silverman LR et al. Randomized controlled Trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: A study of the cancer and leukemia group B(Article). Journal of Clinical Oncology. 2002; 20(10):2429 -40.

Código Documento: CPTW409.1	Elaborador: Fábio Pires Juliana Dall'Agnol Danielle Ovigli Nelson Hamerschlak	Revisor: Juliana Todaro	Aprovador: Giancarlo Colombo	Data de Elaboração: 08/11/2023	Data de Aprovação: 09/09/2024
---------------------------------------	--	--------------------------------------	---	--	---