

## INTRODUÇÃO

Esta revisão de literatura visa mostrar os tipos de tratamentos para leucemia mielóide crônica (LMC), entender as novas drogas e seus resultados.

A leucemia é uma doença na qual há a multiplicação e a disseminação incontroladas de formas anormais das próprias células corporais. Um desses tipos de leucemia é a LMC, uma doença adquirida, não hereditária, que envolve o DNA na medula óssea, nela há uma anormalidade genética nas células doentes, essas células têm uma maior sobrevivência, devido a mudança no DNA, do que os glóbulos brancos normais, acumulando no sangue. Os cientistas ainda não sabem o que produz esta alteração no DNA desses pacientes, uma vez que não está presente no nascimento. A LMC eleva a frequência com o aumento da idade, sendo que acomete 1 em 1 milhão de crianças até 10 anos de idade, 1 em 100 mil pessoas aos 50 anos e 1 em 10 mil acima de 80 anos. A evolução em crianças e adultos da doença é idêntica, portanto o resultado de um transplante de medula óssea (TMO) é mais favorável em pacientes jovens.

A LMC foi descoberta na Universidade da Pensilvânia, por isso ficou conhecida como cromossomo Philadelphia (Ph). Seu tratamento sempre foi restrito, pois antigamente eram realizados com a radioterapia e posteriormente transplante de medula óssea (TMO). Nesta última década houve uma descoberta muito importante em relação a medicamentos que impedem a evolução da doença, sendo que quanto mais cedo for o diagnóstico e o tratamento da doença, melhores serão os resultados e uma maior sobrevivência dos pacientes.

## DISCUSSÃO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC), caracteriza-se por uma proliferação de células mielóides na medula óssea. Foi a primeira neoplasia descrita relacionada consistentemente com uma anormalidade genética adquirida e que atualmente vem sendo muito bem estudada no seu aspecto molecular. Estudos indicaram que um dos cromossomos em células cancerígenas em pacientes com LMC era mais curto que o mesmo cromossomo em células normais.

O defeito genético da Leucemia Mielóide Crônica é a geração de uma translocação entre o cromossomo 9 e 22 conhecida por t 9:22 (conforme figura 1). Esta translocação provoca o aparecimento de dois novos genes, BCR-ABL no cromossomo 22 q- ou cromossomo Filadélfia (Ph) e o recíproco BCR-ABL no cromossomo 9q+. A translocação é o intercâmbio anormal de partes dos cromossomos. Os segmentos rompidos dos cromossomos das células sanguíneas de pacientes com LMC se intercambiam e a porção destacada do cromossomo 9 se prende ao cromossomo 22, e a porção destacada do 22 se prende à extremidade do 9. Essa translocação só acontece nas células sanguíneas derivadas dessa célula doente, sendo que os cromossomos das células nos outros tecidos são normais.

Na LMC a proteína produzida pelo gene translocado, ou seja, o gene BCR-ABL, é uma enzima anormal denominada tirosina quinase. Quando o gene ABL se junta com o gene BCR, o resultado é uma proteína mais alongada que o gene ABL normal. Essa proteína funciona de maneira anormal e leva a uma regulação não funcional do crescimento e da sobrevivência celular. Evidências consideram essa proteína anormal, a causa da conversão leucêmica da célula tronco hematopoiética. Essa proteína mutante é alvo de tratamentos medicamentosos específicos que visam bloquear seus efeitos.

A incidência da LMC é de um caso por 100 mil habitante adultos por ano. Corresponde a 15% das leucemias em adultos. A faixa etária preferencial se situa entre 45 a 55 anos de idade, porém, pode ocorrer mais raramente em idosos, crianças e adolescentes.

Classicamente manifesta-se em três fases consecutivas. A fase crônica na qual o paciente se mantém clínica e laboratorialmente estável por três a cinco anos; a fase acelerada, caracterizada por piora clínica e laboratorial, nessa etapa há

um aumento da esplenomegalia e da leucometria sem resposta à terapia usada na fase anterior. Finalmente, a chamada crise blástica, nessa fase o número de células blásticas aumenta no sangue periférico e na medula óssea, sendo a média de vida nesta etapa de 4 meses, geralmente é fatal e não responde ao tratamento.

Muitos pacientes são diagnosticados por acaso em exame clínico ou de sangue de rotina, uma vez que os sinais e sintomas na LMC nem sempre são claros. Alguns sintomas que costumam aparecer são, febre, anemia (devido a baixa quantidade de glóbulos vermelhos e plaquetas saudáveis), prejuízo na cicatrização, cansaço, fadiga, fraqueza, infecções frequentes, sangramentos com facilidade, hematomas na pele, suores noturnos, dor nos ossos e articulações, perda de peso e desconforto do lado esquerdo do abdômen, devido ao aumento do baço.

O diagnóstico é realizado através do histórico do paciente, exames físicos e exames de sangue. Portanto, esses exames não revelam qual tipo de doença a pessoa é portadora, o paciente deve consultar um especialista para realização de exames específicos.

Historicamente, até os anos 50 a principal arma terapêutica para a LMC foi a radioterapia. Em 1953, Galton introduziu com sucesso o Busulfan oral e em 1972 a Hidroxiuréia passou a ser a principal droga utilizada no manejo da LMC, produzindo controle hematológico com poucos efeitos colaterais. No entanto, estas medidas terapêuticas, apesar de produzirem controle clínico e hematológico dos pacientes, não alteram a história natural da doença representada pela evolução para as fases acelerada e blástica e conseqüente óbito. O Interferon alfa isolado ou associado à quimioterapia era a droga de escolha utilizada por produzir remissões citogenéticas em no máximo 25% dos pacientes.

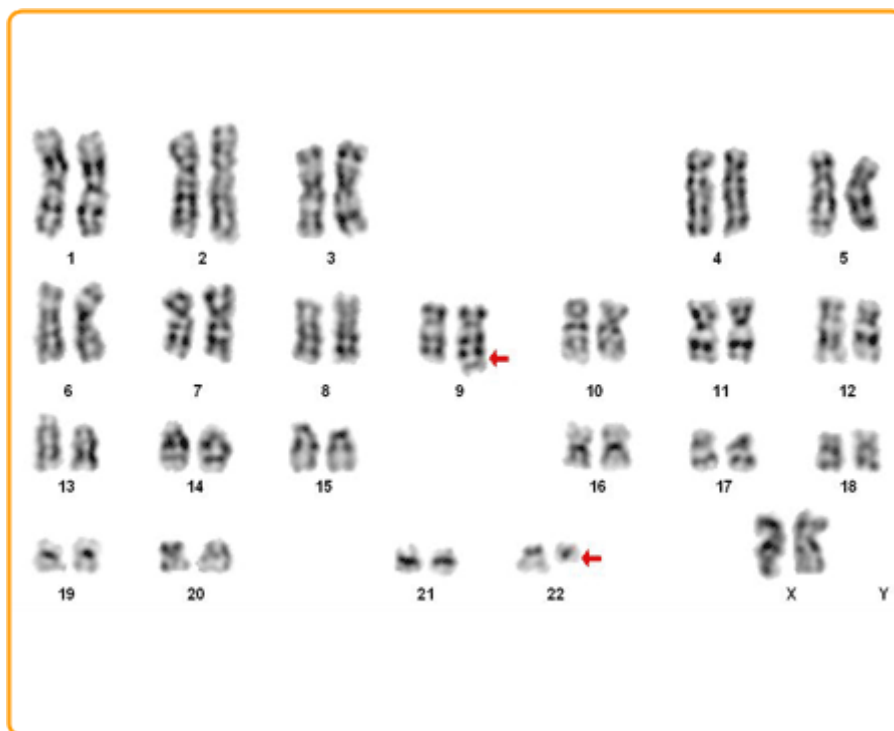
Os primeiros resultados favoráveis com o transplante de medula óssea foram obtidos nos anos 70. A literatura indica que a expectativa de vida desses pacientes varia entre três a sete anos variando a taxa de sobrevivência entre 60 e 80%. Pacientes jovens com doador HLA idêntico, com transplante realizado no primeiro ano do diagnóstico têm a maior chance de cura. Sabe-se também que, dependendo da fase da doença em que o paciente se encontra, os resultados são piores. Pacientes em fase crônica tem melhores resultados

que aqueles em fase acelerada e em crise blástica. A utilização de doadores não relacionados obtidos de cadastros nacionais e internacionais ampliou significativamente o acesso de pacientes a esta modalidade de tratamento.

O grande impedimento dos transplantes de medula óssea são suas complicações e alta taxa de mortalidade (20%) relacionada ao procedimento. As principais complicações são além da toxicidade não hematológica do condicionamento quimio e radioterápico, a doença do enxerto contra o hospedeiro, as infecções e a doença veno-oclusiva hepática.

A partir do ano 2000 a droga Imatinibe, e posteriormente outras que promove remissão não somente clínica, mas também o desaparecimento da anormalidade do cromossomo está relacionado não só a mudanças da história natural, como a remissões citogenéticas completas e duráveis.

Figura 1



## TRATAMENTO

Até os anos 50 o principal tratamento para LMC era a radioterapia. Em 1953, Galton introduziu com sucesso o Busulfan oral e em 1972 Hidroxiuréia passou a ser a principal droga utilizada, produzindo controle hematológico com poucos

efeitos colaterais. Portanto esta medida terapêutica apesar de produzirem controle clínico e hematológicos dos pacientes não alteram a história natural da doença representada pela evolução para as fases acelerada e blástica e conseqüente óbito. O interferon alfa isolado ou associado a quimioterapia era a droga de escolha utilizada por produzir remissões citogenéticas em no máximo 25 % dos pacientes.

Antigamente, cerca de 40 anos atrás, os tratamentos para LMC apresentavam resultados poucos satisfatórios. Hoje a realidade é outra, com o avanço tecnológico primeiro veio o transplante de medula óssea e agora novos medicamentos foram desenvolvidos, trazendo melhora na qualidade de vida do paciente e até a cura da doença.

O tratamento da LMC tem como objetivo a eliminação das células que contém cromossomo Ph+ e uma remissão completa. Geralmente seu tratamento é realizado com uma medicação única.

O tratamento faz com que as contagens de células sanguíneas retornem ao normal, mantendo nesse nível, ou próximo a ele, por períodos prolongados. O baço volta ao tamanho normal, infecções e sangramentos anormais são poucos comuns. O paciente volta a sua rotina de vida normal, portanto à necessidade de controle de contagem de células sanguíneas, análise citogenéticas do sangue e/ou medula.

A primeira medicação utilizada no tratamento da LMC foi o interferon alfa, é uma droga pouco utilizada, pois apresenta vários efeitos colaterais. Em 2000 foi aprovado o uso do mesilato de imatinibe. É uma droga que mostra resultados efetivos nos casos de LMC, sendo à medicação de primeira escolha no tratamento. Os pacientes em tratamento com imatinibe apresentam 80 % de chance de alcançar remissão completa, sendo seu uso indicado por pelo menos 5 anos. O mesilato de imatinibe provoca alguns efeitos colaterais que podem ser controlados sem interromper a terapia. Esses efeitos incluem retenção de líquidos, náuseas e vômitos, dores musculares, diarreia e erupções da pele. Dados publicados em 2008 do estudo IRIS, que comparou o tratamento inicial com imatinibe versus terapêuticas com interferon alfa em doentes não transplantados, revelou um benefício muito significativo para os doentes que receberam imatinibe, com 86% dos doentes vivos ao fim de 7 anos de tratamento (8% dos doentes morreram por outras causas e só 6% dos

doentes tinham falecido por progressão da leucemia mielóide crônica). Presentemente, só são propostos para transplante os doentes jovens com respostas inadequadas aos novos medicamentos.

Várias outras drogas vem sendo desenvolvida e são indicadas para aqueles pacientes que não respondem ao tratamento com imatinibe.

A seguir apresentam-se alguns tratamentos disponíveis para a LMC:

Transplante de medula óssea (TMO)

O TMO consiste no tratamento radical de patologias graves que comprometem a produção de células sanguíneas. É baseado em quimioterapia de altas doses, associada ou não a radioterapia, seguida pelo resgate medular por infusão de nova medula óssea.

Este tratamento também é conhecido como transplante de células-tronco hematopoiéticas, e está indicado nos pacientes que não respondem aos medicamentos e possuem um doador HLA compatível. Hoje a coleta pode ser realizada através do sangue ou da medula. No TMO tanto o sangue como a medula são fontes de células-tronco. Essa abordagem requer um doador HLA compatível, parente ou não parente, e é mais sucedida em pacientes mais jovens.

Em 1969, foi realizado o primeiro TMO halogênico bem sucedido, em um paciente com leucemia que recebeu alta dose de irradiação corporal total, seguido da infusão de medula óssea de seu irmão.

A TMO apresenta 4 modalidades de transplante: o transplante halogenico, onde o paciente recebe a medula óssea de um doador aparentado ou de um doador desconhecido encontrado no banco de doadores. O doador deve apresentar compatibilidade dos antígenos leucocitários humanos com paciente em questão. No transplante singênico o doador é irmão gêmeo idêntico. O autotransplante da medula óssea utiliza as células progenitoras do próprio paciente, esse transplante é conhecido como autóloga. E por ultimo o transplante de cordão umbilical, onde o doador se constitui nas células congeladas do cordão umbilical.

Imatinibe

O imatinibe (Glivec®) é um inibidor seletivo da enzima tirosino quinase ABL, que induz remissão hematológica e citogenética na LMC, inibindo a proliferação celular e induzindo a morte programada das células (apoptose).

Este medicamento apresenta alto potencial inibitório do gene BCR-ABL atuando especificamente no bloqueio da energia para o domínio tirosino quinase de ABL. O imatinibe inibe também outras proteínas de sinalização, incluindo o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e o c-Kit, mas não inibe outras tirosinas quinases como as da família Src quinase e a mutação T315I de ABL.

A competição com o receptor celular de ATP do domínio tirosino quinase de ABL impede a habilidade de este cromossomo transferir grupos fosfato de ATP e resíduos de tirosina fosforilada, o que previne a transdução de sinais de energia necessários para a proliferação celular e apoptose.

O imatinibe foi aprovado para o uso em pacientes com LMC em fase aguda, fase acelerada ou em fase crônica resistente. O acompanhamento dos pacientes submetidos ao tratamento com o imatinibe mostrou melhora na taxa de sobrevivência dos pacientes com LMC, particularmente no grupo fase acelerada, em que se observou boa resposta hematológica e citogenética em mais de 65% dos casos, após quatro anos da aceleração da doença.

No Brasil, o imatinibe induziu respostas citogenéticas completas, eliminando as células Ph+ em pacientes com LMC em fase crônica e acelerada. Os eventos adversos nos pacientes que utilizaram esta droga são mínimos e se assemelham aos relatados na literatura, exceto pela menor incidência de sintomas gastrointestinais e câimbras.

O imatinibe tem sido confirmado como terapia de primeira linha para a LMC por apresentar respostas duradouras na maior parte dos pacientes, principalmente nos que se encontra em fase crônica da doença; entretanto, alguns pacientes ainda em fase crônica e uma maior proporção em fases mais avançadas da LMC apresentam resistência ou intolerância ao imatinibe. A resistência ao imatinibe pode ser desenvolvida por vários mecanismos moleculares, como a superexpressão de BCR-ABL, mutações no sítio de ligação BCR-ABL, entre outras; entretanto, os pontos de mutação no BCR-ABL constituem a ocorrência mais comum para a resistência a esta droga. A utilização do imatinibe com outras drogas tem sido descrita no sentido de ultrapassar esta dificuldade, porém os resultados descritos na literatura ainda são poucos.

Desatinibe

O dasatinibe é um novo agente que foi aprovado para o tratamento de pacientes com LMC em FC, FA ou crise blástica resistentes ou intolerantes ao tratamento prévio com imatinibe. Dasatinibe (Sprycel®) é um inibidor de tirosino quinase BCR-ABL disponível na forma oral, sendo, in vitro, 300 vezes mais ativo do que o imatinibe. O dasatinibe também inibe outras quinases, como a família SRC. O dasatinibe, diferente do imatinibe, inibe as formas ativa e inativa da molécula BCR-ABL. Também in vitro, o dasatinibe tem se mostrado ativo contra todas as mutações da oncoproteína BCR-ABL resistentes ao imatinibe, com exceção da T315I.

Estudos de fase I em pacientes resistentes ou intolerantes em todas as fases da LMC, o dasatinibe levou a respostas tanto hematológicas quanto citogenéticas com uma boa tolerabilidade. Pacientes que eram intolerantes ao imatinibe não demonstraram a mesma toxicidade ao dasatinibe. Também o dasatinibe foi efetivo em todas as mutações BCR-ABL, com exceção da T315I. A eficácia do dasatinibe pôde ser confirmada em estudos internacionais de fase II. Foram desenhados quatro estudos abertos multicêntricos denominados START para pacientes com LMC em todas as fases, resistentes ou intolerantes ao imatinibe. A eficácia do dasatinibe, na dose de 70 mg duas vezes por dia, pôde ser avaliada em 387 pacientes com LMC-FC (START C), 288 resistentes e 99 intolerantes ao imatinibe. A mediana de seguimento foi de 15.2 meses e as respostas duradouras (91% com RHC e 59% com RCM). Foi observada resposta mesmo na presença de todas as mutações BCR-ABL, com exceção da T315I. As taxas de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) foram, respectivamente, 90% e 96%. Em 174 pacientes com LMC-FA resistentes (161 pacientes) ou intolerantes (13 pacientes) ao imatinibe (START A), as RHC e RCM atingidas em uma mediana de seguimento de 14.1 meses foram, respectivamente, 45% e 39%. A resposta ao tratamento não foi dependente da presença de mutações. A mediana de SLP foi de 66%, e a SG, de 82%. Em pacientes com LMC-CB mielóide (START B; n=74) ou linfóide (START L; n=42), após oito meses de seguimento, 26% e 26% atingiram RHC e 31% e 50% atingiram RCM. A mediana de duração da SLP foi de cinco meses para CB mielóide e de apenas 2.8 meses para CB linfóide.

Em outro estudo de fase II, aberto, pacientes foram randomizados para dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia ou para um grupo controle de imatinibe



800 mg/dia. A mudança de braço era possível em casos de falta ou perda de qualquer resposta ou intolerância. Com um seguimento de 15 meses, RHC foi atingida com dasatinibe em 93% dos pacientes, enquanto a taxa de RHC para o grupo com imatinibe foi de 82% ( $p=0.034$ ). Taxas de RCM (52 vs 33%;  $p=0.023$ ), RCC (40 vs 16%;  $p=0.004$ ) e RMM (16 vs 4%;  $p=0.038$ ) foram significativamente mais altas no grupo do dasatinibe do que com imatinibe. A sobrevida livre de progressão foi também significativamente mais alta no grupo com dasatinibe. Entretanto, a incidência de citopenias e de derrame pleural foi maior no grupo do dasatinibe.

As respostas de acordo com a presença de mutações BCR-ABL preexistentes foram muito parecidas nos diversos estudos. Resposta citogenética completa pode ser observada em pacientes carregando diversos tipos de mutações, com exceção da T315I.

Toxicidade hematológica pôde ser observada mais comumente em pacientes com fase de doença mais avançada. Neutropenia e trombocitopenia graus 3 e 4 foram as citopenias mais comuns e ocorreram em cerca de 60% dos pacientes. O evento adverso mais comum não hematológico foi o derrame pleural, sendo responsável por uma incidência de 17%-27% em qualquer grau em pacientes com FC. Todos os eventos adversos puderam ser manejados clinicamente, tendo sido o dasatinibe bem tolerado. O Dasatinibe mostrou-se eficaz nos casos de resistência ou intolerância ao Imatinibe, pois o medicamento permitiu que os genes alterados parassem de se multiplicar.

#### Nilotinibe

O nilotinibe (Tasigna®) é uma nova aminopiridina, sendo uma droga análoga ao imatinibe; entretanto, a seletividade e a afinidade de ligação contra a quinase ABL do nilotinibe é substancialmente maior quando comparada ao imatinibe. A ação do nilotinibe parece ser mais potente que a do imatinibe, e funciona como um inibidor de imatinibe-resistente de BCR/ABL. In vitro é um excelente inibidor de fosforilização de BCR/ABL, sendo projetado para ligar fortemente a proteína BCR-ABL, aumentando assim sua eficácia.

O nilotinibe interage com Glu286 e a Asp381 formando uma molécula de AMN107, que é um inibidor ATP-competitivo da atividade da proteína tirosino quinase do BCR/ABL, prevenindo a ativação das vias mitogênico e antiapoptótica dependentes do BCR/ABL, levando à morte do fenótipo do BCR-

ABL. Ele também inibe o c-Kit e o PDGFR, mas, assim como o dasatinibe, não inibe o domínio de mutação T315I do gene BCR-ABL. Esta droga foi recentemente aprovada e tem demonstrado respostas em pacientes que estão em tratamento das fases crônica e acelerada da LMC e que são resistentes ou intolerantes ao tratamento com imatinibe.

#### Bosutinibe

O bosutinibe é, similarmente ao dasatinibe, um duplo inibidor ativo contra Src/ABL da LMC, sendo um composto 4 anilino-3-quinolino-carbonitrila. Estudos têm evidenciado a caracterização in vitro e in vivo deste duplo inibidor contra modelos de LMC que são resistentes ao imatinibe. Esta droga mostrou ser um potente agente antiproliferativo e pró-apoptótico contra as células da LMC em cultura.

O padrão de inibição da tirosino quinase do bosutinibe é similar ao observado com o imatinibe, mas maiores concentrações do imatinibe são requeridas para inibição. A similaridade do padrão de inibição sugere que estes dois componentes compartilham um mecanismo comum de inibição.

Em contraste ao imatinibe e ao dasatinibe, o bosutinibe não tem atividade inibitória contra o Kit ou PDGFR, o que pode reduzir os efeitos colaterais da droga; além disso, o bosutinibe é capaz de atuar inibindo algumas mutações do gene BCR-ABL. A atividade inibitória do bosutinibe está em estágio de desenvolvimento, sendo testada nas fases I e II da LMC.

INNO-406, MK-0457, AP23464, ON012380 e PD166326

Estes são os mais novos inibidores de tirosino quinase que ainda estão em desenvolvimento na fase terminal e pré-clínica.

## Conclusão:

Diante desta situação, podemos concluir que, nos últimos anos aumentou as opções de tratamento para os pacientes com LMC, levando a cura ou melhorando a qualidade de vida dos mesmos. O Brasil está inserido neste cenário com grupos de pesquisa de varias universidades e hospitais e tem participado ativamente na evolução tanto do imatinibe como de novas gerações de drogas para LMC. O TMO seria o tratamento mais adequado para a LMC, pois os resultados são muito satisfatórios, porem existe uma grande dificuldade em encontrar doadores compatíveis. O tratamento com o transplante apresenta uma taxa de sobrevida de 60 a 80 %. No entanto, os medicamentos são as armas encontradas, já que esses podem ser utilizados por qualquer pessoa sem necessitar de doador. O imatinibe apresenta a normalização dos exames de sangue e desaparecimento ou diminuição das alterações que mostram o cromossomo Philadelphia. Esses resultados antes só eram vistos com o transplante de medula.

Dessa forma, o transplante de medula óssea e o imatinibe se tornaram hoje as principais alternativas terapêuticas ao pacientes com LMC. Esse medicamento é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Tanto o tratamento com o TMO ou com o imatinibe, a probabilidade de cura é melhor quando a doença esta na fase precoce, diminuindo sua eficiência à medida que ela progride.

## Referências Bibliográficas

ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO Roberto Passeto; PASQUINI Ricardo. Hematologia Fundamentos e Prática. 1º edição, Rio de Janeiro, RJ: Atheneu, 2004.

RANGE, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. Farmacologia. 3º edição, Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 1997.

BPR Guia de Remédios. 10º edição, editora escala, 2010/2011.

Transplante de Medula Óssea. Disponível em: <http://www.gabriel.org.br/medulaossea.html> >. Acesso em 07/07/2011.

Biomedicina: Leucemia. Disponível em: <http://doencaspatologicas.no.comunidades.net/index.php?pagina=1360815825> >. Acesso em 07/07/2011.

Em dia com a saúde: Novo tratamento para Leucemia Mielóide Crônica. Disponível em: <http://www.einstein.br/espaco-saude/em-dia-com-a-saude/Paginas/novo-tratamento-para-leucemia.aspx>>. Acesso em 08/07/2011.

LACERDA, João Forjaz; Leucemia Mielóide Crônica. Disponível em: [http://harvard.unic.pt/portal/server.pt/community/Doencas/Doencas\\$Detail?idDoencas=PTAZD0002\\_082](http://harvard.unic.pt/portal/server.pt/community/Doencas/Doencas$Detail?idDoencas=PTAZD0002_082) >. Acesso em 05/08/2011.

Doenças onco-hematológicas. Disponível em: <http://www.ameo.org.br/interna2.php?id=33> >. Acesso em 08/08/2011.

Transplante de Medula Óssea: Disponível em: [http://www.tmobr.com.br/artigos/artigo\\_tmo.html](http://www.tmobr.com.br/artigos/artigo_tmo.html) >. Acesso em 08/08/2011.

Leucemia Mielóide Crônica. Disponível em:

<http://www.abrale.org.br/doencas/leucemia/lmc.php>>. Acesso em 08/08/2011

Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Os inibidores de tirosina quinase de segunda geração. Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842008000700010&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000700010&lng=pt&nrm=iso) >. Acesso em 01/08/2011

Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Os desafios no tratamento da Leucemia mielóide crônica na era do mesilato de imatinibe. Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842004000400009&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842004000400009&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em 01/08/2011

Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842008000700003&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000700003&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em 01/08/2011

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO  
SP

LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA E SEU TRATAMENTO

ALUNO: VANDEIR TURRA QUINTILIANO  
CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA E BANCO DE SANGUE  
2011