



Academia de Ciência e Tecnologia

**Diagnóstico Laboratorial e Tratamentos da
Leucemia Mielóide Crônica**

Graciele Ribeiro de Sousa

São José do Rio Preto - SP
2015

Diagnóstico Laboratorial e Tratamentos da Leucemia Mielóide Crônica

Graciele Ribeiro de Sousa

Resumo: A Leucemia Mielóide crônica (LMC) é uma doença resultante da proliferação clonal de uma célula tronco hematopoiética, cuja incidência representa 20% de todas as leucemias, o que equivale a 1,6 caso por 100 mil habitantes. Sendo caracterizada em 95% dos casos pela presença de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, que resulta em um cromossomo marcador chamado Philadelphia (Ph1). Por ser uma doença de evolução sempre fatal, sendo difícil à eliminação do clone leucêmico (Ph1) com tratamento quimioterápico, a irradiação total do paciente, seguida de transplante de medula óssea compatível, é a forma mais promissora de tratamento curativo da leucemia mielóide crônica. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre LMC, dando ênfase para os métodos laboratoriais de diagnóstico bem como descrever o tratamento instituído para os pacientes nas diferentes fases clínicas da doença.

Palavras-chave: Leucemia mielóide crônica; cromossomo Philadelphia (Ph); Mesilato de imatinibe; tirosina quinase BCR-ABL.

Resume: Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a disease resulting from the clonal proliferation of a hematopoietic stem cell, dirty incidence is 20% of all leukemias, equivalent to 1.6 cases per 100 thousand. It is characterized by 95% of the cases due to a reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22, which results in a marker called Philadelphia chromosome (Ph1). For being an always fatal outcome of the disease, making it difficult to eliminate the leukemic clone (Ph1) with chemotherapy, total irradiation of the patient, followed by matched bone marrow transplant is the most promising way to curative treatment of chronic myeloid leukemia. The objective of this study was to conduct a literature review of CML, with emphasis on laboratory diagnostic methods and describe the treatment provided to patients in different clinical stages of the disease.

Keywords: Chronic myeloid leukemia; Philadelphia chromosome (Ph); Imatinib mesylate; BCR-ABL tyrosine kinase.

Introdução

A leucemia Mieloide Crônica (LMC) é mais comum em homens na faixa etária de 20 a 50 anos e representa de 20% de todas as leucemias, o que equivale a 1,60 casos por 100 mil habitantes.¹

É uma doença proliferativa do sistema hematopoiético caracterizada por uma superprodução de células da linhagem granulocítica. Cerca de 99 % dos pacientes diagnosticados com LMC apresentam uma anormalidade citogenética específica o cromossomo Philadelphia (Ph). Este nome deve-se ao fato de ter sido descoberto em 1960 por dois cientistas da cidade de Filadélfia, localizada no estado norte americano da Pensilvânia.¹

O marcador resulta de uma translocação envolvendo os cromossomos t(9;22) (q34;q11) o que leva ao surgimento de um gene híbrido BCR-ABL, que desregula a atividade normal da proteína ABL com atividade da tirosinoquinase. E sua hiperatividade desencadeia liberação de efetores da proliferação celular e inibidores da apoptose, sendo sua atividade responsável pela oncogênese inicial da LMC.¹⁶

A evolução clínica da LMC apresenta três fases: crônica, acelerada e blástica. No início da fase crônica (FC), que pode durar vários anos, a doença aparentemente é "benigna", é caracterizada por hiperplasia e intensa maturação de células mieloides. Alguns pacientes são assintomáticos, mas outros apresentam fadiga, fraqueza, dores de cabeça, irritabilidade, febre, suor noturno e perda de peso. O diagnóstico é realizado pelos achados clínicos, citogenéticos e hematológicos do sangue periférico e medula óssea e suas manifestações são controladas por quimioterapia oral. Na bioquímica, entre outros testes, o DHL e o ácido úrico também estão elevados.^{10,5}

A fase acelerada (FA) surge após um período variável do diagnóstico, de poucos meses a vários anos, e caracteriza-se pelo aumento de blastos na medula óssea e no sangue periférico, leucocitose e basofilia no sangue periférico, anemia e Trombocitopenia. Clinicamente, o paciente torna-se refratário ao tratamento empregado na fase crônica e pode apresentar progressão da hepato-esplenomegalia.⁵

Posteriormente, a doença evolui para a fase blástica (FB), definida hematologicamente pelo aumento de blastos leucêmicos (linfóides ou mielóides) no sangue periférico e/ou medula óssea (mais de 20%). Nesse estágio da doença, muitos pacientes evoluem para o óbito entre três e seis meses. A progressão para a fase acelerada e blástica parece estar associada,

principalmente, à instabilidade genômica, o que predispõe ao aparecimento de outras anormalidades moleculares.⁵

Nessa fase intensificam-se as hemorragias e a anemia. A infiltração extramedular é comum, ou seja, há desenvolvimento de cloroma (ou sarcoma granulócítico), uma coleção sólida de células leucêmicas fora da medula óssea, que ocorre principalmente na pele, nos linfonodos, nos ossos e no sistema nervoso central. Há, ainda modificação da citogenética com aparecimento de outras alterações.¹⁰

Na FC ocorre proliferação clonal maciça das células granulocíticas, mantendo estas a capacidade de diferenciação, sendo a doença facilmente controlada. Posteriormente, num período de tempo variável, o clone leucêmico perde a capacidade de diferenciação e a doença passa a ser de difícil controle (FA) e progride para uma leucemia aguda ou CB.⁵

Os fatores de risco conhecidos a se relacionarem com a LMC são: vírus, radiações ionizantes, drogas e fatores genéticos. Em médicos radiologistas, em pacientes tratados com raios x e nos sobreviventes da explosão da bomba atômica foi identificada uma alta incidência de leucemia. Demonstrando que as radiações ionizantes podem induzir a leucemia no homem.

O interesse pelo estudo da LMC, popularmente conhecida por câncer na medula óssea, merece atenção muito especial em pesquisas de diversas áreas de saúde. Afinal, trata-se de uma doença de etiologia desconhecida, caracterizada por alteração cromossômica bem estudada.

O presente estudo tem como objetivo apresentar uma revisão bibliográfica sobre Diagnóstico Laboratorial e Tratamentos da Leucemia Mieloide Crônica.

Fisiopatologia

A LMC está associada a uma alteração citogenética específica conhecida como cromossomo "Philadelphia"(Ph). isto é, a translocação t(9;22)(q34;q11) ou o rearranjo molecular dos genes BCR e ABL1, uma anormalidade genética adquirida. Embora observado em outras leucemias e até mesmo em condições neoplásicas não hematopoéticas, ele é reconhecido como marcador citogenético da LMC e sua detecção tem implicações no diagnóstico, prognóstico e na terapêutica da doença.¹⁷

Para melhor entendimento sobre o cromossomo Philadelphia é importante lembrar que os seres humanos possuem, quanto ao cariótipo normal, 22 autossomos e dois cromossomos sexuais. De acordo com Alves (2007) estudos revelaram que dois cromossomos – números 9

(gene abl) e 22 (gene bcr) – são anormais, ou seja, os segmentos rompidos dos cromossomos das células sanguíneas se intercambiam e a porção destacada do cromossomo 9 se prende à extremidade do cromossomo 22. Assim, a porção destacada do cromossomo 22 se prende à extremidade do cromossomo 9.¹

Em condições normais, o gene bcr codifica uma proteína com função relacionada à regulação do ciclo celular, enquanto o gene abl codifica uma proteína tirosina-quinase. A proteína quimérica resultante da fusão bcr-abl apresenta uma atividade tirosina-quinase elevada, responsável pela patogênese da doença. Cerca de 95% dos casos de LMC apresentam o Ph, e os demais, Ph e BCR/ABL1 negativos, são classificados como entidade à parte, a LMC atípica.¹⁷

Diagnóstico

A LMC é diagnosticada a partir de um exame de sangue simples.

Hemograma: é comum em 95% dos casos uma acentuada leucocitose, dos quais 75% ultrapassam 50 mil leucócitos/mm³. Em 45 % dos casos há mais de 100 mil leucócitos/mm³. As amostras de sangue examinadas ao microscópio, são observados leucócitos imaturos, que normalmente são encontrados apenas na medula óssea. Intenso aumento de granulócitos na circulação.¹⁰

A granulocitose é caracterizada por pequena proporção de blastos leucêmicos e promielócitos (células imaturas), predomínio de formas intermediárias (como mielócitos e metamielócitos), além de neutrófilos em processo de maturação e já totalmente maduros (bastonetes e segmentados). Proporções de 15 a 20 % de basófilos e eosinófilos podem ser encontradas. Na fase acelerada, o número de blastos situa-se entre 10% e 19% a basofilia é $\geq 20\%$, Na CB, a porcentagem de blastos é $>20\%$.^{5,18}

A presença de anemia discreta e de trombocitose. Os valores de hemoglobina oscilam em torno de 9,7g/dL com variação de 5,4 a 14,4 g/dL, notando-se pequena correlação entre a concentração de hemoglobina e o número total de glóbulos brancos circulantes. O número de plaquetas oscila em torno de 485.000/mm³, podendo variar de 25.000 a 1.400.000/mm³ lembrando que esses valores variam de acordo com a fase da doença.⁵

Mielograma e Biopsia de Medula Óssea (BMO): O mielograma é um exame de grande importância para o diagnóstico e para a avaliação da resposta ao tratamento, indicando se não são mais encontradas células leucêmicas na medula óssea.⁵

Apresenta-se hiperplasia acentuada, com aumento dos precursores granulocíticos à custa do aumento marcante de neutrófilos e células precursoras, levando a relação leuco-eritroblástica para 20:1.

Há um aumento da série megacariocitária com plaquetogênese e uma diminuição da formação de hemácias (série eritróide). A seqüência de diferenciação é mantida, mas com predomínio de células mais jovens como promielócitos e mielócitos. O número de blastos na Fase Crônica é <5%. Na FA, a porcentagem de blastos está entre 10% e 19% e pode haver displasia. Na CB há >20% de blastos.¹⁸

A Biopsia Revela hiperplasia e fibrose medular. A hiperplasia medular é devida à proliferação exagerada dos precursores granulocíticos. Há também aumento de megacariócitos. Na fase fibrótica, o aspirado é habitualmente seco. Os megacariócitos são anormais e atípicos (pleomórficos, grandes, mas também pequenos) formando agrupamentos adjacentes aos seios e às trabéculas ósseas. Osteoesclerose pode estar presente.²

Citogenética: É o exame de escolha para identificar o cromossomo Ph, que está presente em 90%-95% dos pacientes com critérios compatíveis com LMC. Em <5% dos casos podem-se observar alterações variantes que envolvem dois ou mais cromossomos além do 9 e 22. Mas é importante ressaltar que o Ph não é patognomônico da LMC, uma vez que está presente em 25% dos indivíduos adultos e em 3%-5% de crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA).⁹

O exame é realizado preferencialmente em medula óssea colhida com heparina ou em meio de cultura especial. Alternativamente, pode ser usado o sangue periférico colhido em heparina de forma estéril, mas a sensibilidade é bem menor do que o exame em medula óssea. Em 10% dos pacientes com critérios compatíveis para LMC, nenhum Ph é detectado, mas em cerca da metade desses, o rearranjo BCR-ABL é identificado por métodos moleculares (FISH ou RT-PCR). Nos restantes, nem Ph nem rearranjo BCR-ABL são identificados e, aparentemente, estes pacientes têm doença mais agressiva.¹⁹

Técnicas de biologia molecular: A hibridação in situ por fluorescência (FISH) pode ser usada para detectar o rearranjo BCR/ABL, Cerca de 9% a 33% dos casos de LMC têm deleção der(9q), fato que confere sobrevida mais curta que aqueles sem tal deleção.

Pesquisa do transcrito BCR/ABL1 por RT-PCR vem se mostrando útil no seguimento dos pacientes com LMC. Trata-se da RT-PCR em tempo-real ou real-time PCR. Como consequência da detecção com química fluorescente, o método é mais sensível para o diagnóstico definitivo da LMC e também para a identificação de doença residual mínima após transplante de medula óssea ou durante tratamento com o Mesilato de Imatinibe (MI).⁸

A RT-PCR em tempo real é um grande aliado do oncologista clínico em busca de melhores resultados terapêuticos, porque ajuda na definição do tratamento, que pode ser mais ou menos agressivo de acordo com a resposta de cada paciente. Com essas características, a RT-PCR em tempo real permite o acompanhamento dos pacientes portadores de LMC ao longo de intervenções que promovem remissão duradoura da doença. Entretanto, os diferentes níveis de transcritos BCR/ABL encontrados ao longo do tratamento da LMC e o valor prognóstico desses achados ainda precisam ser melhor estabelecidos.¹⁹

Os métodos de FISH e RT-PCR em tempo real, no diagnóstico da LMC, têm sido reservados para os casos em que o cariótipo não apresenta alterações compatíveis com a doença, mas nos quais a suspeita de LMC persiste, ou em situações de fibrose medular, onde não há material disponível para a análise citogenética. É importante ressaltar que os métodos moleculares, apesar de extremamente sensíveis, não permitem observação de alterações gênicas ou cromossômicas concomitantes. Em 5% dos casos de LMC, são identificadas translocações complexas (Ph variantes) envolvendo o cromossomo 9 e o cromossomo 22 e pelo menos mais um cromossomo.^{8,19}

Tratamento

Embora a maioria dos tratamentos não cure a doença, eles retardam a sua evolução. Aproximadamente 20 a 30% dos indivíduos com LMC morrem dentro dos dois anos que sucedem o estabelecimento do diagnóstico, e cerca de 25% morrem a cada ano após esse período. Entretanto, muitos indivíduos com esse tipo de leucemia sobrevivem quatro anos ou mais após o diagnóstico, morrendo durante a fase acelerada ou durante uma crise blástica. O principal objetivo do tratamento é a obtenção da resposta hematológica seguida da resposta citogenética. O tratamento da LMC baseia-se no emprego de quimioterápicos capazes de promover mielossupressão. Com isso, ocorre redução da leucocitose, da esplenomegalia e da hepatomegalia.^{3,11}

Busulfan (BU)

O Busulfan (BU) é um agente alquilante e foi a primeira droga efetiva no controle da LMC, demonstrando uma ação mais seletiva no tecido hematopoiético e, particularmente na serie granulocítica, promovendo a queda dos leucócitos e a redução do baço após 2-4 semanas mas, devido aos seus efeitos tóxicos graves, ele geralmente é utilizado durante períodos mais curtos.^{3,12}

Hydroxiuréia (HY)

A hydroxiuréia (HY) foi introduzida no tratamento da LMC na década de 70; é um agente citostático paliativo, que promove o controle da proliferação celular pela inibição da síntese do DNA e que parece não apresentar efeito sobre a via extrínseca da apoptose celular mas, como todo quimioterápico, é capaz de induzir a apoptose celular por meio do estresse celular e da ativação da via intrínseca (mitocondrial).^{3,12}

Interferon

O Interferon alfa (INF-á) foi a primeira terapia eficaz para a LMC. Essa glicoproteína de origem biológica exibe propriedades antivirais e antiproliferativas. A droga entrou em ensaios clínico no início de 1980 e continuou a ser o tratamento de escolha para pacientes com LMC, até uma mudança na estratégia terapêutica após a chegada do Imatinib. Em LMC, o INF-á prolonga a sobrevida dos pacientes, principalmente daqueles que respondem citogeneticamente. É capaz de induzir uma resposta citogenética em 35 a 55% dos pacientes, com uma maior sobrevida em combinação com a quimioterapia. Na terapêutica com INF á, o nível da doença diminui, mas a LMC raramente é eliminada por completo.⁶

Mesilato de Imatinibe

A introdução do mesilato de imatinibe mudou o panorama do tratamento da leucemia mielóide crônica em todo o mundo. O mesilato de imatinibe é considerado o tratamento padrão de primeira linha em pacientes com leucemia mieloide crônica recém-diagnosticados.⁷

A droga ideal para o tratamento de LMC deve inibir os produtos de expressão do gene BCR/ABL. O surgimento do inibidor da tirosino-quinase, Mesilato de Imatinibe, representou um grande progresso, uma vez que induz altas taxas de resposta citogenética e molecular. Essa medicação foi revolucionária, pois tornou as práticas tidas como modelo ultrapassadas. Apesar do transplante de medula óssea (TMO) ser o único tratamento capaz de promover a

cura definitiva da doença, a sua indicação foi reduzida consideravelmente como terapêutica de primeira linha após o MI.¹²

O mesilato de imatinibe possui o nome comercial de “Glivec” e vem trazendo resultados surpreendentes. É derivado da 2-fenil-amino-pirimidina inibidor seletivo do BCR-ABL tirosinase, que induz remissão hematológica e citogenética na LMC, tendo sido aprovado após estudos de fase I e II para o uso em doentes de LMC em fase blástica, em fase de transformação ou em fase crônica residentes ou altamente intolerantes a IFN-alfa. (Tabela1).

Tabela 1. Resposta hematológica e citogenética ao mesilato de imatinibe : estudos de fase II

	STI-571 0110 (Fase crônica) ⁹ N =454	STI-571 0109 (Fase acelerada) ¹⁰ n = 181	STI-571 0102 (Crise blástica) ¹¹ n = 229
Resposta hematológica	415 (91%)	125 (69%)	66 (29%)
Completa	415 (91%)	61 (34%)	16 (7%)
Sem evidência de leucemia	22 (12%)	7 (3%)	
Retorno à fase crônica	42 (23%)	43 (19%)	
Resposta citogenética maior	248 (55%)	43 (24%)	36 (16%)
Completa	164 (36%)	30 (17%)	15 (7%)
Parcial	84 (19%)	13 (7%)	21 (9%)

Fonte: Sawyers CL; Capdeville R. Clinical Development on STI-571 in chronic myelogenous leukemia. American Society of Hematology Educational Book, p. 87-91, 2001

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.¹⁴

Na LMC, o gene BCR-ABL é ativado pela fosforilação de proteínas, como a tirosina quinase, quando ligado a um grupo trifosfato de adenosina (ATP). Estas proteínas criam uma cascata de ativação que resultam em um crescimento descontrolado. As novas drogas antineoplásicas ocupam o local de ligação ao ATP fazendo com que este não doe grupo fosfato. Sem a ativação deste grupo não há ativação da cascata de sinalização, o que inibe a divisão celular; portanto, a proteína kinase Bcr-Abl tem um papel fundamental na patogênese da LMC.¹⁵

Outra característica marcante dessa droga é o seu efeito sobre outros domínios de tirosino-quinases celulares. No tratamento da LMC em fase crônica, o Imatinib produz uma sustentável e superior, em comparação com INF-á. Apesar da sua notável eficácia no tratamento da LMC, a resistência surge em uma minoria dos pacientes após a administração regular da droga. A resistência pode ser adquirida ou intrínseca, respectivamente, por falta de

resposta hematológica e citogenética e pela presença de mutações na região que codifica o domínio de tirosino-quinase da proteína quimérica bcr/abl.⁶

A dose inicial é de 400 mg nesta dose, 98% dos pacientes apresentavam resposta hematológica completa. O tratamento da intolerância ou resistência ao imatinibe deve ser realizado com elevação da dose, por exemplo, de 400 mg/dia para 600 mg ou mesmo 800 mg ou com inibidores de tirosino - quinases de segunda geração.

A resistência ao mesilato de imatinibe é um fenômeno bem conhecido, com diversas causas identificadas, sendo a ocorrência de mutações uma das causas mais frequentes. As seguintes drogas estão disponíveis para tratamento da LMC resistentes a imatinibe:

Dasatinibe

A ação antileucêmica do dasatinibe ocorre sobre a conformação fechada e aberta da molécula do BCR-ABL. É uma droga multialvos, que atinge cerca de 15 alvos dentro da molécula do BCR-ABL. Atua sobre o domínio da Abl quinase, mas também inibe as quinases das famílias Src e Lyn. É ativa na terapêutica de um grande número de mutações, com exceção da T315I, que aparentemente é insensível a todas as drogas disponíveis comercialmente, no momento.

A dose recomendada para FC é de 100 mg ao dia e para fases avançadas é de 70 mg 12/12h. Os principais efeitos colaterais relatados com o uso desta droga incluem: retenção de fluidos (50%), derrame pleural (22%), diarreia (49%), sangramento (40%), náusea (34%), dor abdominal (25%) e vômito (22%). Neutropenia e trombocitopenia ocorreram em 49% e 48% dos pacientes em fase crônica respectivamente e em cerca de 70% a 80% dos pacientes em fases avançadas.²¹

Nilotinibe

O nilotinibe (Tasigna® Novartis) é uma nova amino- pirimidina desenhada para ser mais seletiva para a quinase do BCR-ABL que o imatinibe. 31 A dose utilizada foi de 400mg de 12/12h. Toxicidade hematológica grau 3-4 ocorreu em 29% dos pacientes. Os principais efeitos colaterais não hematológicos incluem: rash (28%), náusea (24%), prurido (24%), fadiga (19%), cefaleia (19%) e aumento de enzimas pancreáticas (42,8%). Este último quadro é geralmente reversível com suspensão temporária e ajuste de dose. Pacientes com história prévia de disfunção cardíaca ou coronariana devem ser seguidos com maior cuidado quando em uso de nilotinibe.²⁰

Tratamento LMC por TMO

O tratamento da LMC por TMO é realizado usando sangue ou medula óssea derivados de células-tronco a partir de um indivíduo HLA-compatível. Quando realizado na fase crônica da doença oferece uma probabilidade de sobrevida de 60 a 80%, livre de leucemia em 5 anos. Se realizado na fase acelerada dessa doença, a sobrevida diminui.⁶

O transplante alogênico, quando oferecido a pacientes de baixo risco para o procedimento, é a melhor opção, mas atenderá apenas uma porcentagem pequena de pacientes recém-diagnosticados (cerca de 10%). O restante dos pacientes, de alto risco para o transplante e sem doador aparentado HLA-compatível, deverá ser tratado continuamente com o MI, ou até que ocorra a resistência primária ao medicamento (recidiva citogenética ou hematológica ao MI, fase acelerada ou crise blástica).

Apesar de seu poder de cura, somente 15-30% dos pacientes serão candidatos ao TMO, tendo como principais limitantes a idade e a indisponibilidade de doador compatível. As taxas de recidiva após o TMO variam de 5-30% na fase crônica, e em fases acelerada e blástica podem chegar a 60%.¹²

O potencial curativo do TMO de células tronco parece ser dependente de um efeito imunológico da doença do enxerto contra o hospedeiro, sendo bem demonstrado esse mecanismo nas infusões de linfócitos que induzem a nova remissão, pacientes que recaíram após TMO na LMC. Nesse contexto, é extremamente importante que ocorra a reação do enxerto contra a leucemia, ou seja, uma resposta imune das células imunocompetentes do doador contra as células leucêmicas do receptor. Dessa forma, o transplante de medula óssea e o mesilato de imatinib se tornaram hoje as principais alternativas terapêuticas aos pacientes com LMC. Ambos funcionam melhor nas fases mais precoces da doença, diminuindo sua eficiência à medida que a leucemia progride para as fases acelerada e blástica.³

Conclusões

No presente trabalho foi possível considerar que a LMC é uma doença resultante da ploriferação clonal de uma célula-tronco hematopoiética. Esta desordem está relacionada à translocação de genes envolvendo os cromossomos 9 (gene abl) e 22 (gene bcr), originando um cromossomo alterado denominado cromossomo Filadélfia – Ph. Diante da revisão realizada, evidencia-se a necessidade do diagnóstico precoce, rápido e preciso dessa leucemia

destacando a metodologia da RT-PCR em tempo real como o padrão ouro para esse fim. Em termos de tratamento destaca-se a eficácia do Mesilato de Imatinib em relação às demais estratégias terapêuticas, além de sua fácil administração, a toxicidade do medicamento é baixa, permitindo uma boa qualidade de vida aos pacientes e controle em longo prazo de sua enfermidade, tornando-se a primeira opção terapêutica para a Leucemia Mieloide Crônica. Mesmo durante ou após o tratamento, é importante a avaliação periódica dos pacientes para a detecção precoce de uma possível Doença Residual Mínima. Dessa forma, garante-se segurança do paciente em relação à evolução do seu estado de saúde, melhorando assim sua qualidade de vida.

Referências Bibliográficas

1. ALVES RCS. Análise de pacientes com leucemia mieloide crônica com resistência primária ou secundária ao mesilato de imatinibe. Tese de Mestrado em Medicina. 2007. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.
2. CAMPOS MGV, ARANTES AM, OLIVEIRA JSR, Chauffaille ML. Chronicmyeloid leukemia: a disease of youth in Brazil. *Leuk Res* 2010 34(4):542-4.
3. CARVALHO, P.V.B.; SOUZA, C.A.; LOURENCO, G.J. et al. Transplante autólogo de células progenitoras em fase crônica precoce da Leucemia mielóide crônica. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, out./dez. 2004, vol.26, no.4, p.256-262. ISSN 1516-8484.
4. COSTA MZF. Leucemia Mielóide Crônica. Monografia (Ciências Biológicas). São Bernardo do Campo, 2009.
5. DULLEY, F.; HAMERSCHLACK, N. Leucemia mielóide crônica. *Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (Abrale)*, n. 25, p. 11-12, 2004.
6. FRAZER, R.; IRVINE, A. E.; MCMULLIN, M. F. Chronic myeloid leukaemia in The 21st Century. *Ulster Med J.* v. 76, n. 1m p. 8-17, 2007.
7. FUNKE VM et al. O tratamento da Leucemia Mielóide Crônica com mesilato de imatinibe. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* 2008, 30(supl.1): 27-31.
8. GOUVEIA, M. E. Análise do padrão de metilação em genes supressores de tumor na Leucemia Mielóide Crônica (Dissertação) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2007
9. JAMUR, V. R. Estudo citogenético de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica tratados com o Mesilato de Imatinibe Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005
10. MELO, Marcio; SILVEIRA, Cristina M.D. Laboratório de Hematologia: Teorias, Técnicas e Atlas. 1º ed, Rio de Janeiro, 2015.

11. MELLO, M. C. R. Avaliação da resposta clínica e citogenética em portadores de leucemia mielóide crônica, tratados com inibidor da tirosina quinase (imatinib). São Paulo, 2004. Disponível em <www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5136/tde-11082005-150129/> Acessado em: 15/09/2015
12. SOUZA, C. A.; PAGNANO, K. Os desafios no tratamento da leucemia mieloide crônica na era do mesilato de imatinibe. Rev. Bras. Hematol. Hemoter, v. 26, n.4, p. 282-284, 2004
13. SOUZA CA. Leucemia Mieloide Crônica: novas drogas em desenvolvimento. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2008, 30(suppl.1): 32-36. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v30s1/a09v30s1.pdf>. Acessado em: 10/08/2015
14. LAL Net, Latin American Leukemia Net. Leucemia Mieloide Crônica. 2009.
15. LOPES NR, ABREU MTCL. Inibidores de tirosino quinase na leucemia mieloide crônica. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2009, 31(6): 449-453.
16. TEFFERI A, Dewald GW, Litzow ML, Cortes J, Mauro MJ, Talpaz M, et al. Chronic myeloid leukemia: current application of cytogenetics and molecular testing for diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2005;80(3):390-402.
17. VAN Etten RA. CML Haematology education: the education program EHA. 2008;2:1-7.
18. VAZ DE CAMPOS MG, Montesano FT, Rodrigues MM, Chauffaille Mde L. Clinical implications of der(9q) deletions detected through dual-fusion fluorescence in situ hybridization in patients with chronic myeloid leukemia. Cancer Genet Cytogenet. 2007;178(1):49-5
19. VENDRAME-GOLONI et al. Análise do rearranjo BCR/ABL por bandeamento GTG e FISH: comparação das frequências ao diagnóstico da LMC. Arq. Ciênc. Saúde, v. 13, n. 1, p. 7-11, 2006
20. WONG SF. New dosing schedules of dasatinib for CML and adverse event management. J Hematol Oncol. 2009;23;2:10.

21. Hochhaus A. Dasatinib for the treatment of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia after imatinib failure. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 18: 3257-64.