



## DIRETORIA DE NORMAS E HABILITAÇÃO DE PRODUTOS

## DESPACHO DA DIRETORA ADJUNTA

A Diretora Adjunta de Normas e Habilitação dos Produtos da Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, com base no § 7º, do art.25 da Resolução Normativa nº 162/2007, no tocante aos processos administrativos para comprovação de conhecimento prévio de doença e lesão preexistente pelo beneficiário ou seu representante legal, resolve pela comunicação das decisões proferidas e com o conseqüente arquivamento dos seguintes processos:

PROCESSO	OPERADORA	BENEFICIÁRIO	JULGAMENTO
33902.085802/2001-66	Unimed Curitiba	Alvaro Pinto Chaves	Improcedente
33902.112071/2002-10	Unimed Curitiba	José Carlos Sartori Adão	Improcedente
33902.243623/2002-31	Unimed BH	Mário dos Santos Souza Rizzo	Improcedente
33902.110920/2003-81	Golden Cross Assistência internacional de Saúde LTDA	Julio César Moreira Carvalho	Procedente
33902.135174/2004-10	Unimed Cascavel	Valeria Dolores Kohl Barbiero	Improcedente
33902.257732/2005-88	Unimed Cascavel	Valeria Dolores Kohl Barbiero	Improcedente
33902.183468/2007-09	Medial Saúde S/A	Rogério Bordalo	Improcedente
33902.213923/2007-08	Unimed São José do Rio Preto	Danila Aparecida da Silva	Improcedente
33902.173964/2008-27	Medial Saúde S/A	Leonardo Antonio Rocha	Improcedente
33902.037441/2009-07	Medial Saúde S/A	Márcia Aparecida Rival	Improcedente
33902.049649/2009-61	Unimed Paulistana	Marcos Vinícius de Lima	Improcedente
33902.108047/2009-52	Unimed Governador Valadares	Haydee Pereira Esteves	Procedente
33902.170581/2009-88	Bradesco Saúde S/A	José de Albuquerque Xavier	Improcedente
33902.175760/2009-10	Austalínicas Assistência Médica e Hospitalar LTDA	Felipe de Almeida Urive	Improcedente
33902.179430/2009-95	Unimed Sete Lagoas	Ana Flavia Henriques de Mello	Improcedente
33902.041345/2010-99	Unimed Paulistana	Genivaldo Pereira dos Santos	Improcedente
33902.060360/2010-36	Unimed Paulistana	Maria Juvete Braga	Improcedente
33902.060368/2010-01	Unimed Paulistana	Antonia Maria dos Santos Anjos	Improcedente
33902.062517/2010-68	Unimed Paulistana	Lucas de Paula Santos	Improcedente
33902.090470/2010-22	Unimed Paulistana	Paloma Carvalho Maciel Resp: Maria Hélia Carvalho de Menezes	Improcedente
33902.093343/2010-85	Bradesco Saúde S/A	Vanessa Mendes Oliveira Arcaño Resp: Valmir Firmito Arcaño	Improcedente
33902.093999/2010-06	Medial Saúde S/A	Leila Cristina Ferragut de Freitas	Improcedente

CARLA DE FIGUEIREDO SOARES

## SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

## PORTARIA Nº 114, DE 10 DE FEVEREIRO DE 2012

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a leucemia mieloide crônica e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 4, de 25 de novembro de 2011.

Considerando o Registro de Deliberação nº 21/2011 da Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, as DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS - TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DE CRIANÇA E ADOLESCENTE COM MESILATO DE IMATINIBE.

§ 1º - As Diretrizes, objeto deste Artigo, que contêm o conceito geral da leucemia mieloide crônica, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º - É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados para o tratamento da leucemia mieloide crônica.

§ 3º - Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS  
TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DE  
CRIANÇA E ADOLESCENTE  
COM MESILATO DE IMATINIBE

## 1- METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foi realizada busca no dia 15/8/2011 na base de dados Medline/Pubmed. Uma estratégia de busca ampla foi selecionada ("imatinib"[Supplementary Concept] OR "imatinib"[All Fields] AND cml[All Fields] AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]), em virtude da exigüidade de estudos em buscas restritas para ensaio clínico randomizado e meta-análise, resultando em 97 artigos.

Os artigos provenientes destas buscas foram revisados individualmente e utilizados aqueles com dados primários de experimentos clínicos e série de casos. Nenhum estudo de fase III ou meta-análise sobre uso do imatinibe em crianças e adolescentes foi encontrado na literatura pesquisada.

Utilizaram-se outras fontes bibliográficas, como trabalho de revisão e recomendações, a classificação da Organização Mundial da Saúde dos tumores dos tecidos hematopoético e linfóide e portarias do Ministério da Saúde.

Três novas referências foram incluídas após a busca, a partir das contribuições dadas à Consulta Pública.

## 2 - INTRODUÇÃO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal da célula precursora hematopoética, associada a translocação cromossômica 9;22, que resulta na formação do Cromossoma Philadelphia (1,2). A translocação do cromossoma 9 conduz à fusão entre a porção do gene BCR do cromossoma 22 e o segmento do gene ABL do cromossoma 9. Esse gene quimérico direciona a síntese de uma nova fosoproteína com elevada atividade tirosinoquinase, responsável pela etiopatogenia da LMC(1).

A LMC tipicamente progride em três fases: fase crônica (FC), fase acelerada ou de transformação (FT) e uma fase terminal denominada fase aguda ou blástica (FB).

Em crianças a LMC é de ocorrência rara, representando menos do que 10% de todos os casos de LMC e menos de 3% de todas as leucemias na infância, com 0,7 casos/milhão/ano, na faixa etária entre 1 a 14 anos de idade. Essa incidência aumenta para 1,2 /milhão/ano na adolescência. O diagnóstico, em geral, é feito na idade entre 11 e 12 anos (variação de 1-18 anos), sendo que 10% dos casos encontram-se em fase avançada(3).

## 3 - CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10).

## - C92.1 Leucemia Mielóide Crônica

## 4 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de LMC é dado mediante a anamnese, exame físico, hemograma, plaquetometria, mielograma ou biópsia de medula óssea e exame de citogenética positivo para o Cromossoma Philadelphia (Ph+) em amostra de medula óssea ou exame de biologia molecular positivo em sangue periférico para o oncogene BCR-ABL.

E os achados clínicos e laboratoriais caracterizam as fases evolutivas:

## CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA(4):

A LMC-FC apresenta leucocitose (12-1.000x10(9)/L, com mediana de 100x10(9)/L). Não há displasia significativa da medula óssea. Blastos, geralmente, estão abaixo de 2% da leucemia global. Basofilia absoluta está presente e eosinofilia é comum. Monocitose absoluta pode estar presente, porém com monócitos abaixo de 3%, exceto nos raros casos associados com BCR-ABL1 p190, podendo confundir com a leucemia mielomonocítica crônica. A plaquetometria varia entre normal e valores acima de 1.000 x 10(9)/L. Trombocitopenia não é comum. Na biópsia de medula óssea a celularidade está aumentada devido ao padrão de maturação semelhante ao do sangue periférico. Blastos estão, geralmente, abaixo de 5% das células da medula óssea na FC e se 10% ou mais é indicativo de progressão da doença. Embora os megacariócitos possam estar normais ou discretamente diminuídos em número, 40%-50% dos pacientes apresentam moderada a intensa hiperplasia megacariocítica. A biópsia inicial da medula óssea mostra moderada a marcada fibrose

reticulínica em aproximadamente 30% dos casos, que é correlacionada com número aumentado de megacariócitos e aumento do volume do baço e relacionados com um pior prognóstico.

A LMC-FT é diagnosticada por: 1) aumento persistente da leucometria ou da esplenomegalia não responsivo à terapia; 2) trombocitopenia persistente (< 100x10(9) L) não relacionada à terapia; 3) evolução citogenética clonal ocorrendo após a cariotipagem diagnóstica; 4) 20% ou mais de basófilos no sangue periférico; e 6) 10%-19% de mieloblastos no sangue periférico ou na medula óssea. [A LMC-FT traduz a resistência à terapia convencional. Os critérios 1-4 estão mais associados à transição da FC para a FT, enquanto os critérios 5 e 6 são mais indicativos de uma transição entre a FT e a FB. Embora modificações e novas sugestões desses critérios venham sendo sugeridos, recomenda-se que sejam considerados como progressão de doença.]

A LMC-FB é diagnosticada quando: 1) a quantidade de blastos é igual ou maior do que 20% no sangue periférico ou 3 20% das células nucleadas da medula óssea ou 2) quando há proliferação blástica extra-medular.

## 5 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos no protocolo de tratamento os pacientes que preencherem todos os critérios abaixo:

- Idade inferior 19 anos;

- diagnóstico firmado de LMC em qualquer das três fases, por hemograma, plaquetometria e mielograma ou biópsia de medula óssea;

- exame de citogenética positivo para o Cromossoma Philadelphia (Ph+) em amostra de medula óssea ou exame de biologia molecular positivo em sangue periférico para o oncogene BCR-ABL;

- exame de Beta-HCG negativo na suspeita de gravidez; e

- na primeira linha de tratamento de qualquer das três fases da LMC ou na recaída (hematológica, citogenética ou molecular) após transplante de células-tronco hematopoéticas ou na recaída (hematológica, citogenética ou molecular) ou na intolerância ao Interferon alfa.

## 6 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Paciente com resultado de negativo para o cromossoma Philadelphia no exame de citogenética ou seu correspondente BCR-ABL em exame de biologia molecular; ou

- paciente com teste de gravidez positivo. [O Interferon alfa é uma opção nesses casos.]

## 7 - CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se que os doentes sejam atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou de oncologia pediátrica e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu monitoramento laboratorial.

## 8 - TRATAMENTO

O transplante de medula óssea (TMO) continua a ser o único tratamento curativo da LMC. Entretanto, nem todos os pacientes dispõem de doadores.

O tratamento da criança ou adolescente com LMC-FC com Hidroxiuréia seguido por Interferon alfa com ou sem Citosina arabinosídeo promove 58% de remissão hematológica completa (RHC), 50% de remissão citogenética major (RCM), 14% de remissão citogenética completa (RCC) e 60% de sobrevida global (SG) em 8 anos (3).

Nos últimos dez anos, o Mesilato de Imatinibe, um inibidor seletivo da BCR-ABL quinase, tem sido utilizado no tratamento no adulto com LMC no Brasil (2).

Uma revisão de quatro estudos (3), com um total de aproximadamente 150 crianças com LMC-FC que receberam imatinibe como primeira linha de tratamento, mostrou um percentual de RHC de 96% e de RCC de 69%, após 1 ano. O Children's Oncology Group (COG) foi o primeiro a relatar um estudo de fase I com 31 crianças e adolescentes que receberam imatinibe após falha ao Interferon alfa. Houve também resposta nas fases mais avançadas, mas essas respostas não foram prolongadas (3). Um estudo francês, de fase IV, com 44 crianças uma duração mediana de 16 meses (1-67 meses), relatou um percentual de RHC de 86% e 98% aos 3 meses e 6 meses, respectivamente, enquanto 62% dos pacientes apresentaram RCC aos 12 meses de tratamento (5).

Embora o Imatinibe tenha aumentado o tempo de fase crônica da LMC, ainda não existem evidências que este medicamento promova a cura da LMC.

## 8.1. FÁRMACO (1)

O Imatinibe é um derivado da fenilaminopirimidina e um inibidor seletivo da atividade da tirosinoquinase do gene de fusão BCR-ABL (oncoproteína), o produto do cromossoma Philadelphia. O Mesilato de Imatinibe também possui alta atividade de bloqueio da atividade da tirosinoquinase do c-kit (receptor do fator stem-cell - SCF) e do receptor do Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGF). A capacidade do Imatinibe de inibir a atividade da tirosinoquinase do BCR-ABL está relacionada com sua ocupação no local da quinase na proteína, que bloqueia o acesso ao ATP e previne a fosforilação do substrato, inibindo a proliferação celular dependente de BCR-ABL. O Imatinibe causa a apoptose ou parada de crescimento em células hematopoéticas que expressam BCR-ABL e é bem absorvido após a administração oral; níveis séricos máximos são alcançados com 2 a 4 horas após a administração. A vida-média de eliminação do Imatinibe e seu maior metabólito ativo, derivados N-dimetil, é aproximadamente de 18 e 40 horas, respectivamente. Cerca de 95% do Imatinibe são ligados a proteína, principalmente a albumina e glicoproteína alfa-1-ácida. A maior enzima responsável por seu metabolismo é o CYP3A4. Papéis menores no metabolismo são desempenhados pelos CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19. Medicamentos metabolizados por estas mesmas enzimas devem ser evitados ou usados com cautela, objetivando-se evitar indesejáveis interações medicamentosas. A eliminação é predominantemente nas fezes, a maioria como metabólitos.

**8.2 - ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO E DOSES**

Após controle hematológico, com o uso da Hidroxiuréia por via oral na dose de 30-40mg/kg/dia, com ajustes da dose de acordo com a redução da leucemia global para aproximadamente 20.000/mm<sup>3</sup>, indica-se o Mesilato de Imatinibe nas seguintes posologias(3):

- LMC-Fase Crônica - 300mg/m<sup>2</sup>/dia (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 400mg) por via oral, 1 vez ao dia e após a maior refeição do dia.  
- LMC-Fase de Transformação - 400mg/m<sup>2</sup>/dia (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 600mg) via oral, 1 vez ao dia e após a maior refeição do dia.

- LMC-Fase Blástica - 500mg/m<sup>2</sup>/dia (com arredondamento de dose para a centena mais próxima e dose máxima diária de 800mg quando não associado à quimioterapia endovenosa), por via oral, uma vez ao dia e após a maior refeição do dia.

**8.3- RESPOSTA TERAPÊUTICA (6):**

A avaliação da resposta terapêutica ao Mesilato de Imatinibe deve considerar os seguintes critérios e definições:

**RESPOSTA HEMATOLÓGICA COMPLETA (RHC):**

- Leucemia < 10 x 10<sup>9</sup>/L

- Basófilos < 5%

- Nenhum mielócito, pró-mielócito ou mieloblasto na contagem diferencial.

- Contagem de plaquetas < 450 x 10<sup>9</sup>/L

- Baço impalpável

**RESPOSTA CITOGENÉTICA (RC):**

- Completa (RCC): ausência do cromossoma Ph+

- Parcial (RCP): 1% a 35% de metáfases Ph+

- Menor (RCm): 36% a 65% de metáfases Ph+

- Mínima (RCmin): 66% a 95% de metáfases Ph+

- Sem resposta: > 95% de metáfases Ph+

**RESPOSTA MOLECULAR (RMO):**

- Completa (RMOc): transcritos de RNAm do BCR-ABL indetectáveis pelo PCR Real Time ou Nested em duas amostras de sangue consecutivas de adequada qualidade (sensibilidade > 10<sup>4</sup>).

- Major (RMOm): Razão BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% na escala internacional.

**DEFINIÇÕES DE RESPOSTA ÓTIMA AO IMATINIBE:**

- Em 3 meses - Atingir RHC e RCm (Ph+ ≤ 65%).

- Em 6 meses - Atingir pelo menos RCP (Ph+ ≤ 35%).

- Em 12 meses - Atingir RCC.

- Em 18 meses - Atingir RMOm (BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% (escala internacional)).

- Em qualquer momento - Manter ou melhorar a RMOm.

**DEFINIÇÕES DE RESPOSTA SUB-ÓTIMA AO IMATINIBE:**

- Em 3 meses - sem resposta citogenética (Ph+ > 95%).

- Em 6 meses - não atingir RCP (Ph+ > 35%).

- Em 12 meses - RCP (Ph+ 1% a 35%).

- Em 18 meses - menos que RMOm.

- Em qualquer momento - perda da RMOm.

**DEFINIÇÕES DE FALHA AO IMATINIBE:**

- Em 3 meses - Não atingir RHC.

- Em 6 meses - Sem resposta citogenética (Ph+ > 95%).

- Em 12 meses - Não atingir RCP (Ph+ > 35%).

- Em 18 meses - Não atingir RCC.

- Em qualquer momento - perder RHC, perder RCC e aparecimento de alterações cromossômicas complexas/Ph+.

**8.4 - EFEITOS ADVERSOS (3,5,7,8,9,10,11,12,13):**

Comuns (21%-100%): náusea/diarreia, retenção hídrica, edema periférico, edema periorbitário, mielossupressão (neutrófilos/plaquetas), fadiga, rash, câimbras musculares, artralgia. Retardo do crescimento, principalmente em pacientes impúberes.

Ocasionais (5%-20%): febre, tremores e calafrios, síndrome tipo resfriado, dor abdominal, cefaleia, dor no peito, dispepsia/queimadura, flatulência, vômitos, zumbidos, insônia, constipação, sudorese noturna, ganho de peso, disgeusia, anemia, anorexia, mialgia, hemorragia, disfagia, esofagite, odinofagia, mucosite/estomatite, tosse, epistaxe, prurido, ascite, neuropatia (motora ou sensorial) e, mais tardiamente despigmentação (vitiligo) e alopecia. Diminuição da densidade óssea e aumento do volume da trabécula óssea.

Raros (<5%): angioedema, aumento da pressão intracraniana, edema cerebral, desidratação, elevação das transferases/transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina, derrame pleural, edema pulmonar, pneumonite, dispnéia, edema pericárdico, dermatite exfoliativa, hemorragia/sangramento sem trombocitopenia de grau 3 ou 4 - incluindo o SNC, olho, pulmão e trato gastrointestinal, conjuntivite, borramento da visão, olho seco, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, ansiedade, alteração do humor, infecções. De aparecimento mais tardio, a hepatotoxicidade, toxicidade renal, insuficiência renal, rotura esplênica, artrite, osteonecrose, fraqueza muscular (descrita como temporária e nas extremidades inferiores), disfunção do ventrículo esquerdo (secundária a dano nos miócitos), trombose/tromboembolismo.

Todos os eventos adversos relacionados ao uso do Imatinibe devem ser valorizados e registrados, pois podem contribuir para uma subutilização deste medicamento. O emprego do Imatinibe pode ser mantido na vigência de leve efeito adverso, desde que haja acompanhamento regular com o hematologista/oncologista pediátrico, porém a ocorrência de efeito adverso moderado ou grave exige a suspensão do uso, passível de reintrodução na dependência do dano causado e da vontade do responsável pelo paciente.

**8.5- TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO**

Conforme orientação do European LeukemiaNet 2009 (<http://www.leukemia-net.org>), o Mesilato de Imatinibe deve ser mantido enquanto se mantenha o benefício esperado nos casos de pacientes adultos com LMC, até que novos resultados dos protocolos clínicos definam qual população de pacientes poderá suspendê-lo (6). Para os pacientes pediátricos, recomenda-se, atualmente, manter o Imatinibe durante 2 anos de remissão molecular completa mantida. A suspensão após 24 meses exige controle mensal por exame de biologia molecular no sangue periférico. Casos de recaída serão novamente tratados com Imatinibe, já que a sensibilidade a este medicamento é mantida, sugerindo que sua interrupção não leva ao fenômeno de resistência adquirida (14,15).

A suspensão do tratamento deve-se dar-se nas seguintes condições:

- Resposta Sub-ótima e Falha ao Imatinibe.

- Falta de adesão ao tratamento.

- A ocorrência de intolerância (toxicidade de grau 3 e 4, segundo os critérios de Gradação do NCI/EUA) indica a suspensão temporária do medicamento em uso, dando-se o retorno a ele, com menor dose do que a anteriormente utilizada. Se esta dose menor ficar aquém da mínima dose efetiva terapêutica, deve-se suspender definitivamente o medicamento, passando-se para a linha terapêutica seguinte.

- O imatinibe não pode ser utilizado tanto na concepção quanto na gestação por ser teratogênico em ratos.

**9- MONITORAÇÃO**

A monitoração exige hemograma com contagem diferencial, mielograma com citogenética e biologia molecular do sangue periférico para medir os níveis do transcrito BCR-ABL.

Hemograma com contagem diferencial deve ser realizado com 1-2 semanas durante os três primeiros meses até a remissão hematológica completa (RHC) ter sido atingida. Depois, mensalmente.

Mielograma com citogenética no 3º e 6º meses, depois a cada 6 meses até que seja atingida a RCC. Ao atingir esta, deve-se manter a quantificação do BCR-ABL a cada três meses. Em caso de RMOc, realizar mielograma com citogenética anualmente.

**10 - REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

Doentes com menos de 19 anos e diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de hematologia ou de oncologia pediátrica e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar seu monitoramento laboratorial.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira - sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

NOTA 1 - Exceto pelo Mesilato de Imatinibe, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

NOTA 2 - O Mesilato de Imatinibe é comprado pelo Ministério da Saúde e dispensado aos hospitais habilitados em oncologia no SUS pela Assistência Farmacêutica das secretarias estaduais de saúde, não podendo, assim, ser autorizada APAC, quando o seu uso é isolado. Neste caso, o atendimento ambulatorial pode ser ressarcido como consulta especializada.

NOTA 3 - Em caso de Leucemia Mieloide Crônica em fase blástica, o uso do Mesilato de Imatinibe pode ser associado a outros antineoplásicos e, assim, o fornecimento do Imatinibe pode ser concomitante à autorização de APAC para os seguintes procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de tumores de criança e adolescente, inclusive a Leucemia Mieloide Crônica:

03.04.07.001-7 - Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência - 1ª linha

03.04.07.002-5 - Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência - 2ª linha (primeira recidiva)

03.04.07.004-1 - Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência - 3ª linha (segunda recidiva)

03.04.07.003-3 - Quimioterapia de Câncer na Infância e Adolescência - 4ª linha (terceira recidiva)

**11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER**

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento Mesilato de Imatinibe preconizado nestas Diretrizes.

**12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1- Hoffman R, Hematology - Basic Principles and Practice. Philadelphia. Elsevier Churchill Livingstone, 2005. pp: 1247-1253. (Fourth Edition)

2- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portarias SAS 431/2001, 347/2008 e 649/2008 - Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. Brasília. Ministério da Saúde, 2001 e 2008.

3- Suttrop M and Millot F. Treatment of Pediatric Chronic Myeloid Leukemia in the Year 2010: Use of Tyrosine Kinase Inhibitors and Stem-Cell Transplantation - Hematology 2010 American Society of Hematology Education Program Book 30<sup>th</sup> - Orlando, Florida December 4-7, 2010:368-376.

4- Swerdlow SH; Campo E; Harris NL; Jaffe ES; Pileri SA; Stein H; Thiele J, Vardiman JW - WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon. International Agency for Research on Cancer. 2008. (4th Edition)

5- Millot F; Baruchel A et al. Imatinib is efficient but has a negative impact on growth in children with previously untreated chronic myelogenous leukaemia (CML) in early chronic phase (CP): results of the French national phase IV trial [Abstract]. Blood, 2009; 110:863

6- Bacarani M; Cortes J et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet - J Clin Oncol 27:6041-6051, 2009.

7- Millot F; Baruchel A et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French National Phase IV Trial - J Clin Oncol July 10, 2011;2827-2832.

8- Mariani S et al. Low bone density and decreased inhibin-B/FSH ratio in a boy treated with imatinib during puberty - The Lancet 2008; 372:111-113.

9- Fitter S et al. Long-term imatinib therapy promotes bone formation in CML patients - Blood 2008;111:2538-2547.

10- Champagne MA, Fu CH, Chang M et al. Higher dose imatinib for children with de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia: A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer, 2011; 57(1):56-62 e DOI 10.1002/pbc.23031 (published online).

11- Shima H; Tokuyama M et al. Distinct Impact of Imatinib on Growth at Prepubertal and Pubertal Ages of Children with Chronic Myeloid Leukemia - J Pediatr, 2011 May 16 [Epub ahead of print].

12- Menon-Andersen D et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate and its metabolite in children and young adults. - Cancer Chemother Pharmacol DOI 10.1007/s00280-008-0730.

13- Bernstein ML. Target Therapy in Pediatric and Adolescent Oncology - Cancer. May 15, 2011. page 2268-2274.

14- Mahon FX, Réa D et al. Discontinuation of Imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years; the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial -The Lancet Oncology, 2010; 11: 1029-1035.

15- Ross DDM, Grigg A et al. The majority of Chronic Myeloid Leukemia patients who cease Imatinib after achieving a sustained complete molecular response (CMR) remain in CMR, and any relapses occur early - Blood 2008; 112 (suppl 1): 402-03.

**TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE****Mesilato de Imatinibe**

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente ou de seu responsável legal), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de mesilato de imatinibe, indicado para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica, que apresenta o cromossoma Philadelphia.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a tomar/fornecer ao meu(minha) filho(a) pode contribuir para trazer as seguintes melhoras:

- recuperação das contagens celulares,
- destruição das células malignas e
- diminuição do tamanho do fígado, do baço e outros locais, decorrentes da destruição dessas células.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- risco de uso no imatinibe na gravidez; portanto, caso o(a) doente engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- interação do imatinibe com outros medicamentos, por exemplo anticonvulsivantes, antidepressivos, alguns antitérmicos, remédios contra fungos e outros, o que exige a leitura detalhada das recomendações descritas pelo fabricante;





- efeitos adversos mais comumente relatados: diminuição da produção dos glóbulos brancos do sangue, glóbulos vermelhos e plaquetas, problemas no fígado e ossos, dores articulares e musculares, náusea, vômitos, alteração do metabolismo ósseo, certa diminuição da velocidade do crescimento, problemas respiratórios e cardíacos;

- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao remédio; e

- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem;

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim/meu(minha) filho(a), comprometendo-me a devolvê-lo ao hospital, para que este o devolva à Assistência Farmacêutica da secretaria estadual de saúde, caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que eu/meu(minha) filho(a) continuarei/continuará a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as secretárias de saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento ou do(a) meu(minha) filho(a), desde que assegurado o anonimato.

( ) Sim ( ) Não

Local: Data:
Nome do paciente:
Cartão Nacional de Saúde:
Nome do responsável legal:
Documento de identificação do responsável legal:
Assinatura do responsável legal ou do paciente
Médico responsável: CRM: UF:
Assinatura e carimbo do médico
Data:

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento do Mesilato de Imatinibe e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

#### PORTARIA Nº 115, DE 10 DE FEVEREIRO DE 2012

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 2, de 25 de novembro de 2011;

Considerando o Registro de Deliberação nº 20/2011 da Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, as DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS - TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CROMOSSOMA PHILADELPHIA POSITIVO DE CRIANÇA E ADOLESCENTE COM MESILATO DE IMATINIBE.

§ 1º - As Diretrizes, objeto deste Artigo, que contém o conceito geral de leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º - É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo.

§ 3º - Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

#### DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CROMOSSOMA PHILADELPHIA POSITIVO DE CRIANÇA E ADOLESCENTE COM MESILATO DE IMATINIBE

##### 1- METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise de eficácia do tratamento específico com o Mesilato de Imatinibe (inibidor da tirosinoquinase) para os doentes de leucemia linfoblástica aguda com translocação t(9;22), também conhecida como cromossoma Philadelphia (Ph), foram realizadas buscas nas bases descritas a seguir. O período considerado inclui desde o ano de 1998 até fevereiro de 2011.

Na base Medline/Pubmed: "Imatinibe, Tyrosine kinase inhibitor" [Substance Name] AND "Acute Lymphoblastic Leukemia Philadelphia chromosome positive" [Mesh] limitadas a "children, meta-analysis, randomized controlled trial, review, journal article".

Na base Scielo: "Imatinibe, Inibidor da Tirosinoquinase" e "Leucemia Linfóide Aguda com cromossoma Philadelphia positivo, em crianças", limitadas a artigos originais.

##### 2- INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é o câncer mais freqüente na faixa etária pediátrica. Cerca de 2% a 3% de todas as crianças e adolescentes com LLA apresentam a translocação t(9;22), também conhecida como cromossoma Philadelphia (Ph+). Altas taxas de falha indutória são relacionadas com esta mutação, configurando-se como fator de risco para o insucesso terapêutico (1,2,3). Em vários estudos internacionais com doentes de LLA e maus respondedores à terapia de indução, a translocação Ph+ estava presente em cerca de 20% dos casos (1,2,3). Possivelmente, os pacientes com leucemia linfoblástica aguda Ph+ necessitam de quimioterapia mais intensiva. Em muitos protocolos de pacientes adultos com LLA Ph+, uma estratégia utilizada tem sido a combinação do Mesilato de Imatinibe à terapia de indução, levando a taxas de remissão completa sem precedentes, acima de 90% (4-7). Em recente estudo do Children's Oncology Group (COG) envolvendo crianças e adolescentes com LLA Ph+ (COG AALL0031), foram alcançadas elevadas taxas de Sobrevida Livre de Eventos (SLE) em 1 ano da ordem de 95,8% ± 4,3% para aqueles pacientes tratados exclusivamente com quimioterapia acrescida do uso prolongado de Imatinibe, comparativamente a 96,7% ± 3,5% para aqueles que foram intensivamente tratados com quimioterapia mais Imatinibe e que adicionalmente, receberam o transplante de medula óssea (8). Estudos anteriores do COG para este grupo de pacientes tratados com quimioterapia intensiva sem Imatinibe registraram taxas de SLE em 1 ano de 65,7 ± 6,4% (p=0,006) e em 3 anos, de 35% ± 4%, comparativamente a taxas de SLE em 3 anos de 80% ± 11% com o uso do Imatinibe associado à quimioterapia intensiva (p < 0,0001) (8). A SLE em 3 anos no estudo COG AALL0031, com o uso contínuo do Imatinibe à quimioterapia intensiva foi de 88% ± 11%, comparativamente a 57% ± 22% para os pacientes com transplante de medula óssea de doador aparentado. Não houve toxicidade significativa associada à adição do Imatinibe na dose de 340mg/m2/dia (8). O uso contínuo do Imatinibe por 280 dias antes da terapia de manutenção, proporcionou neste estudo americano, os melhores resultados (8). Todos os pacientes incluídos neste estudo tomaram o Imatinibe durante toda a terapia de manutenção.

Pesquisadores do Grupo BFM relataram os resultados do tratamento em pacientes pediátricos com LLA Ph+ e demonstraram que aqueles pacientes que responderam adequadamente à pré-fase com prednisona, sobreviveram sem transplante. A SLE em 4 anos num tempo de análise ajustado ao transplante foi de 33% ± 9%9. A análise da probabilidade de sobrevida em 4 anos revelou que o transplante alogeneico de doador compatível trouxe o melhor benefício aos pacientes LLA Ph+, com sobrevida de 85% ± 10%, sendo para os doentes tratados somente com quimioterapia de 46% ± 8%. Os pacientes transplantados com medula de doador não relacionado ou de doador relacionado parcialmente compatível tiveram uma sobrevida em 4 anos de somente 19% ± 15%10. Estes resultados estão de acordo com as publicações de meta-análise do Intergroup LLA Ph+2.

Grandes grupos internacionais pediátricos de estudo da LLA em crianças decidiram em 2001 introduzir o Mesilato de Imatinibe acrescido a um esquema comum de pós-indução, baseado nos elementos dos estudos atuais BFM e AIEOP (10). O consenso europeu decidiu que os pacientes bons respondedores à prednisona no dia 8 ou medula M1/M2 no dia 15, ou medula M1 no dia 21, e remissão completa após indução seriam randomizados para receber ou não o Imatinibe em adição à terapia pós-indução. O Imatinibe, na dose de 300mg/m2, inicia-se no Dia 8, sendo preconizado durante todo o tratamento da leucemia, sem interrupção. Em contraste, todos os pacientes maus respondedores receberiam o Imatinibe. Este estudo teve definida a recente interrupção do sorteio para o braço sem Imatinibe, em virtude do maior número de eventos desfavoráveis. A Sobrevida Livre de Doença (SLD - sobrevida sem evidência da leucemia) em 3 anos no grupo que recebeu o Imatinibe foi de 75,2% ± 7,0%, comparativamente a 56,4% ± 9,1% no grupo sem este medicamento (11).

Resultados semelhantes foram registrados nos diferentes grupos internacionais de tratamento da leucemia pediátrica LLA Ph+, no período de 1995 a 2005, sem o uso do inibidor da tirosinoquinase, nos quais as taxas da SLE em 7 anos foram de 34,2% ± 3,7% para os pacientes com quimioterapia e de 43,5% ± 2,9% para os que adicionalmente foram transplantados de medula óssea (12). Na era do Imatinibe, o tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo (Ph+) em pediatria continua a evoluir, sendo consenso, entre 32 centros pediátricos dos Estados Unidos e Canadá, a recomendação do uso do inibidor da tirosinoquinase nesta doença (13). A utilização do Imatinibe, embora recomendada por seis meses após o transplante de medula óssea, não mostrou benefício até o momento (14).

Potenciais implicações clínicas de várias anormalidades citogenéticas secundárias encontradas em 61% dos pacientes com LLA Ph+ podem ter impacto prognóstico (10). As mais freqüentes alterações não randômicas encontradas foram as deleções do cromossoma 7 (em particular 7p) e 9p, como também, um cromossoma Ph+ adicional e hiperdiploidia. Os pacientes com perdas do cromossoma 7, 7p ou 9p tiveram pior SLE comparativamente àqueles com outras anormalidades, como ganhos de um cromossoma Ph+, hiperdiploidia com mais de 50 cromossomas ou nenhuma aberração secundária (p = 0,003).

#### 3- CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- C91.0 Leucemia Linfoblástica Aguda

#### 4- DIAGNÓSTICO

Classificação da Organização Mundial da Saúde da Leucemia Linfoblástica Aguda

Para todos os pacientes com leucemia linfoblástica aguda é indispensável a realização dos exames citomorfológicos, das citocímicas e imunofenotipagem. O exame citológico do aspirado de medula óssea com microscopia de luz, usando técnicas padronizadas de coloração, é da mais alta importância. A adição da citometria de fluxo melhorará a acurácia diagnóstica, especialmente dos subtipos menos comuns de LLA e LMA (por exemplo LMA M0) e distinção da LLA B ou T-derivada (15).

Revisão da Organização Mundial da Saúde (OMS), publicada em 2008 (16), definiu duas alterações no diagnóstico e classificação dos neoplasmas de células precursoras B e T: 1. A nomenclatura mudou de "leucemia linfoblástica B/linfoma" e "leucemia linfoblástica de precursor T/linfoma" para "Leucemia linfoblástica B/linfoma" e "Leucemia linfoblástica T/linfoma"; 2. A Leucemia linfoblástica B/linfoma foi subdividida em sete entidades distintas, definidas principalmente por anormalidades cromossômicas recorrentes e específicas; casos de LLA-B com falta destas anormalidades serão considerados como "não especificadas". A seguir, descrevem-se os critérios diagnósticos para a Leucemia linfoblástica B/linfoma, Leucemia linfoblástica T/linfoma e leucemias agudas de linhagem ambígua (16). A LLA-B não deverá ser usada para a Leucemia/linfoma de Burkitt, por ser este uma neoplasia maligna de células maduras.

Como raramente a LLA se apresenta com baixa contagem dos blastos, o diagnóstico de LLA deverá ser rejeitado caso haja menos de 20% de blastos na medula óssea, até que haja evidência definitiva que confirme o diagnóstico. Entretanto, no caso incomum de que o paciente se apresente com menos de 20% de linfoblastos na medula óssea e sem nenhuma evidência de massa extramedular, mas demonstra uma das conhecidas anormalidades citogenéticas recorrentes associadas com LLA (ver abaixo), ele poderá ser considerado como tendo leucemia linfoblástica. Entretanto, o achado de menos de 20% de linfoblastos inequívocos na medula óssea deve prontamente indicar a pesquisa do linfoma linfoblástico em localização extramedular (16). No caso da leucemia linfoblástica B/linfoma numerosos relatos demonstraram que anormalidades genéticas estão associadas com achados clínicos, de imunofenotipagem ou prognóstico único, de forma que eles podem ser considerados como entidades distintas. De acordo com a OMS são elas:

#### LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA B/LINFOMA COM ANORMALIDADES GENÉTICAS RECORRENTES

- Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(9;22) (q34;q11.2); BCR-ABL-1;

- Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(v;11q23); rearranjo MLL;

- Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(12;21) (p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX 1);

- Leucemia linfoblástica B/linfoma com hiperdiploidia;

- Leucemia linfoblástica B/linfoma com hipodiploidia;

- Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(5;14) (q31;q32); IL3-IGH;

- Leucemia linfoblástica B/linfoma com t(1;19) (q23;p13.3); TCF3-PBX1;

- Leucemia linfoblástica B/linfoma, sem outras especificações.

#### LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA T/LINFOMA

Com relação a leucemia linfoblástica T/linfoma, 50% a 70% dos pacientes apresentam cariótipos normais. As anormalidades recorrentes mais comuns são as translocações que envolvem o locus do receptor de células T alfa ou delta no ponto 14q11.2, o locus beta no 7q35 ou o locus gama no 7p14-15 e que envolve uma lista crescente de genes parceiros. Embora de significado patogênico, estas anormalidades não estão claramente associadas com achados biológicos únicos como visto com algumas anormalidades genéticas associadas à leucemia linfoblástica B/linfoma, e assim as neoplasias de célula T-precursora não são subdivididas de acordo com seus defeitos genéticos (16).

#### Leucemias agudas de linhagem ambígua

Mudanças recentemente publicadas pela OMS (16) no diagnóstico e classificação da leucemia de linhagem ambígua foram as seguintes: 1. A leucemia anteriormente designada como "leucemia aguda bilineal" e "leucemia aguda bifenotípica" serão agora coletivamente consideradas como "leucemia aguda de fenótipo misto" (MPAL - Mixed Phenotype Acute Leukemia); 2. Os critérios que definem os componentes mielóide, T-linfoide e B-linfoide das leucemias agudas de fenótipo misto foram significativamente alterados (veja abaixo); 3. Casos de leucemias agudas com positividade BCR-ABL1 ou MLL podem preencher o critério para MPAL; no caso da doença BCR-ABL1 positivo, deve-se excluir Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em crise blástica; leucemia de blastos das células natural killer/linfoma não é facilmente definida e é considerada como entidade provisional nesta categoria; a maioria dos casos previamente designados como tal, são agora reconhecidos como neoplasmas de blastos plasmocitoides de células dendríticas. As MPAL se classificam em :

- Leucemia aguda indiferenciada

- Leucemia aguda de fenótipo misto com t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1

- Leucemia aguda de fenótipo misto com t(v;11q23); rearranjo MLL

- Leucemia aguda de fenótipo misto, B-mielóide, sem outras especificações