

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA PARA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA NA ERA DOS INIBIDORES DE TIROSINOKINASE: EXPERIÊNCIA DE CENTRO NA BAHIA.

Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in the tyrosinekinase inhibitors era: a Bahia's center experience

Ronald Sérgio Pallotta Filho^{1, 2, 3}, Gerson Geraldo de Paula², Edson Ferreira Lima Filho^{2, 4}, Rosane Giuliani²

RESUMO

Introdução: Leucemia mielóide crônica corresponde aproximadamente a 15% das leucemias. É uma doença mieloproliferativa crônica clonal que pode aparecer em qualquer idade, mas seu pico de incidência ocorre em indivíduos entre a sexta e a sétima décadas de vida. Classicamente, evolui em três fases: crônica, acelerada e crise blástica. O diagnóstico é baseado na clínica, achados do sangue periférico e exame da medula óssea com análise citogenética e de biologia molecular. Atualmente, as terapêuticas mais utilizadas são inibidores de tirosinoquinase, como o mesilato de imatinibe, que revolucionou seu tratamento e transplante de células hematopoiéticas progenitoras, considerado por muitos autores o único método curativo. **Objetivo:** Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes tratados para leucemia mielóide crônica, comparando resposta aos tratamentos em centro de referência na Bahia, no Nordeste brasileiro. **Métodos:** Foi conduzido estudo observacional descritivo, retrospectivo de corte transversal, onde analisamos 73 prontuários. **Resultados:** A mediana de idade foi de 39 anos, predominando o sexo masculino (69,9%) e cor não branca (64,4%). A fase clínica predominante foi crônica (78,1%), seguida pela acelerada (19,2%) e crise blástica (2,7%). As sobrevidas globais nos grupos tratados com mesilato de imatinibe e transplante corresponderam a 87,5% e 43,1%, respectivamente. As sobrevidas livres de progressão da doença nos mesmos grupos foram de 63,2% e 28,9%, respectivamente. **Conclusão:** Dessa forma, pode-se concluir que pacientes do sexo masculino com idade mediana de 39 anos não brancos e em fase crônica são o perfil epidemiológico predominante em pacientes tratados em centro de referência de Salvador. Ao se analisar as curvas de sobrevida global e livre de progressão da doença, conclui-se que o tratamento com mesilato de imatinibe apresenta melhor eficácia e menor mortalidade quando comparado ao transplante.

Descritores: Leucemia Mielóide Crônica; Tratamento; Transplante.

INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide crônica (LMC) corresponde à cerca de 15% do total das leucemias, acometendo de um a dois casos para cada 100 mil indivíduos.¹⁻³ O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para 2008, estendendo-se para 2009, cerca de 9.540 novos casos de leucemias no Brasil, sendo 410 destas na Bahia.⁴

A LMC é uma doença mieloproliferativa crônica clonal que pode aparecer em qualquer idade, mas seu pico de incidência ocorre em indivíduos entre a sexta e sétima décadas de vida.^{5,6} Sua forma clássica evolui com três fases: crônica (FC), acelerada (FA) e crise blástica (CB).^{7,8} Seu diagnóstico é baseado na clínica, nos achados do sangue periférico e do exame da medula óssea com análise citogenética e de biologia molecular.⁵

A característica mais marcante da LMC é a presença do cromossomo Filadélfia (Ph) nas células da medula óssea de mais de 95% dos pacientes.⁶ Esse cromossomo é resultado de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22 – t(9;22)(q34;q11) – implicando na formação do gene BCR/ABL. Esse gene híbrido codifica uma proteína quimérica BCR ABL de 210kD, com hiperatividade tirosina-quinase, a qual estimula a proliferação celular, proporcionando o aparecimento de neoplasia através da inibição da apoptose, da produção independente do fator de crescimento e por alterar as interações célula-célula e célula-matriz.^{7,8}

Instituições:

¹ Departamento de Onco-Hematologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador/BA.

² Grupo de pesquisa Epidemiologia, Biologia Celular e Terapia de doenças oncológicas, hematológicas e imunológicas da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador/BA.

³ Departamento de Transplante de Medula Óssea do Hospital Português da Bahia, Salvador/BA.

⁴ Estudante de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador/BA.

Correspondência:

Dr. Ronald Pallotta

Alameda dos Jasmins, 88 / 1902, Ed. Jardim das Mangueiras, CEP 41825-000, Salvador/BA.

Tel.: (71) 3334-2392 Fax: (71) 3237-2943

E-mail: tmobahia@yahoo.com.br

A terapêutica da LMC iniciou-se com arsênico e radioterapia, com certo controle dos sintomas. No início da década de 1950, o tratamento de escolha era o bulssufano que, apesar da melhora na qualidade de vida, predispunha a progressão às fases avançadas da doença, tendo sido substituído pela hidroxiuréia (HU), outra droga citostática também paliativa.^{9,10} Nos anos 70, o transplante de células hematopoiéticas progenitoras (TCHP) apareceu como tratamento de escolha, cujo objetivo era a cura, porém, com reduzido público alvo devido à baixa disponibilidade de doador compatível imunologicamente, além da alta percentagem de mortalidade (cerca de 40%) devida principalmente à doença do enxerto versus hospedeiro e a infecções associadas com a imunossupressão.^{11,12} Dez anos mais tarde, surge como opção terapêutica o interferon- α (INF- α) combinado ou não com HU ou citarabina, com melhores perspectivas que o tratamento convencional, sendo capaz de obter remissão citogenética, oferecendo aumento da sobrevida, mas, em contrapartida, com sérios efeitos colaterais.¹³⁻¹⁵

Em 1998 chega ao mercado o mesilato de imatinibe (MI), um inibidor de tirosina quinase que, consoante o TCHP, tem como alvo a remissão molecular. O MI revolucionou o tratamento da LMC, podendo ser utilizado em todos os estágios da doença, levando à resposta hematológica, citogenética e molecular, elevando a sobrevida livre de progressão em cinco anos para cerca de 90% daqueles pacientes em FC e reduzindo em 20% a indicação de TCHP nessa fase, muito embora alguns autores ainda considerem este o único método curativo.^{14,16,17}

OBJETIVO

Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes tratados para leucemia mieloide crônica e comparar a sobrevida em relação ao tratamento com transplante alogênico de medula óssea e mesilato de imatinibe em um centro de referência na Bahia.

MÉTODOS

O estudo é observacional, caracterizado por um desenho descritivo, retrospectivo e de corte transversal. Apresentou como critério de inclusão a população composta por pacientes com diagnóstico confirmado de LMC, acompanhados em um centro de referência da Bahia, composto pela conjugação do Ambulatório Didático Assistencial de Brotas da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências (ADAB/FBDC) e o Centro de Transplante de Medula Óssea do Hospital Português da Bahia.

Por ser um estudo retrospectivo, a coleta de alguns dados foi inviável na maioria dos prontuários revisados, como tempo de doença prévio aos tratamentos e parâmetros que permitissem o cálculo dos riscos de Sokal e de Gratwohl, porém esses dados não foram utilizados como critérios de exclusão.

Foram excluídos da amostra indivíduos cujas informações contidas em prontuário foram insuficientes para definição do diagnóstico, do perfil epidemiológico, da sobrevida bem como aqueles que não tivessem feito tratamento com TCHP e/ou MI, ou que tivessem abandonado o tratamento com MI antes de completados três meses.

Os dados que compuseram a amostra foram computados em banco de dados utilizando Microsoft Access 12.0 para Windows® e submetidos a análise estatística utilizando Epi Info 3.5.1 para Windows®. Para análise da sobrevida global e sobrevida livre de progressão da doença foi utilizado o programa GraphPad Prism 4.02 para Windows® e o método de análise de sobrevida usado foi o de Kaplan Meier, tendo sido feito teste de redução logarítmica para comparação das curvas.

Foram considerados válidos os dados com influência de acaso inferior a 5% ($p < 0,05$), com intervalo de confiança de 95% (IC95%).

RESULTADOS

Análise Epidemiológica

A população estudada foi composta de 73 indivíduos. A mediana das idades da população foi de 39 anos (10 - 76), tendo havido predomínio do sexo masculino com 69,9% (n=51) dos pacientes (IC95%; 58 - 80,1) de cor não branca, correspondendo a 64,4% (IC95%; 52,3 - 75,3) e em sua maioria 53,4% (n=39) procedentes de Salvador (IC95%; 41,4 - 65,2). Da população estudada, a fase clínica predominante ao diagnóstico foi FC totalizando 78,1% (n=57) da amostra, ao passo que 19,2% dos pacientes (n=14) se encontravam na FA, 2,7% (n=2) em CB. (Tabela 1)

Tabela 1: Variáveis Epidemiológicas da Amostra Populacional

Variável	Geral
Amostra	73
Idade	Mediana 39 (10-76)
Sexo	Masculino 69,9% Feminino 30,1%
Cor	Branco 35,6% Não Branco 64,4%
Procedência	SSA ^a 53,4% Fora de SSA 46,6%
Fase da LMC ^b	FC ^c 78,1% FA ^d 19,2% CB ^e 2,7%

a SSA = Salvador; b LMC = leucemia mieloide crônica; c FC = fase crônica; d FA = fase acelerada; e CB = crise blástica

Análise dos Grupos de Tratamento

Dos setenta e três pacientes que compuseram a amostra da análise epidemiológica, um foi excluído por não ter iniciado o tratamento até a conclusão da coleta dos dados e outro por abandono do tratamento com MI antes de completar três meses. Dessa maneira, foram incluídos no estudo comparativo da eficácia do tratamento 71 indivíduos.

Grupo tratado com Mesilato de Imatinibe

O grupo tratado com MI era composto de 46 pacientes com mediana de idade 40,5 anos (18 - 76). A LMC foi predominante no sexo masculino com 63% (n=29) da população (IC95%; 47,5 - 76,8). Quando analisada a prevalência da doença, considerando a etnia do paciente, foi encontrada discreta predominância da cor não branca com 52,2% (n=24). A maioria dos pacientes desse grupo era proveniente de Salvador, correspondendo a 58,7% (IC95%; 43,2 - 73). A fase clínica predominante ao diagnóstico foi FC com 84,8% da população (n=39), enquanto 15,2% da amostra encontravam-se

em FA, não havendo pacientes em CB (Tabela 2). Dentre todos os pacientes desse grupo, 32 fizeram tratamento prévio. Dezenove foram previamente tratados exclusivamente com HU, dois apenas com INF- α e 11 fizeram uso de ambas as drogas. Quatorze indivíduos não realizaram tratamento prévio (Figura 1). Aproximadamente 65,2% (n=30) dos pacientes tratados com MI obtiveram resposta citogenética maior completa (RCMC) (IC95%; 49,8 - 78,6) após o período de tratamento avaliado; quatro pacientes (8,7%) obtiveram resposta citogenética maior parcial (RCMP) (IC95%; 2,4 - 20,%), três (6,5%) chegaram a resposta citogenética menor (RCm) (IC95%; 1,4 - 17,%) e nove (19,6%) não obtiveram resposta citogenética (IC95%; 9,4 - 33,9). Nesse grupo, a sobrevida global correspondeu a 87,5%, (Figura 2) com mediana indefinida, tendo havido dois óbitos. Um dos pacientes falecidos encontrava-se em FC ao diagnóstico e obteve RCMP, ao passo que o outro foi diagnosticado em FA, alcançando RCMP. A sobrevida livre de progressão da doença foi de 63,2%, (Figura 3) com mediana de sobrevida indefinida.

Tabela 2: Variáveis Epidemiológicas da Amostra Populacional por Grupo de Tratamento

Variável		Mla	TCHPb
Amostra		46	25
Idade	Mediana	40,5 (18-76)	29 (10-56)
Sexo	Masculino	63%	88%
	Feminino	37%	12%
Cor	Branco	47,8%	16%
	Não Branco	52,2%	84%
Procedência	SSA ^a	58,7%	48%
	Fora de SSA	41,3%	52%
Fase da LMC ^b	FC ^e	84,8%	68%
	FA ^f	15,2%	24%
	CB ^g	-	8%

aMI = mesilato de imatinibe; b TCHP = transplante de células hematopoiéticas progenitoras; cSSA = Salvador; dLMC = leucemia mielóide crônica; eFC = fase crônica; fFA = fase acelerada; gCB = crise blástica.

Figura 1: Proporção de Pacientes do Grupo Mesilato de Imatinibe Submetidos ou não Tratamento Prévio. HU = hidroxiuréia; INF = interferon- α .

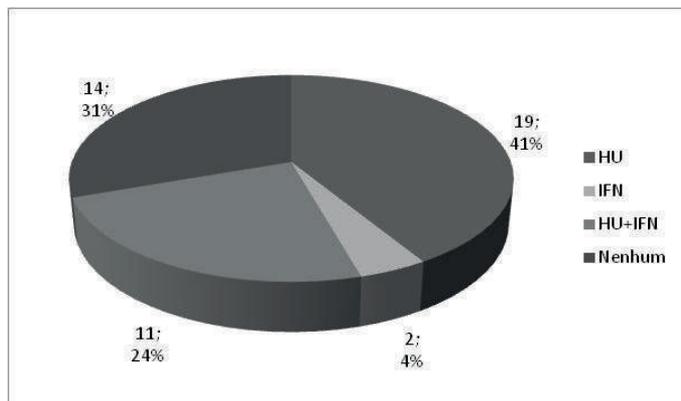


Figura 2: Sobrevida Global do Grupo Tratado com Mesilato de Imatinibe

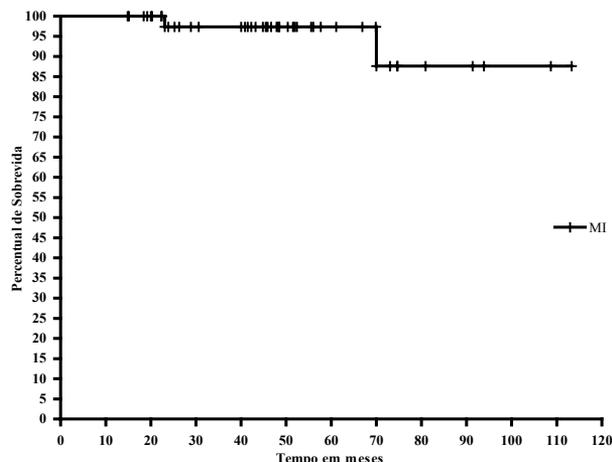
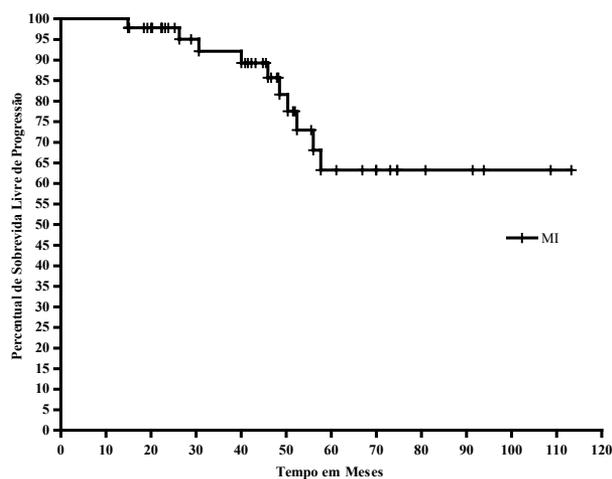


Figura 3: Sobrevida Livre de Progressão da Doença do Grupo Tratado com Mesilato de Imatinibe



Grupo tratado com Transplante de Células Hematopoiéticas Progenitoras

Vinte e cinco pacientes foram submetidos a TCHP. A mediana de idade foi de 29 anos (10 - 56). A maior prevalência da doença nesse grupo era do sexo masculino com 88% (IC95%; 68,8 - 97,5), pacientes de cor não branca (84%. IC95%; 63,9 - 95,5) e procedentes de fora de Salvador (52%. IC95%; 27,8 - 68,7). Dentro dessa amostra, 68% (n=17) dos pacientes foram diagnosticados em FC, enquanto 24% (n=6) tinham como fase clínica FA e 8% (n=2) encontravam-se em CB (Tabela 2). A sobrevida global nesse grupo foi de 43,1% com mediana de 60 meses, tendo ocorrido 13 mortes (Figura 4). Nessa amostra, a sobrevida livre de progressão da doença foi de 28,9%, com mediana de 60 meses (Figura 5).

Quando analisada separadamente a fase clínica do diagnóstico por grupo de tratamento, notou-se maior sobrevida nos pacientes tratados com MI que se encontravam em FC (figura 6) ou FA (figura 7). Da mesma maneira, quando analisada a curva de sobrevida livre de progressão da doença estratificada por fase clínica e grupo de tratamento, observou-se que a população tratada com MI apresentou melhor resposta ao tratamento em ambas as fases, FC e FA (Figura 8 e Figura 9). Contudo, não é possível afirmar a veracidade dos achados demonstrados nas Figuras 7, 8 e 9, uma vez que os três não apresentaram significância estatística.

Figura 4: Sobrevida Global do Grupo Tratado com Transplante de Células Hematopoéticas Progenitoras.

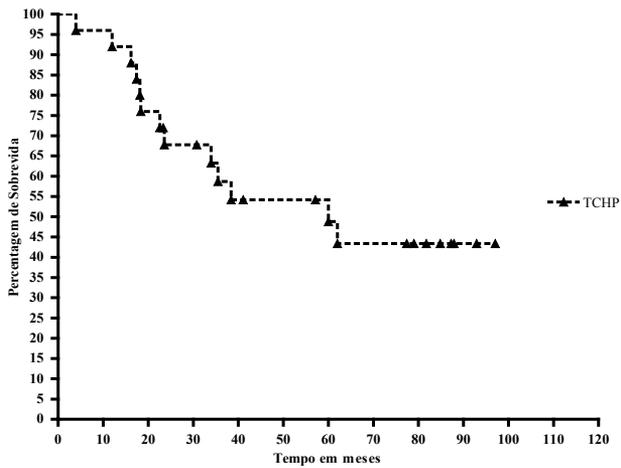


Figura 5: Sobrevida Livre de Progressão da Doença do Grupo Tratado com Transplante de Células Hematopoéticas Progenitoras.

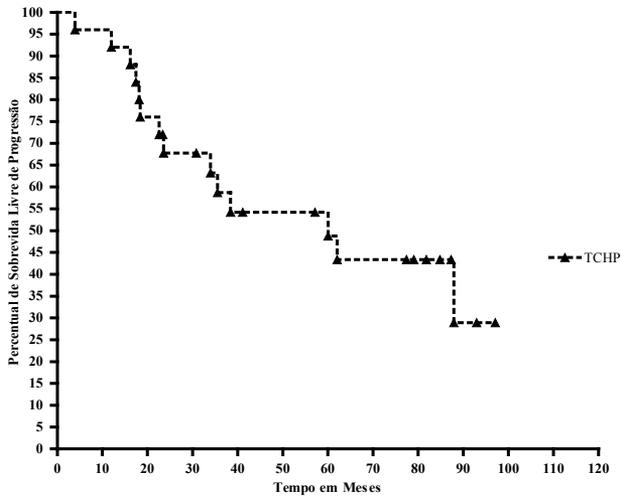
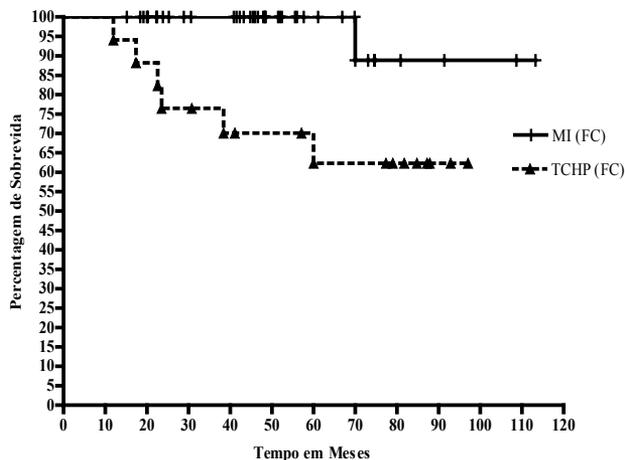


Figura 6: Sobrevida Global dos Pacientes Diagnosticados em Fase Crônica, por grupo de Tratamento.



A proporção de óbitos foi superior no grupo tratado com TCHP (52%), quando comparado ao grupo que fez uso de MI (4,3%), o que é condizente com a literatura.^{11,12} Esse achado justifica a veracidade da grande diferença entre a sobrevida global dos pacientes tratados com MI (87,5%) e aqueles em que a terapêutica foi o TCHP (43,1%), como visto na Figura 10. A superioridade do tratamento com MI ainda pode ser notada através das curvas de sobrevida livre de progressão da doença (Figura 11), sendo concordante com a literatura¹⁸.

Figura 7: Sobrevida Global dos Pacientes Diagnosticados em Fase Acelerada por grupo de Tratamento.

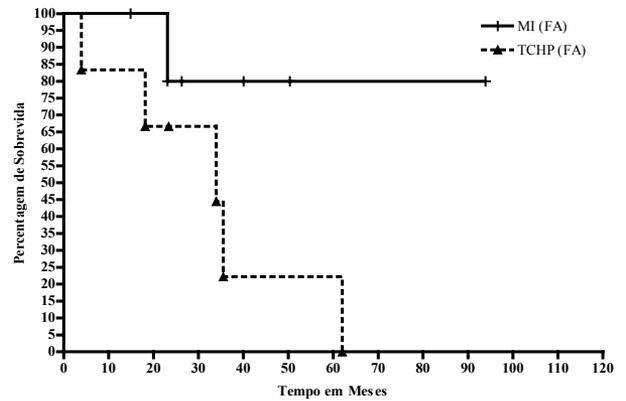


Figura 8: Sobrevida Livre de Progressão da Doença dos Pacientes Diagnosticados em Fase Crônica por grupo de Tratamento.

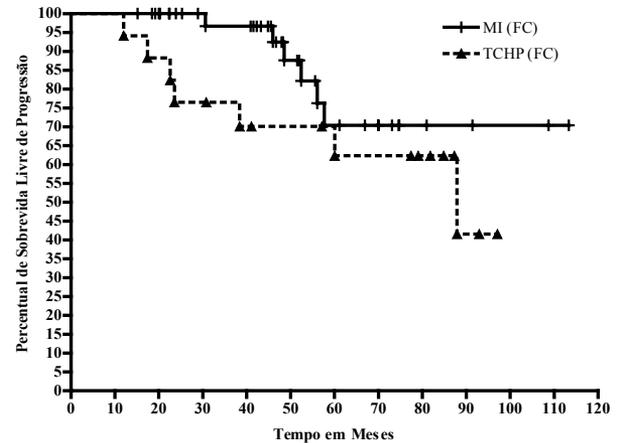


Figura 9: Sobrevida Livre de Progressão da Doença dos Pacientes Diagnosticados em Fase Acelerada por grupo de Tratamento.

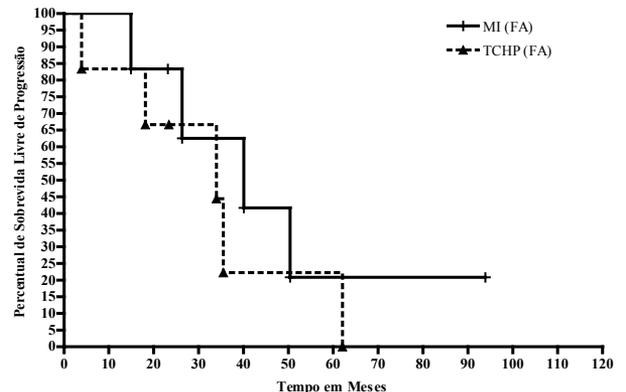


Figura 10: Sobrevida Global do Grupo Tratado com Mesilato de Imatinibe comparada à do Grupo Tratado com Transplante de Células Hematopoiéticas Progenitoras.

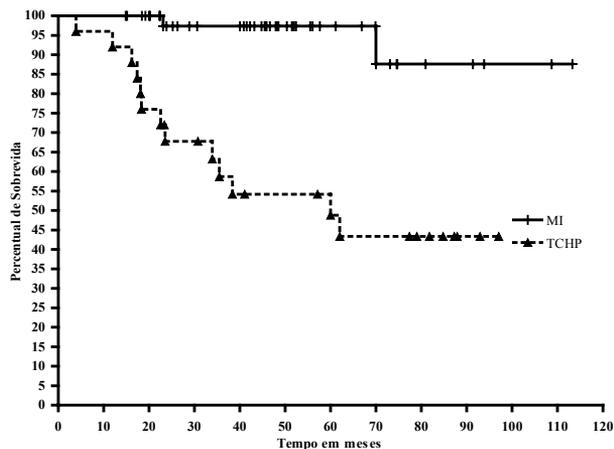
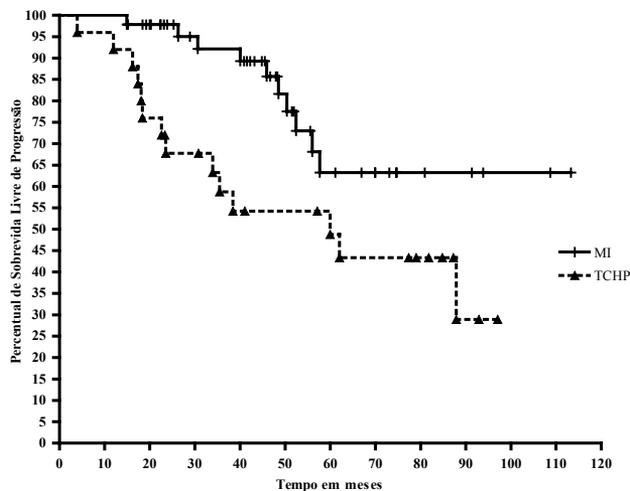


Figura 11: Sobrevida Livre de Progressão da Doença do Grupo Tratado com Mesilato de Imatinibe comparada à do Grupo Tratado com Transplante de Células Hematopoiéticas Progenitoras.



DISCUSSÃO

O presente trabalho objetivou descrever a epidemiologia da LMC em um centro de referência de Salvador-BA e comparar a eficácia do tratamento com MI e TCHP no que diz respeito à sobrevida. A patologia em questão acrescenta grande relevância ao estudo em vista de sua significativa incidência entre as leucemias, bem como sua rápida progressão e inevitável fatalidade quando não tratada. Embora determinados parâmetros não tenham sido analisados de acordo com as recomendações do grupo Leukemia Net 2009, alguns dados importantes podem ser discutidos.

A mediana de idade dos indivíduos deste estudo ao diagnóstico (39 anos) encontra-se 16 anos abaixo do limite inferior referido na literatura (entre 55 e 65 anos).^{5,19} Provavelmente, esse achado reflete o fato de que casuísticas nacionais mostram que a mediana de idade é no mínimo dez anos mais baixa do que a encontrada na literatura internacional.³ A predominância da LMC no sexo masculino apresentada aqui aproxima-se daquela encontrada na literatura (2:1).¹⁴ A patologia do presente estudo foi predominante na cor não branca, não coincidente com os dados da literatura

internacional, os quais demonstram predominância da cor branca.¹⁶ Como não foi encontrado na literatura consultada relato de trabalho realizado no Brasil com o respectivo dado epidemiológico, não se pode afirmar sua discordância, visto que a população da Bahia é predominantemente não branca. Não foi encontrada diferença significativa quanto à procedência dos pacientes aqui analisados.

Em concordância com a literatura, a fase clínica predominante ao diagnóstico foi FC (78,1%).³ Nessa fase, foi encontrado o menor percentual de óbitos, 12,3% (n=7), ao passo que na FA ocorreu óbito em 46,2% (n=6) dos pacientes e em CB 100% da amostra (n=2) morreram.

Com relação ao tratamento, observa-se que a população tratada com MI apresentou melhor resposta ao tratamento em ambas as fases, FC e FA (Figuras 8 e 9), embora tal diferença não seja uma diferença estatisticamente significativa. No entanto, na literatura internacional são descritos dados concordantes com os achados do presente trabalho, fortalecendo a possibilidade de a estatística ter sido afetada pelo pequeno número da amostra ou pelo curto tempo de acompanhamento.^{17,19} Nesse universo, observa-se peso maior do tratamento no desfecho da doença do que na fase clínica na qual o indivíduo encontrava-se no momento do diagnóstico. Assim, dos sete pacientes falecidos em FC, apenas um estava em uso de MI, o mesmo ocorrendo com os seis em FA. Nesse aspecto, a proporção de óbitos na FC para tratados com MI ficou em 2,6%, enquanto que para indivíduos tratados com TCHP, na mesma fase clínica, a proporção foi de 35,3%. Quando analisada a FA, observou-se 16,7% de óbitos no grupo tratado com MI e 83,3% naqueles em que a terapêutica de escolha foi TCHP. Ao avaliar o tratamento de pacientes diagnosticados com CB, não se pode afirmar a mesma superioridade do MI, uma vez que nessa situação a patologia é incurável sem TCHP, sendo este indicado após indução da segunda FC.¹² Assim, os dois pacientes que foram diagnosticados nessa fase foram submetidos ao TCHP e vieram a óbito. A superioridade do mesilato de imatinibe, vista nas Figuras 10 e 11 justifica a indicação de MI como tratamento de primeira escolha para LMC, tendo diminuído a indicação de TCHP em cerca de 20%.^{12,14} Esse último continua indicado na primeira fase crônica em crianças, uma vez que não há consenso para uso do MI nessa fase, bem como em falha na remissão hematológica após seis meses de tratamento e falha na remissão citogenética completa após 18 meses, em caso de perda da resposta obtida ou quando ocorre progressão para CB.¹² No entanto, antes da realização do transplante ainda deve ser feito teste terapêutico com as novas drogas inibidoras de tirosina quinase, o *Dasatinibe* e o *Nilotinibe*.

Quando analisada a resposta citogenética do grupo MI, observou-se que nove pacientes (19,6%) não obtiveram remissão, concordando com o relatado na literatura. Essa resistência pode ter sido devida aos baixos níveis plasmáticos da droga, problemas no seu transporte para dentro da célula, bem como por perda da inibição do BCR-ABL, secundária a mutações no ABL.¹⁴ Assim, é possível associar a provável causa do desfecho fatal dos dois pacientes tratados com MI ao abandono do tratamento ou ao uso inadequado da droga, uma vez que um dos indivíduos encontrava-se em FC ao diagnóstico, chegando a alcançar RCMP, enquanto o outro foi diagnosticado em FA e chegou a RCMC. No grupo tratado com TCHP, no qual 13 indivíduos vieram a óbito, a grande maioria desses foi decorrente de complicações secundárias ao tratamento (sepse, n=1; infecção por citomegalovírus, n=1; doença do enxerto contra o hospedeiro,

n=8), dois secundários à recidiva e outro por causa desconhecida.

O tratamento prévio com HU e/ou INF- α , e a ausência deste não apresentaram diferenças com significância estatística quando observado o desfecho da resposta citogenética ou da sobrevida no grupo MI. Não foi avaliada a influência do tratamento prévio com essas drogas no grupo transplantado, sendo impossível inferir se há melhor ou pior resposta dos pacientes submetidos a terapias anteriores. Da mesma maneira, a influência de drogas que tratam doenças crônicas, a exemplo de diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica utilizadas concomitantemente ao MI ou por pacientes que realizaram TCHP não foi avaliada. Assim, é importante que novos

trabalhos avaliem a associação dessas variáveis.

CONCLUSÃO

Paciente do sexo masculino, com idade mediana de 39 anos, não branco e diagnosticado em fase crônica é o perfil epidemiológico predominante nos pacientes tratados para LMC em centro de referência de Salvador-BA.

Ao se analisar as curvas de sobrevida global e livre de progressão da doença, o tratamento com MI apresenta melhor eficácia que o TCHP, além de menor mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Chronic myeloid leukemia accounts for approximately 15% of all leukemias. It is a chronic clonal myeloproliferative disorder that can occur at any age, but its peak incidence is in individuals between the sixth and seventh decades of life. It classically evolves in three stages: chronic, accelerated and blast crisis. Diagnosis is based on clinical findings in peripheral blood and bone marrow examination with cytogenetic analysis and molecular biology. Currently, the two most commonly used therapies are tyrosine kinase inhibitors like imatinib mesylate, which revolutionized the treatment of the disease and transplantation of hematopoietic progenitor cells, considered by many authors the only curative method. **Purpose:** The objective of this study is to describe the epidemiological profile of patients treated for chronic myeloid leukemia comparing the response to treatment in a reference center in Bahia, Northeastern Region of Brazil. **Methods:** We conducted an observational, descriptive, retrospective cross-sectional study, in which 73 records were analyzed. **Results:** The median age was 39 years, predominantly male (69.9%) and nonwhite (64.4%). The stage was the predominant clinical disease (78.1%), followed by accelerated (19.2%) and blast crisis (2.7%). The overall survival rates in groups treated with imatinib mesylate and transplants accounted for 87.5% and 43.1% respectively. Survival rates free of disease progression for same groups were 63.2% and 28.9% respectively. **Conclusion:** It can be concluded that male patients with median age of 39 years, nonwhites and diagnosed in chronic phase are the predominant epidemiological profile of patients treated in a reference center of Salvador. Likewise, upon analyzing the curves of overall survival and progression-free disease, it is concluded that treatment with imatinib mesylate has better effective, decreasing the mortality compared to transplantation.

Keywords: Leukemia, Myelogenous, Chronic; Therapeutics; Transplantation.

REFERÊNCIAS

- Pallotta R, Lima DF, Cal F, Almeida M, Conchon M. Tratamento da Recidiva da Leucemia Mielóide Crônica Após Transplante de Medula Óssea Alogênico Utilizando Mesilato de Imatinibe: Relato de Três Casos. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2006;28(2):157-60.
- Esfahani MK, Morris EL, Dutcher JP, Wiernik PH. Blastic Phase of Chronic Myelogenous Leukemia. *Current Treatment Options in Oncology*. 2006;7:189-99.
- Bortolheiro TC, Chiattonne CS. Leucemia Mielóide Crônica: História Natural e Classificação. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008;30(1):3-7.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Estimativa 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007.
- Goldman J. Chronic Myeloid Leukemia. *ABC of Clinical Haematology*. 1997;314:657-60.
- Bauduer F, Dastugue N, Toiron Y, Gabert J. Atypical Ph-negative Chronic Myeloid Leukemia (CML) with an Acute Lymphoblastic Leukemia Onset and a Variant BCR-ABL Transcript (b3-a3 Junction). *Hematology and Cell Therapy*. 2000;42(2-3):155-7.
- Onozawa M, Fukuhara T, Takahata M, Yamamoto Y, Miyake T, Maekawa I. A Case of Myelodysplastic Syndrome Developed Blastic Crisis of Chronic Myelogenous Leukemia with Acquisition of Major BCR/ABL. *Annals of Hematology*. 2003;82:593-5.
- Horita M, Andreu Ej, Benito A, Arbona C, Sanz C, Benet I, et al. Blockade of the Bcr-Abl Kinase Activity Induces Apoptosis of Chronic Myelogenous Leukemia Cells by Suppressing Signal Transducer and Activator of Transcription 5-dependent Expression of Bcl-xL. *The Journal of Experimental Medicine*. 2000;191(6):977-84.
- Silver Rt, Woolf Sh, Hehlmann R. An Evidence-Based Analysis of Busulfan, Hydroxyurea, Interferon and Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Treating the Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia: Developed for the American Society of Hematology. *Blood*. 1999;94(5):1517-36.
- Goldman J. Management Decisions in Chronic Myeloid Leukemia. *Seminars in Hematology*. 2003;40(1):97-103.
- Tabak DG. Transplante de Medula Óssea na Leucemia Mielóide Crônica. *Medicina*. 2000;33:232-40.
- Aranha FJP. Leucemia Mielóide Crônica – Transplante de Medula Óssea. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008;30(1):41-6.
- Gouveia ME. Análise do Padrão de Metilação em Genes Supressores de Tumor na Leucemia Mielóide Crônica. Dissertação Submetida à Universidade Federal Fluminense Visando a Obtenção do Grau de Mestre em Neuroimunologia. 2007.
- Pagnano Kbb. Leucemia Mielóide Crônica – Causas de Falha no Tratamento com Mesilato de Imatinibe. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008;30(1):22-26.
- Frazer R, Irvine AE, McMullin MF. Chronic Myeloid Leukaemia in The 21st Century. *The Ulster Medical Society*. 2007;76(1):8-17.
- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 1999;341(3):164-72.
- Savani Bn, Rezvani K, Mielke S, Montero A, Kurlander R, Carter Cs, et al. Factors Associated with Early Molecular Remission after T Cell-Depleted Allogeneic Stem Cell Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia. *Blood*. 2006;107(4):1688-95.
- Funke VM, Setubal Dc, Ruiz J, Azambuja AP, Lima DH, Kojo TK, et al. Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica com Mesilato de Imatinibe. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008;30(1):27-31.
- Almeida PSR, Saddy VA. Monitoramento de Doença Residual Mínima Crônica por PCR em Tempo Real. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007;29(4):382-6.