

BMJ Best Practice

Crise blástica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	4
Prevenção	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	12
Critérios de diagnóstico	13
Tratamento	15
Abordagem passo a passo do tratamento	15
Visão geral do tratamento	16
Opções de tratamento	18
Novidades	27
Acompanhamento	28
Recomendações	28
Complicações	28
Prognóstico	31
Diretrizes	32
Diretrizes de diagnóstico	32
Diretrizes de tratamento	32
Referências	33
Imagens	36
Aviso legal	37

Resumo

- ♦ Fase blástica da leucemia mielogênica crônica (LMC), que pode ser descoberta incidentalmente pelo hemograma completo ou pela avaliação dos pacientes com sintomas e sinais como febre, fadiga, perda de peso, anemia, trombocitopenia ou esplenomegalia.
- ♦ O diagnóstico de LMC exige a presença de uma mutação gênica do cromossomo Filadélfia. O diagnóstico da fase blástica da LMC é baseado na porcentagem de blastos no esfregaço de sangue periférico ou medula óssea.
- ♦ Inibidores de tirosina quinase são fundamentais no tratamento. O transplante alogênico de células-tronco deve ser feito logo após, devido à rápida recidiva.

Definição

Crise blástica se refere à passagem da leucemia mielogênica crônica (LMC) da fase crônica ou acelerada para a fase blástica. É caracterizada por células blásticas ($\geq 20\%$ pelos critérios da OMS; $\geq 30\%$ pelos critérios do MD Anderson Cancer Center e do International Bone Marrow Transplant Registry) no esfregaço do sangue periférico ou na medula óssea, ou pela presença do acúmulo extramedular de células blásticas ou grandes focos ou agregados de blastos na biópsia de medula óssea.[1] [2] LMC é caracterizada pela presença do cromossomo Filadélfia, o qual resulta de uma translocação recíproca dos cromossomos 9 e 22, juxtapondo o proto-oncogene c-abl do cromossomo 9 ao Breakpoint Cluster Region no cromossomo 22.[3]

Epidemiologia

Nos EUA, estima-se que, em 2018, haverá 8430 novos casos de leucemia mieloide crônica (LMC) e 1090 mortes.[4] Geralmente, a doença é diagnosticada na sua forma crônica (ao contrário de suas formas acelerada ou blástica), a qual, se não for tratada, evoluirá para doença blástica fatal em 3 a 5 anos.[3] [5] A idade mediana de diagnóstico da LMC é de 65 anos, embora a doença possa ocorrer em qualquer idade.[6] É mais comum em homens do que em mulheres (2.4 contra 1.4 por 100,000 pessoas).[6] Não existem predileções hereditárias, familiares, geográficas, econômicas, químicas ou infecciosas conhecidas, embora exista uma conexão com a exposição a radiação ionizante ou agentes alquilantes.

Etiologia

O cromossomo Filadélfia é patognomônico da doença e está presente em mais de 95% dos casos. Ele resulta de uma translocação recíproca dos cromossomos 9 e 22, juxtapondo o proto-oncogene c-abl do cromossomo 9 ao Breakpoint Cluster Region no cromossomo 22. Esse gene de fusão (BCR-ABL) transcreve uma tirosina quinase constitutivamente ativada, que ativa as vias de transdução de sinal celular a jusante, causando leucemia mielogênica crônica (LMC). A crise blástica da LMC pode ser de predominância linfocítica, mieloide ou de linhagem mista. Pouco se sabe sobre as mudanças fisiopatológicas subjacentes que causam a mutação de transformação que precede o cromossomo Filadélfia.

Fisiopatologia

Crise blástica se refere à passagem da leucemia mielogênica crônica (LMC) da fase crônica ou acelerada para a fase blástica. É caracterizada pela porcentagem de células blásticas ($\geq 20\%$ pelos critérios da OMS; $\geq 30\%$ pelos critérios do MD Anderson Cancer Center e do International Bone Marrow Transplant Registry) no esfregaço do sangue periférico ou na medula óssea, ou pelo acúmulo extramedular de células blásticas ou grandes focos ou agregados de blastos na biópsia de medula óssea.[1] [2] Entre as sequelas clínicas se encontram fadiga, retardo do crescimento pândero-estatural, tendência de sangramento, perda de peso, sudorese noturna e dor óssea. Isso contrasta com as fases crônica e acelerada da LMC, as quais podem ser menos sintomáticas.

Classificação

Subtipos de crise blástica

Mieloide predominante

- Comporta-se como leucemia mielogênica aguda.

Linfoide predominante

- Comporta-se como leucemia linfocítica aguda.
- A expressão do cromossomo Filadélfia é a proteína de fusão do BCR-ABL de 190-kDa aberrante em vez de 240 kDa.
- Anormalidades citogenéticas adicionais geralmente estão presentes.
- Melhor prognóstico relativo entre os subtipos.

Linhagem mista

- Bifenotípica.

Prevenção secundária

Vacinações apropriadas devem ser aplicadas.

- Vacinações pneumocócica e meningocócica geralmente precisam ser repetidas após o transplante em todos os pacientes transplantados.
- Vacinas de vírus vivo em receptores de transplantes são evitadas.
- A vacina intramuscular para a gripe (influenza) é administrada anualmente.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 65 anos de idade se apresenta com saciedade precoce, fadiga, dor abdominal e perda de peso de 3 meses de duração. Ele também nota facilidade em adquirir hematomas. A história prévia é significativa para anemia leve. No exame físico, apresentou esplenomegalia com sinais vitais normais e ausência de febre. Há linfonodos palpáveis na região inguinal e sensibilidade no esterno.

Caso clínico #2

Uma mulher de 35 anos apresenta história de 2 meses de fadiga, tontura e escotoma visual. Ela nega parestesia, fraqueza ou dificuldade na fala. Ela observa hematomas espontâneos e induzidos por trauma nos membros e aumento do fluxo menstrual ao longo dos últimos 4 meses. Ela perdeu 9 kg ao longo de 2 meses, situação que ela atribui a dieta voluntária e saciedade precoce. No exame físico, notam-se equimoses em resolução nas pernas. O baço está palpável 2 cm abaixo da margem costal. Não há evidência de linfadenopatia.

Outras apresentações

Uma apresentação atípica de crise blástica possui características de distúrbio de hiperviscosidade. Por exemplo, um homem jovem pode apresentar priapismo peniano e 20% de blastos no esfregaço de sangue periférico e, em testes adicionais, é confirmada a presença do cromossomo Filadélfia. Outras características de hiperviscosidade incluem zumbido, AVC, confusão ou estupor.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O melhor teste para diagnóstico da fase blástica, como para a leucemia mielogênica crônica (LMC), é a presença do cromossomo Filadélfia.

Quadros clínicos

As queixas comuns da LMC na fase blástica são anemia, infecções, sangramento anormal, dor óssea ou sintomas constitucionais (sudorese noturna, perda de peso, febre). Outros sinais e sintomas incluem esplenomegalia avançada, dor abdominal, lesões cutâneas, saciedade precoce, dor no ombro, anorexia, dor nas articulações, fadiga, petéquias, facilidade para adquirir hematomas e alterações visuais. Raramente, a doença pode se manifestar como hemorragias retinianas (alterações visuais) ou hiperviscosidade. As características de hiperviscosidade incluem sintomas como zumbido, AVC, priapismo, confusão ou estupor.

Exames laboratoriais iniciais

Citopenias e a presença de formas sanguíneas prematuras fornecem pistas para o diagnóstico. Estas devem levar a exames do sangue periférico e da medula óssea.

[Fig-1]

A fase blástica é diagnosticada pela presença de pelo menos um dos seguintes fatores:[2] [3]

- $\geq 20\%$ de células blásticas (critérios da OMS) ou $\geq 30\%$ de células blásticas (critérios do MD Anderson e do International Bone Marrow Transplant Registry) no esfregaço do sangue periférico ou na medula óssea
- Presença de acúmulo extramedular de células blásticas
- Grandes focos ou agregados de blastos na biópsia da medula óssea.

Cromossomo Filadélfia

Em qualquer fase da LMC, a translocação do Breakpoint Cluster Region-Abelson (BCR-ABL; isto é, cromossomo Filadélfia) é patognomônica. O teste citogenético do cromossomo Filadélfia é feito para confirmar a LMC se esta ainda tiver sido diagnosticada previamente.[\[2\]](#) [\[3\]](#)

Os testes padrão para avaliação inicial e acompanhamento são:[\[9\]](#)

Biópsia e aspiração da medula óssea

- Necessária para análise citogenética (cariotipagem) e confirmação de diagnóstico.
- Confirma a presença do cromossomo Filadélfia e identifica a evolução clonal.

Hibridização in situ fluorescente

- Pode confirmar rearranjo BCR-ABL mesmo nos casos em que a presença do cromossomo Filadélfia não esteja confirmada pela análise citogenética padrão; mais sensível e específica que a cariotipagem.[\[3\]](#)
- Pode ser realizada em células do sangue periférico.

Reação em cadeia da polimerase quantitativa

- Avalia os níveis de transcritos de BCR-ABL no sangue antes do início da terapia e monitora a resposta.

Outros exames laboratoriais

Os seguintes achados laboratoriais são observados em outras fases da LMC, mas não são necessários para o diagnóstico da fase blástica.[\[2\]](#) [\[3\]](#)

LMC na fase crônica

- Leucócitos $> 100 \times 10^9/L$ ($> 100,000/\text{microlitro}$) em 70% dos pacientes
- Fosfatase alcalina leucocitária baixa
- Nível alto de vitamina B12
- Células mieloides em todos os estágios de maturação observadas no esfregaço de sangue periférico
- Medula acentuadamente hiperclular com razão mieloide-eritroide elevada
- Megacariocitose frequentemente observada na medula óssea, com algum grau de mielofibrose em até 40% dos pacientes.

LMC na fase acelerada

- Elevação leucocitária, a qual dificulta o controle com hidroxiureia

- Critérios da OMS: blastos periféricos $\geq 10\%$ a 19% ; basófilos no sangue periférico $>20\%$ ou plaquetas $<100 \times 10^9/L$ ($<100,000/\text{microlitro}$) podem ser observados
- Aumento da contagem leucocitária
- Evidência citogenética de evolução clonal.

O teste para a mutação do gene T315I pode ser realizado para pacientes resistentes após 6 meses de terapia. Pacientes com a mutação não respondem ao tratamento com inibidores da tirosina quinase de primeira e segunda gerações

Fatores de risco

Fortes

história de leucemia mielogênica crônica (LMC)

- O risco estimado para transformação de LMC para fase blástica é de 3% a 4% por ano, com sobrevida mediana de 3 a 6 meses.[\[3\]](#)

exposição a agentes quimioterápicos alquilantes

- Pacientes com leucemia mielogênica crônica tratados com antigos agentes alquilantes (principalmente bussulfano) podem desenvolver crise blástica rapidamente.

Fracos

exposição a radiação ionizante

- Aumenta o risco de leucemia mielogênica crônica.[\[7\]](#) [\[8\]](#)

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

esplenomegalia (comum)

- Hematopoese extramedular é a causa provável.

mal-estar (comum)

- Em decorrência da anemia, hiperviscosidade ou etiologia multifatorial.

sudorese noturna (comum)

- Em decorrência da liberação de leucotrieno.

febre (comum)

- Pode ser devida a infecção neutropênica.

sangramento excessivo (comum)

- Provavelmente relacionado a trombocitopenia ou disfunção plaquetária.

dor óssea (comum)

- Em decorrência de invasão da medula óssea.

Outros fatores de diagnóstico

perda de peso (comum)

- Em decorrência da anorexia ou saciedade precoce devidas à esplenomegalia.

petéquias, equimoses ou facilidade para adquirir hematomas (comum)

- Em decorrência da trombocitopenia ou disfunção plaquetária.

infecção (comum)

- Uma característica mais comum da fase blástica da leucemia mielogênica crônica (LMC) que da fase crônica ou acelerada da LMC.
- Inespecífica por natureza e corresponde a qualquer forma de leucopenia.

dor abdominal (comum)

- Sequela da esplenomegalia.

alterações visuais (incomum)

- A doença pode se manifestar como hemorragias retinianas ou oclusão de vasos retinianos.

sinais neurológicos focais (incomum)

- O AVC pode ser uma manifestação da hiperviscosidade do sangue periférico.^{[2] [3]}

priapismo (incomum)

- Hiperviscosidade do sangue periférico.

confusão ou estupor (incomum)

- Hiperviscosidade do sangue periférico ou etiologia multifatorial.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
hemograma completo e diferencial <ul style="list-style-type: none"> • Recomendado em pacientes com fadiga, febre ou doenças hemorrágicas, com ou sem história de leucemia mielogênica crônica. 	leucócitos >100 x 10⁹/L (100,000/microlitro), mas podem estar normais ou baixos; Hb <70 g/L (<7 g/dL); plaquetas <100 x 10⁹/L (<100,000/microlitro)

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
esfregaço de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser solicitado como acompanhamento do hemograma completo para confirmação. A fase blástica é diagnosticada pela presença de pelo menos um dos seguintes fatores:[2] [3] • $\geq 20\%$ de células blásticas (critérios da OMS) ou $\geq 30\%$ de células blásticas (critérios do MD Anderson e do International Bone Marrow Transplant Registry) no esfregaço do sangue periférico ou na medula óssea • Presença de acúmulo extramedular de células blásticas • Grandes focos ou agregados de blastos na biópsia da medula óssea. 	células blásticas $\geq 20\%$ ou $\geq 30\%$ (dependendo dos critérios)
biópsia e aspiração da medula óssea <ul style="list-style-type: none"> • Necessária para cariotipagem e confirmação. • A fase blástica é diagnosticada pela presença de pelo menos um dos seguintes fatores:[2] [3] • $\geq 20\%$ de células blásticas (critérios da OMS) ou $\geq 30\%$ de células blásticas (critérios do MD Anderson e do International Bone Marrow Transplant Registry) no esfregaço do sangue periférico ou na medula óssea • Presença de acúmulo extramedular de células blásticas • Grandes focos ou agregados de blastos na biópsia da medula óssea. 	células blásticas $\geq 20\%$ ou $\geq 30\%$ (dependendo dos critérios)
cariótipo <ul style="list-style-type: none"> • O cromossomo Filadélfia também é conhecido como translocação do Breakpoint Cluster Region-Abelson (BCR-ABL). • Aspiração da medula óssea ou biópsia necessária para análise citogenética (cariotipagem) e confirmação do diagnóstico. • Necessária para o diagnóstico de leucemia mielogênica crônica. 	cromossomo Filadélfia; evolução clonal
hibridização in situ fluorescente <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser realizada em células do sangue periférico ou aspiração da medula óssea para confirmar o rearranjo do ponto de quebra do cromossomo mesmo em casos em que a presença do cromossomo Filadélfia (translocação BCR-ABL) não seja confirmada pela análise citogenética padrão.[2] [3] 	rearranjo do Breakpoint Cluster Region-Abelson (BCR-ABL)
reação em cadeia da polimerase quantitativa <ul style="list-style-type: none"> • Medidos antes do início da terapia e depois, para monitorar o tratamento.[2] [3] 	níveis de transcrição do Breakpoint Cluster Region-Abelson (BCR-ABL)
fosfatase alcalina leucocitária sérica <ul style="list-style-type: none"> • Não é necessária para o diagnóstico de crise blástica. • Também pode ser observada em outras fases da leucemia mielogênica crônica. 	baixa
vitamina B12 sérica <ul style="list-style-type: none"> • Não é necessária para o diagnóstico de crise blástica. • Também pode ser observada em outras fases da leucemia mielogênica crônica. 	alta

Exame	Resultado
teste de mutação do gene T315I <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com a mutação não respondem aos inibidores da tirosina quinase de primeira e segunda gerações. 	a mutação pode estar presente em pacientes resistentes aos inibidores da tirosina quinase de primeira e segunda gerações

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção específica de órgãos ou sistêmica (bacteriana, fúngica, viral)	<ul style="list-style-type: none"> Manifesta-se fora do contexto de imunossupressão e neutropenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Coloração de Gram ou culturas de fluidos corporais ou medula óssea podem identificar o crescimento de organismos relevantes. Estudos de imagem, quando indicados, podem identificar a origem da infecção. O teste cutâneo pode indicar tuberculose. Fosfatase alcalina leucocitária será alta na infecção, mas será baixa na leucemia mielogênica crônica (LMC). O rearranjo do cromossomo Filadélfia (Breakpoint Cluster Region-Abelson [BCR-ABL]) está ausente.
Reação leucemoide	<ul style="list-style-type: none"> A causa subjacente de reação leucemoide, isto é, uso de corticosteroides, infecção, doença inflamatória, reação ao estresse, pode ser identificada clinicamente. 	<ul style="list-style-type: none"> Fosfatase alcalina leucocitária será alta na infecção, mas será baixa na LMC.
Trombocitemia essencial	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas e sinais são inespecíficos e podem não se diferenciar daqueles da crise blástica. Embora a crise blástica geralmente se apresente com plaquetopenia, ela pode, ocasionalmente, se apresentar com trombocitose. 	<ul style="list-style-type: none"> Mutação JAK2, se presente. O exame da medula óssea não demonstra blastos, com aumento de megacariócitos. Sem anormalidades dos leucócitos ou eritrócitos. Cromossomo Filadélfia (rearranjo BCR-ABL) ausente.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
LMC atípica, negativa para cromossomo Filadélfia	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas e sinais são inespecíficos e podem não se diferenciar daqueles da crise blástica. 	<ul style="list-style-type: none"> Cromossomo Filadélfia (rearranjo BCR-ABL) ausente.
Leucemia mielomonocítica crônica	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas e sinais são inespecíficos e podem não se diferenciar daqueles da crise blástica. 	<ul style="list-style-type: none"> Cromossomo Filadélfia (rearranjo BCR-ABL) ausente. A monocitose é proeminente.
Leucemia linfóide aguda positiva para Filadélfia	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas e sinais são inespecíficos e podem não se diferenciar daqueles da crise blástica. 	<ul style="list-style-type: none"> Difícil distinguir da fase blástica da LMC. A tirosina quinase BCR-ABL é 190 kDa em vez de 240 kDa; anormalidades citogenéticas adicionais podem estar presentes.
Leucemia mielogênica aguda positiva para Filadélfia	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas e sinais são inespecíficos e podem não se diferenciar daqueles da crise blástica. 	<ul style="list-style-type: none"> Difícil distinguir da fase blástica da LMC. Geralmente, anormalidades cromossômicas adicionais estão presentes.

Critérios de diagnóstico

Critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS)[1]

A fase blástica da leucemia mielogênica crônica (LMC), o estágio mais avançado da doença, é definida pela presença de pelo menos um do seguinte:

[Fig-1]

- Blastos $\geq 20\%$ dos leucócitos do sangue periférico ou das células nucleadas da medula óssea
- Proliferação extramedular de blastos
- Grandes focos ou agregados de blastos na biópsia da medula óssea.

Critérios do MD Anderson Cancer Center e do International Bone Marrow Transplant Registry[2]

Um ou mais do seguinte:

- Blastos $\geq 30\%$ no sangue, na medula óssea ou em ambos
- Infiltrados extramedulares de células leucêmicas.

Critérios para resposta terapêutica[3]

Remissão hematológica

- Completa: normalização das contagens periféricas e do diferencial e desaparecimento de todos os sinais e sintomas de LMC, inclusive esplenomegalia
- Parcial: persistência de poucas células imaturas (blastos, promielócitos, mielócitos); ou persistência da esplenomegalia, mas >50% de melhora dos valores basais; ou trombocitose leve.

A remissão citogenética é baseada na percentagem das metáfases positivas para Filadélfia:

- Completa: 0%
- Parcial: 1% a 34%
- Menor: 35% a 95%
- Nenhum: >95%.

Remissão molecular

- Transcritos do Breakpoint Cluster Region-Abelson (BCR-ABL) completamente indetectáveis
- Razão primária de BCR-ABL/ABL de <0.05% (ou redução de 3 log dos valores basais).

Abordagem passo a passo do tratamento

O objetivo é obter a remissão hematológica completa ou, pelo menos, voltar para a fase crônica para que se realize transplante de células-tronco. É importante encontrar um doador compatível para transplante precocemente, pois a resposta à terapia inicial não costuma durar.

Terapia inicial: imatinibe

O tratamento deve começar com o inibidor da tirosina quinase (TKI) imatinibe, com o objetivo de atingir remissão hematológica parcial ou completa como uma ponte para transplante. Os TKIs podem, coletivamente, produzir respostas em 23% a 30% dos pacientes. Essas respostas são de pouca duração (duração mediana da resposta de aproximadamente 3 meses).

Se pelo menos a remissão parcial for atingida, o transplante humano alogênico de células-tronco será realizado. Os TKIs são continuados indefinidamente se alguma resposta for atingida. Não está claro se a combinação de diferentes TKIs confere algum benefício ou se eles podem ser retirados a qualquer momento.

Resposta insatisfatória ao imatinibe: inibidores alternativos da tirosina quinase

Se o imatinibe não produzir pelo menos remissão hematológica parcial, deve-se considerar o uso de outros TKIs (por exemplo, nilotinibe, dasatinibe, ponatinibe, bosutinibe).

O ponatinibe, um TKI de terceira geração, é reservada a pacientes que não respondem ou são inadequados para tratamento com outros TKIs e àqueles com mutação de T315I (pacientes com esta mutação não respondem a TKIs de primeira ou segunda geração). Ele está associado a toxicidades graves, que incluem mielossupressão, hepatotoxicidade, pancreatite e trombose arterial.^[10] Há também relatos de casos pós-comercialização de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR, também conhecida como síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível).^[11] O ponatinibe deve ser interrompido imediatamente se a SEPR for confirmada e uma decisão de reiniciar a sua administração deve ser orientada por uma avaliação de risco-benefício. Os pacientes devem ser aconselhados adequadamente sobre os riscos associados com a terapia de ponatinibe.

Ausência de resposta aos inibidores da tirosina quinase

Se a terapia com TKI não produzir pelo menos uma remissão hematológica parcial, um esquema de indução para o subtipo leucêmico agudo correspondente ao fenótipo da crise blástica poderá ser considerado.^[12]

- Tipo mieloide: tratado com esquema de indução para leucemia mielogênica aguda com citarabina e daunorrubicina.
- Tipo linfóide: tratado com esquema de indução para leucemia linfocítica aguda com vincristina e prednisolona.
- Tipo bifenotípico: tratado com esquema de indução para leucemia mielogênica aguda/leucemia linfocítica aguda com citarabina, daunorrubicina, mercaptopurina, vincristina e prednisolona.

Transplante de células-tronco e terapias adjuvantes

- Se pelo menos a remissão hematológica parcial for atingida, o transplante humano alogênico de células-tronco será realizado.
- Se houver ocorrência de anemia, trombocitopenia ou leucopenia durante alguma fase dos tratamentos, fatores estimuladores de colônias deverão ser usados de forma adjuvante.
- A leucorredução com hidroxiureia, em conjunto com profilaxia para síndrome da lise tumoral com alopurinol e hidratação, é administrada antes dos TKIs ou da quimioterapia em pacientes com alta carga de doença (leucócitos $>100 \times 10^9/L$ [$>100,000/\text{microlitro}$]). O objetivo é um efeito de citorredução na contagem leucocitária para aproximadamente $30 \times 10^9/L$ ($30,000/\text{microlitro}$).
- Dependendo da instituição, irradiação corporal total pode ou não ser usada na preparação para o transplante de células-tronco.

Falha do transplante de células-tronco ou recorrência pós-transplante

- Se o transplante falhar, a infusão de linfócitos do doador será considerada.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
crise blástica de leucemia mielogênica crônica		
1a	imatinibe	
adjunto	leucorredução e profilaxia da síndrome da lise tumoral	
adjunto	fatores estimuladores de colônias	
mais	transplante de células-tronco	
2a	inibidor da tirosina quinase alternativo	
adjunto	leucorredução e profilaxia da síndrome da lise tumoral	
adjunto	fatores estimuladores de colônias	
mais	transplante de células-tronco	
3a	esquema de indução de quimioterapia para leucemia aguda	
adjunto	leucorredução e profilaxia da síndrome da lise tumoral	
adjunto	fatores estimuladores de colônias	
mais	transplante de células-tronco	

Em curso		(resumo)
sem remissão ou recorrência de crise blástica após transplante de células-tronco		
	1a	infusão de linfócitos do doador

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

**crise blástica de leucemia
mielogênica crônica**

1a imatinibe

Opções primárias

» **imatinibe**: 600 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente; a dose pode ser aumentada dependendo da resposta e dos efeitos adversos, máximo 800 mg/dia em 2 doses fracionadas

» O imatinibe (um inibidor da tirosina quinase de primeira geração) é, geralmente, bem tolerado.

» No Reino Unido, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) não recomenda alta dose de imatinibe para pessoas com leucemia mieloide crônica positiva para o cromossomo Filadélfia durante as fases crônica, acelerada ou de crise blástica que se agravou após o tratamento com dose-padrão de imatinibe.^[13]

» Eventos adversos em 30% a 40% dos pacientes não são geralmente graves e não costuma haver necessidade de interrupção da terapia.

» Aminotransferases elevadas não são comuns, mas podem exigir suspensão da terapia e monitoramento, com redução da dose após resolução.

» O tratamento será continuado indefinidamente se houver alguma resposta.

adjunto **leucorredução e profilaxia da síndrome da lise tumoral**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxiureia**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar para 2000 mg por via oral duas vezes ao dia se não houver melhora na contagem leucocitária após 3-4 dias

-e-

» **alopurinol**: 300 mg por via oral uma vez ao dia

Agudo

-e-

» **hidratação**

» Para pacientes com contagem leucocitária $>100 \times 10^9/L$ ($>100,000/\text{microlitro}$).

» A hidroxiureia é administrada para leucorredução e administrada em tandem com alopurinol e hidratação como profilaxia para síndrome da lise tumoral.

» A profilaxia é administrada por 1 semana antes do imatinibe em pacientes com alta carga de doença.

» O objetivo é um efeito de citorredução na contagem leucocitária para aproximadamente $30 \times 10^9/L$ ($30,000/\text{microlitro}$).

adjunto **fatores estimuladores de colônias**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **alfaepoetina**: 40,000 unidades por via subcutânea uma vez por semana até Hb $>100 \text{ g/L}$ ($>10 \text{ g/dL}$)

-ou-

» **alfadarbepoetina**: 500 microgramas por via subcutânea a cada 3 semanas até Hb $>100 \text{ g/L}$ ($>10 \text{ g/dL}$)

-e/ou-

» **filgrastim**: consulte um especialista para obter orientação quanto à posologia

» Para pacientes com citopenia relacionada ao tratamento.

» Anemia: interrupções do tratamento/reduções de dose geralmente não são indicadas. Pode ser tratada com eritropoetina (isto é, alfaepoetina ou alfadarbepoetina). Aumento do risco de morte e eventos cardiovasculares graves quando administrada para uma Hb alvo $>120 \text{ g/L}$ ($>12 \text{ g/dL}$). Uma taxa de aumento de Hb $>10 \text{ g/L}$ ($>1 \text{ g/dL}$) ao longo de 2 semanas também pode contribuir para esses riscos.

» Neutropenia: a terapia que causa neutropenia deverá ser suspensa se a contagem absoluta de neutrófilos $<1 \times 10^9/L$ ($<1000/\text{microlitro}$); o uso de filgrastim (fator estimulante de colônias de granulócitos) deve ser considerado se recorrente, persistente ou em caso de sepse.

» Trombocitopenia: a terapia que causa trombocitopenia deverá ser suspensa se as plaquetas $<50 \times 10^9/L$ ($<50,000/\text{microlitro}$).

Agudo

mais

transplante de células-tronco

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para pacientes com remissão hematológica parcial ou completa.

» É importante encontrar um doador compatível para transplante precocemente, pois a resposta à terapia não costuma durar. Se pelo menos a remissão hematológica parcial for atingida, o transplante alogênico de células-tronco será realizado.

» Dependendo da instituição, pode-se administrar irradiação corporal total em preparação.

2a

inibidor da tirosina quinase alternativo

Opções primárias

» **nilotinibe**: 400 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **dasatinibe**: 140 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente; a dose pode ser aumentada dependendo da resposta e dos efeitos adversos, máximo 180 mg/dia

OU

» **bosutinibe**: 500 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente; a dose pode ser aumentada dependendo da resposta e dos efeitos adversos; máximo 600 mg/dia

Opções secundárias

» **ponatinibe**: 45 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente; considerar uma redução da dose em paciente que alcançarem uma resposta citogenética importante

» Deve-se considerar o uso de um inibidor da tirosina quinase (TKI) de segunda geração, como o nilotinibe, o dasatinibe ou o bosutinibe, se os pacientes não obtiverem pelo menos a remissão hematológica parcial com o imatinibe.^[14]

» O nilotinibe requer monitoramento cardíaco, e o tratamento deve ser suspenso se o QT corrigido >480 milissegundos. Ele tem um perfil de segurança semelhante ao do imatinibe, exceto pelo fato de a citopenia ser mais comum

Agudo

com o nilotinibe. Observou-se elevação de grau 3-4 na bilirrubina total, lipase e glicose com o uso de nilotinibe.[15]

» O dasatinibe tem um perfil de segurança semelhante ao do imatinibe, mas apresenta complicações adicionais tais como citopenias de grau 3-4, em 50%, e derrames pleurais, em 10% dos pacientes.[15] [16]

» O bosutinibe é um tratamento de segunda linha eficaz para pacientes que não obtêm sucesso no tratamento com o imatinibe.[17] Eventos adversos comuns incluem diarreia, náuseas e vômitos. Os eventos adversos de grau 3 e 4 relatados em pelo menos 5% dos pacientes tratados com bosutinibe incluem lipase sérica e aminotransferases hepáticas elevadas, anemia, trombocitopenia, neutropenia e diarreia.

» O ponatinibe, um TKI de terceira geração, é reservada a pacientes que não respondem ou são inadequados para tratamento com outros TKIs e àqueles com mutação de T315I (pacientes com esta mutação não respondem a TKIs de primeira ou segunda geração). Ele está associado a toxicidades graves, que incluem mielossupressão, hepatotoxicidade, pancreatite e trombose arterial.[10] Há também relatos de casos pós-comercialização de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR, também conhecida como síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível).[11] O ponatinibe deve ser interrompido imediatamente se a SEPR for confirmada e uma decisão de reiniciar a sua administração deve ser orientada por uma avaliação de risco-benefício. Os pacientes devem ser aconselhados adequadamente sobre os riscos associados com a terapia de ponatinibe.

» Inibidores da tirosina quinase serão continuados indefinidamente se alguma resposta for atingida.

adjunto

leucorredução e profilaxia da síndrome da lise tumoral

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxiureia**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar para 2000 mg por via oral duas vezes ao dia se não houver melhora na contagem leucocitária após 3-4 dias

Agudo

-e-

» **alopurinol**: 300 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **hidratação**

» Para pacientes com contagem leucocitária $>100 \times 10^9/L$ ($>100,000/\text{microlitro}$).

» A hidroxiureia é administrada para leucorredução e administrada em tandem com alopurinol e hidratação como profilaxia para síndrome da lise tumoral.

» A profilaxia é administrada por 1 semana antes do imatinibe em pacientes com alta carga de doença.

» O objetivo é um efeito de citorredução na contagem leucocitária para aproximadamente $30 \times 10^9/L$ ($30,000/\text{microlitro}$).

adjunto **fatores estimuladores de colônias**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **alfaepoetina**: 40,000 unidades por via subcutânea uma vez por semana até Hb $>100 \text{ g/L}$ ($>10 \text{ g/dL}$)

-ou-

» **alfadarbepoetina**: 500 microgramas por via subcutânea a cada 3 semanas até Hb $>100 \text{ g/L}$ ($>10 \text{ g/dL}$)

-e/ou-

» **filgrastim**: consulte um especialista para obter orientação quanto à posologia

» Para pacientes com citopenia relacionada ao tratamento.

» Anemia: interrupções do tratamento/reduções de dose geralmente não são indicadas. Pode ser tratada com eritropoetina (isto é, alfaepoetina ou alfadarbepoetina). Aumento do risco de morte e eventos cardiovasculares graves quando administrada para uma Hb alvo $>120 \text{ g/L}$ ($>12 \text{ g/dL}$). Uma taxa de aumento de Hb $>10 \text{ g/L}$ ($>1 \text{ g/dL}$) ao longo de 2 semanas também pode contribuir para esses riscos.

» Neutropenia: a terapia que causa neutropenia deverá ser suspensa se a contagem absoluta de neutrófilos $<1 \times 10^9/L$ ($<1000/\text{microlitro}$); o uso de filgrastim (fator estimulante de colônias de granulócitos) deve ser considerado se recorrente, persistente ou em caso de sepse.

Agudo

mais

» Trombocitopenia: a terapia que causa trombocitopenia deverá ser suspensa se as plaquetas $<50 \times 10^9/L$ ($<50,000/\text{microlitro}$).

transplante de células-tronco

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para pacientes com remissão hematológica parcial ou completa.

» É importante encontrar um doador compatível para transplante precocemente, pois a resposta à terapia não costuma durar. Se pelo menos a remissão hematológica parcial for atingida, o transplante alogênico de células-tronco será realizado.

» Dependendo da instituição, pode-se administrar irradiação corporal total em preparação.

3a

esquema de indução de quimioterapia para leucemia aguda

Opções primárias

Indução para o subtipo leucemia mielogênica aguda

» citarabina
-e-
» daunorrubicina

OU

Indução para o subtipo leucemia linfocítica aguda

» vincristina
-e-
» prednisolona

OU

Indução para o subtipo misto (bifenotípico)

» citarabina
-e-
» daunorrubicina
-e-
» mercaptopurina
-e-
» vincristina
-e-
» prednisolona

» Se todas as opções de inibidores da tirosina quinase falharem, um esquema de indução para o subtipo leucêmico agudo correspondente ao

Agudo

fenótipo da crise blástica será considerado: indução para o subtipo leucemia mielogênica aguda (citarabina e daunorrubicina), indução para o subtipo leucemia linfocítica aguda (vincristina e prednisolona), ou indução para o subtipo misto (bifenotípico) (citarabina, daunorrubicina, mercaptopurina, vincristina e prednisolona).

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

adjunto **leucorredução e profilaxia da síndrome da lise tumoral**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroxiureia**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar para 2000 mg por via oral duas vezes ao dia se não houver melhora na contagem leucocitária após 3-4 dias

-e-

» **alopurinol**: 300 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **hidratação**

» Para pacientes com contagem leucocitária $>100 \times 10^9/L$ ($>100,000/\text{microlitro}$).

» A hidroxiureia é administrada para leucorredução e administrada em tandem com alopurinol e hidratação como profilaxia para síndrome da lise tumoral.

» A profilaxia é administrada por 1 semana antes do imatinibe em pacientes com alta carga de doença.

» O objetivo é um efeito de citorredução na contagem leucocitária para aproximadamente $30 \times 10^9/L$ ($30,000/\text{microlitro}$).

adjunto **fatores estimuladores de colônias**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **alfaepoetina**: 40,000 unidades por via subcutânea uma vez por semana até Hb $>100 \text{ g/L}$ ($>10 \text{ g/dL}$)

-ou-

» **alfadarbepoetina**: 500 microgramas por via subcutânea a cada 3 semanas até Hb $>100 \text{ g/L}$ ($>10 \text{ g/dL}$)

Agudo

-e/ou-

» **filgrastim**: consulte um especialista para obter orientação quanto à posologia

» Para pacientes com citopenia relacionada ao tratamento.

» Anemia: interrupções do tratamento/reduções de dose geralmente não são indicadas. Pode ser tratada com eritropoetina (isto é, alfaepoetina ou alfadarbepoetina). Aumento do risco de morte e eventos cardiovasculares graves quando administrada para uma Hb alvo $>120 \text{ g/L}$ ($>12 \text{ g/dL}$). Uma taxa de aumento de Hb $>10 \text{ g/L}$ ($>1 \text{ g/dL}$) ao longo de 2 semanas também pode contribuir para esses riscos.

» Neutropenia: a terapia que causa neutropenia deverá ser suspensa se a contagem absoluta de neutrófilos $<1 \times 10^9/\text{L}$ ($<1000/\text{microlitro}$); o uso de filgrastim (fator estimulante de colônias de granulócitos) deve ser considerado se recorrente, persistente ou em caso de sepse.

» Trombocitopenia: a terapia que causa trombocitopenia deverá ser suspensa se as plaquetas $<50 \times 10^9/\text{L}$ ($<50,000/\text{microlitro}$).

mais

transplante de células-tronco

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Para pacientes com remissão hematológica parcial ou completa.

» É importante encontrar um doador compatível para transplante precocemente, pois a resposta à terapia não costuma durar. Se pelo menos a remissão hematológica parcial for atingida, o transplante alogênico de células-tronco será realizado.

» Dependendo da instituição, pode-se administrar irradiação corporal total em preparação.

Em curso

sem remissão ou recorrência de crise blástica após transplante de células-tronco

1a

infusão de linfócitos do doador

» Aproveita o efeito de enxerto contra a leucemia.^[2]

Em curso

» As possíveis complicações incluem doença do enxerto contra o hospedeiro e infecção oportunista em decorrência da imunossupressão.

Novidades

Inibidores da aurora quinase

Ligam-se à área Abelson/T315I mutante do Breakpoint Cluster Region (BCR).[18] Não são curativos.[19]

Recomendações

Monitoramento

Após a terapia com imatinibe, os pacientes serão monitorados quanto à resposta hematológica.

- Os pacientes são observados semanalmente por 4 semanas, com monitoramento do exame físico, hemograma completo e eletrólitos para síndrome da lise tumoral. Depois, eles são observados mensalmente para contagem sanguínea.
- A citogenética (hibridização in situ fluorescente [FISH]) é verificada novamente a cada 3 meses durante o primeiro ano no sangue periférico e, depois, a cada 6 a 12 meses.
- A reação em cadeia da polimerase quantitativa (tempo real) é realizada a cada 3 a 6 meses durante o primeiro ano e, depois, a cada 6 a 12 meses.
- Após o transplante, os pacientes permanecem no hospital até que a reconstituição ocorra. Acompanhamento em ambiente ambulatorial ocorre para monitorar a contagem sanguínea, e para análises FISH e reação em cadeia da polimerase após 3 meses para avaliar o Breakpoint Cluster Region-Abelson (BCR-ABL).
- Os pacientes costumam ser observados mensalmente durante o primeiro ano após o transplante e até as contagens se estabilizarem. Subsequentemente, eles são observados a cada 3 meses.

Instruções ao paciente

Presença de febre $>38^{\circ}\text{C}$ ($>100.6^{\circ}\text{F}$), sangramento, dificuldade respiratória, dor torácica, palpitações ou agravamento da fadiga devem desencadear uma chamada para a clínica ou consideração de uma consulta de emergência.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
síndrome da lise tumoral relacionada a tirosina quinase ou quimioterapia	curto prazo	alta
Tratada com suporte, inclusive com pré-medicação com hidroxireia (para leucorredução), alopurinol e hidratação para pacientes com leucocitose muito alta.		
mucosite relacionada à quimioterapia	curto prazo	alta
Tratada com cuidados de suporte agressivos.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
doença hepática veno-oclusiva relacionada ao transplante de células-tronco	curto prazo	média
<p>Complicação da quimioterapia e dos esquemas de irradiação corporal total usados para condicionar os pacientes para o transplante de células-tronco.</p> <p>Causada pelo dano endotelial aos sinusoides hepáticos, o que pode causar hipertensão portal e mortalidade de até 60%.</p> <p>A incidência da doença veno-oclusiva varia entre 5% e 70%, dependendo do esquema de condicionamento e dos critérios de diagnóstico utilizados.</p> <p>Ocorre em cerca de 20 dias após o transplante com 2 ou 3 características clínicas necessárias para o diagnóstico: bilirrubina sérica >2 mg/dL; hepatomegalia dolorosa; ou ganho de peso >2% acima dos valores basais do peso corporal devido à retenção de líquidos.[20]</p>		
falha do enxerto do transplante de células-tronco	curto prazo	baixa
<p>Falha em recuperar função hematológica, ou perda após reconstituição inicial, ocorre em 5% a 11% dos receptores com antígeno leucocitário humano (HLA) idêntico.</p> <p>Costuma ocorrer em até 60 dias após o transplante, embora possa ocorrer após esse período.</p> <p>As células T do hospedeiro medeiam uma resposta imune ativa contra aloantígenos menores das células do doador.</p> <p>Pode ser tratada com infusão linfocítica do doador se as células do doador forem detectadas na medula óssea.</p> <p>Caso contrário, um segundo esquema de condicionamento seguido de infusão de células-tronco do doador pode ser tentado. Os desfechos nesse quadro são extremamente desfavoráveis.[20]</p>		
complicações pulmonares relacionadas ao transplante de células-tronco	curto prazo	baixa
<p>Variam de edema pulmonar ou hemorragia alveolar difusa a pneumonite intersticial.</p> <p>A maioria é provavelmente em decorrência de infecção viral. Antigamente considerada idiopática ou atribuída a respostas inflamatórias aberrantes.</p> <p>Adenovírus, vírus sincicial respiratório (VSR), gripe (influenza) e parainfluenza se tornaram mais aparentes.</p> <p>Pneumonite intersticial afeta de 20% a 40% dos pacientes transplantados e apresenta um risco de mortalidade de 50%.</p> <p>Ribavirina com imunoglobulina intravenosa é instituída em pacientes transplantados com pneumonia por VSR.</p> <p>Pode também estar relacionada à irradiação corporal total.[20]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) relacionada ao transplante de células-tronco	variável	alta
<p>Continua sendo um grande obstáculo para o transplante alogênico de células-tronco.</p> <p>Ocorre agudamente (<100 dias após o transplante) ou cronicamente (>100 dias após transplante, ou 6 meses após descontinuação de imunossupressores).</p> <p>A mortalidade por DECH aguda pode chegar a 50%. A mortalidade com DECH crônica varia com o grau de gravidade.</p> <p>As células T do doador atacam os antígenos do hospedeiro. Quanto maior o grau de disparidade dos antígenos dos complexos principal e secundário de histocompatibilidade entre o doador e o hospedeiro, mais grave a DECH resultante tende a ser.</p> <p>Ciclosporina, metotrexato, globulina antitimocítica e metilprednisolona pós-transplante têm sido usadas com sucesso como profilaxia contra a DECH aguda.</p> <p>A incidência de DECH aguda está inversamente relacionada à intensidade da imunossupressão.</p>		
febre neutropênica relacionada ao transplante de células-tronco, infecções oportunistas ou mielossupressão	variável	alta
<p>A prevenção é a chave para tratar pacientes transplantados.</p> <p>A profilaxia costuma ser administrada para proteger o paciente contra patógenos fúngicos, virais e bacterianos.</p> <p>Fluconazol reduz a incidência de infecções fúngicas sistêmicas e superficiais.</p> <p>Sulfametoxazol/trimetoprima é administrado para profilaxia de infecções por <i>Pneumocystis</i> e pneumocócicas.</p> <p>A profilaxia com ganciclovir em pacientes soropositivos para citomegalovírus eliminou essa infecção quase totalmente, a qual ocorre nos 3 primeiros meses após o transplante.</p> <p>Profilaxia com aciclovir é administrada rotineiramente, pois a incidência de reativação do vírus do herpes simples e morbidade relacionada é comum.^[20]</p> <p>A febre neutropênica é tratada de acordo com as diretrizes da Infectious Diseases Society of America.^[21]</p>		
retenção de líquidos relacionada ao desatinibe	variável	alta
<p>Pode incluir ascite, derrame pleural ou edema.</p> <p>Tratada com diuréticos.^[2]</p> <p>Interromper a dose se os sintomas forem significativos.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
QT prolongado relacionado ao nilotinibe	variável	média
<p>Eletrocardiogramas (ECGs) devem ser monitorados durante a terapia com nilotinibe.</p> <p>Se o QT corrigido >480 milissegundos, a terapia deverá ser suspensa.[2]</p>		

Prognóstico

Respostas hematológicas podem ser observadas em >50% dos pacientes tratados na fase blástica, mas elas são mantidas por pelo menos 4 semanas em apenas 25% a 30%. As respostas geralmente são transitórias, sendo necessário o transplante precoce.

Quando tratados com imatinibe, 10% a 15% dos pacientes na fase blástica mieloide apresentam remissão duradoura de mais de 2 anos (leucemia mielogênica crônica [LMC]). Pacientes com LMC na fase blástica não tratados apresentam uma sobrevida mediana de 3 a 6 meses. O prognóstico para pacientes com LMC do tipo linfóide é mais encorajador que o de pacientes com o tipo mieloide.[3]

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

Chronic myeloid leukemia

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Diretrizes de tratamento

Europa

Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2017

Dasatinib, nilotinib and high-dose imatinib for treating imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukaemia

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

Dasatinib, nilotinib and imatinib for untreated chronic myeloid leukaemia

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet

Publicado por: European LeukemiaNet

Última publicação em:
2006

América do Norte

Chronic myeloid leukemia

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Artigos principais

- National Comprehensive Cancer Network. Chronic myeloid leukemia. 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Shamroe CL, Comeau JM. Ponatinib: a new tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Ann Pharmacother*. 2013 Nov;47(11):1540-6.
- Shah NP. Medical management of CML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:371-5. [Texto completo](#)
- Breccia M, Salaroli A, Molica M, et al. Systematic review of dasatinib in chronic myeloid leukemia. *Onco Targets Ther*. 2013;2013(6):257-65. [Texto completo](#)
- Stansfield L, Hughes TE, Walsh-Chocolaad TL. Bosutinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *Ann Pharmacother*. 2013 Dec;47(12):1703-11.
- Carter TA, Wodicka LM, Shah NP, et al. Inhibition of drug-resistant mutants of ABL, KIT, and EGF receptor kinases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 Aug 2;102(31):11011-6. [Texto completo](#)
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):e56-93. [Texto completo](#)

Referências

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. [Erratum in: *Blood*. 2016 Jul 21;128(3):462.] [Texto completo](#)
2. National Comprehensive Cancer Network. Chronic myeloid leukemia. 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
3. Ghelani D, Sneed TB, Bueso-Ramos CE, et al. Chapter 4. Chronic myeloid leukemia. In: Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA, eds. *MD Anderson manual of medical oncology*. New York, NY: McGraw-Hill; 2006:57-74.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan;68(1):7-30. [Texto completo](#)
5. Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia: a review. *Am J Med*. 1996 May;100(5):555-70.
6. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Cancer stat facts: leukemia - chronic myeloid leukemia (CML). 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)

7. Corso A, Lazzarino M, Morra E, et al. Chronic myelogenous leukemia and exposure to ionizing radiation - a retrospective study of 443 patients. *Ann Hematol.* 1995 Feb;70(2):79-82.
8. Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Fleming DA, et al. Risk of chronic myeloid and acute leukemia mortality after exposure to ionizing radiation among workers at four US nuclear weapons facilities and a nuclear naval shipyard. *Radiat Res.* 2007 Feb;167(2):222-32.
9. Hamerschlak N. Leukemia: genetics and prognostic factors. *J Pediatr (Rio J).* 2008 Aug;84(4 Suppl):S52-7. [Texto completo](#)
10. Shamroe CL, Comeau JM. Ponatinib: a new tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Ann Pharmacother.* 2013 Nov;47(11):1540-6.
11. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Ponatinib (Iclusig): reports of posterior reversible encephalopathy syndrome. Oct 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
12. Derderian PM, Kantarjian HM, Talpaz M, et al. Chronic myelogenous leukemia in the lymphoid blastic phase: characteristics, treatment response, and prognosis. *Am J Med.* 1993 Jan;94(1):69-74.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia (CML) (part review of NICE technology appraisal guidance 70), and dasatinib and nilotinib for people with CML for whom treatment with imatinib has failed because of intolerance. Jan 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)
14. Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. *Cancer.* 2010 Aug 15;116(16):3852-61.
15. Shah NP. Medical management of CML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007:371-5. [Texto completo](#)
16. Breccia M, Salaroli A, Molica M, et al. Systematic review of dasatinib in chronic myeloid leukemia. *Onco Targets Ther.* 2013;2013(6):257-65. [Texto completo](#)
17. Stansfield L, Hughes TE, Walsh-Choclaad TL. Bosutinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *Ann Pharmacother.* 2013 Dec;47(12):1703-11.
18. Carter TA, Wodicka LM, Shah NP, et al. Inhibition of drug-resistant mutants of ABL, KIT, and EGF receptor kinases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005 Aug 2;102(31):11011-6. [Texto completo](#)
19. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, et al. High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate-binding region of BCR/ABL in patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (ST1571) resistance. *Blood.* 2002 May 1;99(9):3472-5. [Texto completo](#)
20. Kurbegov D, Giral S. Chapter 9. Allogeneic transplantation. In: Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA, eds. *MD Anderson manual of medical oncology.* New York, NY: McGraw-Hill; 2006:197-218.

21. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011 Feb 15;52(4):e56-93. [Texto completo](#)

Imagens

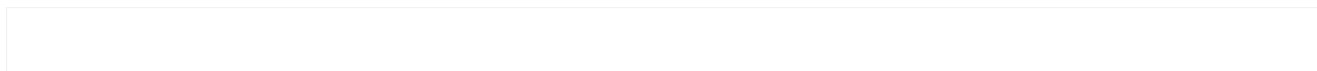


Figura 1: Seta: células blásticas de leucemia mielogênica crônica com neutrófilos em vários estágios de maturação

Dr. Bruce Villas, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Flórida, Jacksonville, FL, usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Dec 07, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Carlos Palacio, MD, MPH, FACP

Professor of Medicine
University of Florida College of Medicine, Jacksonville, FL
DIVULGAÇÕES: CP declares that he has no competing interests.

Fauzia Rana, MD

Associate Professor of Medicine
University of Florida College of Medicine, Jacksonville, FL
DIVULGAÇÕES: FR declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Danilo Perrotti, MD, PhD

Assistant Professor of Human Cancer Genetics
Ohio State University, Columbus, OH
DIVULGAÇÕES: DP declares that he has no competing interests.