



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Fabrício Simão da Cunha Araújo

PROCESSO Nº.: 02952785620188130105

SECRETARIA: 1º UJ - 2º JD

COMARCA: Governador Valadares

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: M. A. T.

IDADE: 60 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Procedimento/Exame Complementar BCR-ABL
PHILADELPHIA P210 - PCR QUANTITATIVO

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 92.1

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Exame/Tratamento

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM: 38.281

NOTA TÉCNICA: 2017.000786

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Autora acometida de leucemia mielóide desde 24.06.2016. Solicita realizar exame BCR-ABL PHILADELPHIA P210 - PCR QUANTITATIVO. O exame em questão é apto para diagnosticar/avaliar o quadro clínico da paciente? Há algum outro exame similar ofertado pelo SUS?

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme documentos médicos datados de 31/07/2018, trata-se de MAT, 60 anos, **com diagnóstico de Leucemia Mielóide Crônica desde 14/04/2016**. Iniciou **tratamento com mesilato de Imatinibe em agosto de 2016 evoluindo com controle**. Em **acompanhamento oncológico, com resposta hematológica completa**. Apresenta **solicitação do exame BCR-ABL PHILADELPHIA P210 - PCR quantitativo**. Sem mais informações.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

Leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa com incidência de 1 a 2 casos/100.000 pessoas/ano, responsável por 15-20% das leucemias em adultos. A doença **origina-se a partir de uma única pluripotente célula mãe hematopoiética que adquire cromossomo Philadelphia (Ph), tornando-se anormal e sendo capaz de produzir a proliferação clonal de células progenitoras mielóide malignas e número excessivo de células mielóides em todos os estágios de maturação. O cromossomo Ph é o encurtamento do cromossomo 22, resultante da translocação entre os braços longos dos cromossomos t(9;22)(q34;q11), que tem como consequência a fusão da proteína BCR-ABL. Essa proteína BCR-ABL anômala protege as células hematopoiéticas da morte celular programada (apoptose), reduz a sua adesão à medula e aumenta a atividade citoplasmática da tirosinoquinase. A proteção à apoptose leva ao aumento da sobrevivência celular e a diminuição da adesão ao escape das células leucêmicas da influência regulatória das células estromais, através do contato entre as células estromais e células mãe. Pouco se sabe sobre sua etiologia, sendo a única relação causal conhecida, a exposição a radiação ionizante (histórico de radioterapia, sobreviventes de bombas nucleares) que aumenta a chance de ocorrência.**

A LMC **caracteriza-se por três fases distintas: fase crônica, fase de transformação ou acelerada, e crise blástica. Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da LMC do Sistema Único de Saúde (SUS) a fase de transformação, não tem definição clara, dura 4 a 6 meses, sendo observado o agravamento da doença e o aumento das células progenitoras em relação às células diferenciadas.** Tem por característica a presença de uma das seguintes condições: neutrofilia, esplenomegalia, trombocitose, trombocitopenia persistentes ou em elevação, sendo a esplenomegalia e trombocitose observada mesmo na vigência de tratamento; evolução citogenética clonal em comparação ao cariótipo inicial, com aparecimento de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

novas anomalias cromossomiais (além da translocação cromossômica 9;22); basofilia > a 20% no sangue periférico ou contagem de blastos entre 10% e 19% no sangue periférico ou na medula óssea. A fase conhecida como **crise blástica dura poucos meses e se caracteriza por rápida expansão das células blásticas mielóides ou linfóides-diferenciadas**. Nessa fase há presença de 30% ou mais de blastos no sangue periférico ou medula óssea ou pela presença de doença blástica extra-medular podendo haver transformação tumoral. **É usualmente fatal e pacientes que evoluem para essa fase tem mediana de sobrevida de 3 a 12 meses. A fase crônica dura vários anos e é caracterizado por um aumento de precursores mielóides e células maduras na medula óssea, sangue periférico e células extra-medulares. Aproximadamente 85% dos pacientes com LMC são diagnosticados na fase crônica e até 40% destes são assintomáticos. A partir do diagnóstico a mediana de idade é entre 45 e 55 anos. Os achados clínicos incluem fadiga, fraqueza, perda do apetite, febre, perda de peso, sudorese noturna, aumento do baço e/ou fígado, infecções freqüentes, sangramento, púrpuras. As alterações laboratoriais mais comuns são diminuição ou aumento na contagem de plaquetas, aumento na contagem de leucócitos.**

O diagnóstico de LMC pode ser realizado com hemograma completo, aspiração e biópsia da medula óssea e pesquisa do cromossomo Ph. O diagnóstico genético requer a demonstração da presença de pelo menos um dos seguintes achados: cromossoma Ph em exame citogenético; translocação **t(9;22)(q34;q11)** em leucócitos do sangue periférico ou da medula óssea – convencional ou por método molecular de hibridização *in situ* (ISH) - ou produto do rearranjo BCR-ABL no sangue periférico, por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). A análise citogenética padrão é considerada padrão ouro, podendo revelar cromossomo Ph + em 90% dos pacientes. No entanto, nem sempre há associação entre achados



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

da citogenética e expressão molecular do gene fusionado BCR-ABL1. As técnicas de ISH e RT-PCR (quali e quantitativo), apresentam boa acurácia com resultados de sensibilidade e especificidade superior a 80%. Esses testes inseridos dentro dos procedimentos de diagnóstico/monitoramento de leucemias, definidos por diretrizes clínicas pouco específicas e amplas pelas agências internacionais em ATS NICE e CADTH. Já estão bem padronizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela LeukemiaNet para o diagnóstico e monitoramento da LMC. No SUS os testes atualmente disponíveis no SUS são os de citogenética padrão, já que as empresas fabricantes dos inibidores de tirosinoquinase, que forneciam os testes de RT-PCR e ISH aos pacientes com LMC e LLA Ph+, não o fazem mais. Visando manter a integralidade assistencial a esses pacientes a Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS (CONITEC), em sua 78ª reunião ordinária, realizada no dia 05 e 06 de junho de 2019, recomendou a a incorporação dos testes diagnósticos ISH e RT-PCR (qualitativo e quantitativo), para o diagnóstico e o monitoramento das leucemias Ph+ (LMC e LLA Ph+) em adultos e em crianças/adolescentes. A matéria foi disponibilizada para consulta pública.

O tratamento da LMC foi evoluindo ao longo dos séculos tendo passado pelo arsênico, radioterapia, agentes alquilante e interferon alfa, até que, a partir de 1986, o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL) foi introduzido e reconhecido como o seu tratamento com possibilidade de cura. Atualmente as estratégias do tratamento da LMC incluem quimioterapia oral (busulfan e hidroxuréia), alfa-interferona isolada ou em combinação com citarabina, inibidores de tirosinoquinase (imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe) e TCTH-AL. **O tratamento medicamentoso da LMC deve ser feito observando-se a fase da doença, finalidade do tratamento e critérios objetivos de segurança e eficácia. O TCTH, a despeito de ser a única terapêutica com**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

possibilidade de cura, **devido** a sua morbimortalidade, **alta toxicidade no idoso** e limitação da disponibilidade de doadores **tem sua indicação reservada a falha ao tratamento medicamentoso nas fases crônica ou de transformação**, ou na reversão da fase blástica para uma das outras fases.

A **LMC em sua fase crônica**, marcada pela hiperplasia medular e manutenção da capacidade de maturação das células mieloides, **pode ser temporariamente controlada pelo uso de quimioterapia com bussulfano, hidroxiureia ou alfa-interferona**, mas sem alterar sua evolução natural. Sendo uma das poucas **neoplasias malignas desencadeadas por um oncogene único (BCR-ABL)**, a introdução na última década dos medicamentos inibidores de tirosinoquinases (**ITQ**), como os mesilato de imatinibe, dasatinibe e nilotinibe, **permitiu melhor resultado terapêutico, com retardo duradouro na progressão da doença**. |Dentre eles o mesilato de imatinibe é o **medicamento de eleição para o tratamento da LMC**, já que produz respostas citogenética e molecular mais expressivas e é mais bem tolerado do que a alfa-interferona. Os outros medicamentos ITQ, como o dasatinibe e o nilotinibe, são alternativas atuais à falha terapêutica ou intolerância ao imatinibe. Tais medicamentos apresentam indicações e perfis próprios de toxicidade e que pode ser superada pela redução de dose com preservação da eficácia do tratamento.

Conclusão: o caso em tela trata-se de **paciente de 60 anos com LMC**, desde 2016, quando foi **tratada com Imatinibe evoluindo com resposta hematológica completa**. Em **acompanhamento oncológico e solicitação do exame BCR-ABL PHILADELPHIA P210 - PCR quantitativo**. **Sem outras informações**.

LMC é uma doença mieloproliferativa caracterizada por 3 fases. Seu **diagnóstico pode ser realizado com hemograma completo, aspiração e biopsia da medula óssea e pesquisa do cromossomo Ph**. O diagnóstico genético requer a demonstração da **presença, de pelo menos, um dos**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

seguintes achados: cromossoma Ph em exame citogenético; translocação t(9;22)(q34;q11) em leucócitos do sangue periférico ou da medula óssea por ISH, ou produto do rearranjo BCR-ABL no sangue periférico, por RT-PCR. Os testes atualmente disponíveis no SUS são os de citogenética padrão considerada padrão ouro, podendo revelar cromossomo Ph + em 90% dos pacientes. O ISH e RT-PCR (quali e quantitativo), outrora disponíveis no SUS, apresentam boa acurácia com resultados de sensibilidade e especificidade superior a 80%. São padronizados pela OMS e LeukemiaNet para o diagnóstico e monitoramento da LMC. Como deixaram uma lacuna no SUS para a integralidade do cuidado a esses pacientes, em junho de 2019 a Conitec em sua reunião ordinária, recomendou a incorporação dos testes diagnósticos ISH e RT-PCR (qualitativo e quantitativo), para o diagnóstico e o monitoramento das leucemias Ph+ (LMC e LLA Ph+) em adultos e em crianças/adolescentes. A matéria foi disponibilizada para consulta pública.

V – REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.219, de 4 de Novembro de 2013 retificada. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. **DOU**. 2015; 4(seção1) 45-6. Brasília, 07/01/ 2015. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Fichas Tecnicas/PCDT_LeucemiaMieloideCr%C3%B4nicaAdulto_Retificada.pdf](http://conitec.gov.br/images/Fichas_Tecnicas/PCDT_LeucemiaMieloideCr%C3%B4nicaAdulto_Retificada.pdf).
2. Papadaxis MA & Mcphee SJ. **Currents Medical Diagnosis & Treatment** 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.
3. Funke VM, Setubal DC, Ruiz J, Azambuja AP, Lima DH, Kojo TK, Pasquini R. O tratamento da Leucemia Mielóide Crônica com mesilato de imatinibe. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2008; 30(Supl.1):27-31. Disponível em: http://www.Scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000700008.
4. Dobinni JA, Gadelhaz MIP. Mesilato de Imatinibe para Tratamento da



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

Leucemia Mielóide Crônica. **Revista Brasileira de Cancerologia**. 2002; 48(3): 429-38. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n48/v03/pdf/revisao4.pdf>.

5- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos CONITEC. Relatório de Recomendação Junho de 2019. Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e Hibridização in situ (ISH) para o diagnóstico e monitoramento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+)). Brasília, 2019. 47p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/RELATORIO_RTPCR_ISH_RtqPCR_Leucemias_Ph_positivo_CP_38_2019.pdf.

V – DATA:

13/08/2019 NATJUS – TJMG