

Artigo / Article

## Análise crítica das recomendações formuladas por um painel de *experts* para o cuidado clínico de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica

### *Critical analysis of the recommendations from an expert panel on the management of patients with Chronic Myeloid Leukemia*

Nelson Spector

As recomendações sobre Leucemia Mielóide Crônica feitas em 2006 por um painel de *experts*, em nome do "European Leukemia Network", foram adotadas internacionalmente como um roteiro para a monitoração e tratamento da doença. Passados 18 meses de sua publicação, fazemos aqui um sumário dessas recomendações e em seguida apontamos diversas áreas em que as recomendações poderão ser aperfeiçoadas e atualizadas. Aspectos específicos relacionados à aplicação das recomendações no Brasil são também considerados. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008; **30**(Supl.1):8-12.

**Palavras-chave:** Leucemia Mielóide Crônica; tratamento; imatinibe.

#### Introdução

A descoberta do papel dos inibidores de tirosina quinases no tratamento da leucemia mielóide crônica foi, provavelmente, a maior inovação do tratamento hematológico da última década. Desde as duas primeiras publicações sobre o tema, em 1996<sup>1,2</sup> até o final de 2007, uma maré montante de artigos sobre imatinibe vem se acumulando na literatura médica internacional (Tabela 1).

Nesses artigos, tem-se buscado caracterizar, com a rapidez possível, as propriedades farmacológicas da nova droga, os métodos de monitoração da resposta ao tratamento, os resultados clínicos propiciados e as medidas possíveis de prevenção e manejo da resistência à droga.

Com o objetivo de sistematizar essa massa de informações e oferecer aos clínicos um roteiro adequado para o cuidado dos pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC), um destacado grupo de autores de diversos países da Europa, EUA e Austrália publicou, em 2006, um oportuno artigo de revisão.<sup>3</sup> Em virtude da escassez de evidências oriundas de estudos clínicos randomizados, os autores destacaram, na introdução do artigo, que o momento ainda era prematuro para a publicação de uma diretriz (*guideline*) baseada em evidências. A análise publicada refletiu assim a opinião

Tabela 1. Número de artigos com a palavra "imatinib" registrados no PubMed

Ano	Artigos
1996-99	17
2000	28
2001	148
2002	328
2003	606
2004	668
2005	754
2006	846
2007	984

consensual daqueles *experts*, com base na sua interpretação dos dados publicados e na sua vasta experiência clínica. Os autores, conscientes da velocidade vertiginosa com que novas informações vêm se acumulando nesta área, intitularam o artigo como "Conceitos em desenvolvimento no manejo da leucemia mielóide crônica".

Estes conceitos tornaram-se conhecidos como "recomendações da LeukemiaNet", e foram imediatamente aceitos pela comunidade médica internacional como o roteiro ideal para o cuidado de pacientes com LMC. No momento em que

Professor Titular de Hematologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro-RJ.

**Correspondência:** Nelson Spector  
Rua Maria Angélica, 326/501 – Lagoa  
22461-152 – Rio de Janeiro-RJ – Brasil  
E-mail: [spector@ufrj.br](mailto:spector@ufrj.br)

nos propomos a discutir um conjunto de recomendações para o manejo da LMC no Brasil, nada mais apropriado do que fazer uma pausa inicial para refletir sobre as recomendações da LeukemiaNet. Neste artigo, buscamos inicialmente sumarizar aquelas recomendações e, em seguida, apontar diversas áreas em que emendas e atualizações provavelmente serão necessárias nos próximos anos, para incorporar informações obtidas após a sua publicação.

### Um breve sumário das recomendações da LeukemiaNet

A maior parte das informações que fundamentaram as recomendações da LeukemiaNet é originária do "Estudo IRIS", um ensaio clínico de fase III, ativado em junho de 2000 para comparar o imatinibe com a associação de interferon + citarabina no tratamento inicial da LMC.<sup>4</sup> Devido ao meticuloso acompanhamento clínico-laboratorial daquela coorte inicial de 1.106 pacientes, as informações coletadas pelo estudo IRIS tornaram-se uma fonte de dados de valor inestimável.

O primeiro passo para a uniformização de uma conduta clínica é a definição de critérios objetivos de resposta ao tratamento. A Tabela 2 resume os critérios operacionais consagrados pelo estudo IRIS e adotados internacionalmente para a avaliação da resposta ao tratamento. Para estes critérios são empregados métodos clínicos (exame físico e hemograma), citogenéticos e moleculares (RT-PCR e *nested-PCR*).

O passo seguinte foi estabelecer a frequência ideal de realização desses exames, de modo a capturar de forma racional a redução progressiva do clone leucêmico induzida pela inibição da tirosino quinase BCR-ABL (Tabela 3).

O principal avanço conceitual das recomendações foi a definição de categorias de resposta ao tratamento (Tabela 4). Essas categorias refletem as correlações observadas entre os vários critérios de resposta, ao longo do tratamento, e as probabilidades ulteriores de falha ou sucesso terapêutico.

O painel recomendou que a dose inicial diária de imatinibe deva ser de 400 mg. Ademais, formulou recomendações de manejo clínico em caso de resposta subótima ou falha ao tratamento (Tabela 5).

Finalmente, o painel reconheceu que as mutações são um dos mecanismos mais comuns de resistência ao imatinibe. Por esse motivo, sugeri que uma análise mutacional

Tabela 2. Critérios de resposta ao tratamento com inibidores de tirosino-quinases

Resposta	Definição
Resposta hematológica	normalização da contagem total e diferencial de leucócitos no sangue periférico, e do tamanho do baço
Resposta citogenética	
Mínima	66%-95% metáfases Ph-positivas
Menor (minor)	36%-65% metáfases Ph-positivas
Parcial	1%-35% metáfases Ph-positivas
Completa	0% metáfases Ph-positivas
Maior (major)	Resposta Parcial + Completa
Resposta molecular	redução $\geq 3$ logs de bcr-abl
Maior	RT-PCR negativo e "nested-PCR" negativo
Completa	

Tabela 3. Frequência recomendada de monitoração laboratorial da resposta ao tratamento

	Hemogramas	Citogenética	RT-PCR
Ao diagnóstico	Semanalmente até estabilizar	Antes de iniciar o imatinibe	Antes de iniciar o imatinibe
Após obter resposta hematológica completa	Cada 2-4 semanas	Cada 6 meses	Cada 3 meses
Após obter resposta citogenética completa	Cada 6-8 semanas	Anualmente (?)*	Cada 3 meses
Após obter resposta molecular completa	Cada 6-8 semanas	Anualmente (?)*	Cada 3 meses

\* O ponto de interrogação indica que alguns experts consideram desnecessária a citogenética anual nos pacientes com resposta citogenética completa que apresentam bons resultados na monitoração molecular

Tabela 4. Categorias de resposta clínica ao tratamento da leucemia mielóide crônica com imatinibe, de acordo com as recomendações da LeukemiaNet<sup>3</sup>

Resposta	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
Ótima	RHC	RCP	RCC	RMM
Subótima	sem RHC	Sem RCP	Sem RCC	Sem RMM
Falha	Sem RH	Sem RHC ou RC	Sem RCP	Sem RCC

RHC=resposta hematológica completa; RCP=resposta citogenética parcial  
RCC=resposta citogenética completa; RMM=resposta molecular maior

Tabela 5. Resumo das recomendações de conduta clínica de acordo com a resposta<sup>3</sup>

Resposta	Conduta clínica
Ótima	Manter o tratamento e a monitoração
Subótima	1ª opção: aumentar a dose de imatinibe. Considerar transplante de medula óssea em caso de alto risco de progressão e baixo risco de transplante Considerar novas drogas
Falha	Considerar transplante de medula óssea; considerar aumento da dose de imatinibe se não houver intolerância ou mutação T315I; e considerar novas drogas

RHC=resposta hematológica completa; RCP=resposta citogenética parcial  
RCC=resposta citogenética completa; RMM=resposta molecular maior

deve ser feita em todos os casos de resposta subótima, de falha, ou de aumento no número de transcritos BCR-ABL, desde que esse aumento seja confirmado em duas determinações consecutivas.

### Aspectos passíveis de reavaliação nas recomendações da LeukemiaNet

#### *Adesão ao tratamento ("compliance")*

É curioso observar que as recomendações da LeukemiaNet, embora se refiram à baixa adesão ao tratamento dos pacientes que usavam interferon, não tocam no tema em relação ao imatinibe. Uma proporção substancial de pacientes tratados com imatinibe não usa o medicamento na dose recomendada. Um recente estudo nos EUA indicou taxa de adesão de 75%.<sup>5</sup> É provável que, em países em desenvolvimento, como o nosso, tenhamos taxas bem mais baixas de adesão. Seja devido aos efeitos colaterais ou à incerteza sobre a obtenção do medicamento, muitos pacientes tentam "economizar" e utilizam somente uma fração da dose total diária. Quase todas as metodologias para avaliação do *compliance* são imperfeitas, pois podem ser fraudadas pelo paciente. A melhor alternativa é a dosagem do nível plasmático da droga, e este procedimento, ainda de difícil execução em nosso meio, vem se tornando desejável em pacientes que apresentam resposta subótima ao tratamento.

A educação dos pacientes sobre a necessidade imperiosa de uso da dose prescrita é um dos aspectos mais importantes de todo o tratamento e deve ser reafirmada a cada consulta.

#### *Dose inicial de imatinibe*

O imatinibe é provavelmente a única droga antineoplásica utilizada em dose fixa para todos os pacientes adultos, qualquer que seja a sua idade, peso ou altura. A dose inicial de 400 mg de imatinibe foi estabelecida às pressas antes do início do estudo IRIS, com base nas evidências de que, nesta dose, 98% dos pacientes apresentavam resposta hematológica completa.<sup>6</sup> Devido ao alto custo do medicamento, e diante das evidências de grande eficácia do imatinibe nesta dosagem, quase todos os centros mundiais a aceitaram. No entanto, há evidências de que dosagens mais altas podem ser mais eficazes. Dados preliminares apresentados em congressos pelo grupo do Hospital M. D. Anderson sugerem que o tratamento inicial com 800 mg produz respostas citogenéticas completas mais rápidas e mais frequentes, independentemente do grupo de risco Sokal.<sup>7</sup> Essa dose produziu também resposta molecular maior em 82% dos pacientes em três anos, contra 64% naqueles que usaram 400 mg, e uma sobrevida livre de progressão superior.<sup>7</sup> No entanto, estas são comparações de duas coortes sequenciais, sem randomização, o que enfraquece a evidência. Um grande estudo randomizado (SPIRIT, [www.spirit-cml.org](http://www.spirit-cml.org)) está em andamento para esclarecer essa questão.

Informações mais recentes sobre a farmacologia do imatinibe apontam também para a provável necessidade de individualização da dose terapêutica. Há evidências de que o nível plasmático de imatinibe varia muito entre indivíduos em uso de 400 mg, e que níveis baixos parecem se correlacionar com maior probabilidade de falha ao tratamento.<sup>8</sup> Por esse motivo, e também para a avaliação da adesão ao tratamento, a dosagem de níveis plasmáticos deverá se tornar um procedimento mais comum, recomendado para avaliar precocemente os pacientes com resposta subótima.

Por outro lado, verificou-se que o influxo intracelular do imatinibe é mediado por uma bomba de transporte ativo denominada OCT-1 (*organic cation transporter*).<sup>9</sup> Na dose de 400 mg, a inibição da tirosina quinase induzida pelo imatinibe é muito variável entre os pacientes e parece se correlacionar com a atividade individual de OCT-1. Dados preliminares do grupo australiano sugerem que, nos pacientes com baixa atividade de OCT-1, doses mais altas de imatinibe proporcionam uma redução mais intensa de BCR-ABL.<sup>10</sup>

No momento atual, o uso de doses mais altas de imatinibe ao diagnóstico é inviável no nosso meio devido ao alto custo do tratamento. Caso esse custo venha a diminuir nos próximos anos, é provável que novas recomendações sejam feitas a este respeito.

#### *Deverão ser estabelecidos novos objetivos terapêuticos após a resposta molecular maior?*

O acompanhamento continuado da coorte de pacientes tratados em primeira linha com imatinibe no estudo IRIS trouxe recentemente uma nova informação: a resposta molecular continua melhorando com o passar dos anos. Após 4,5 anos de uso de imatinibe, 78% dos pacientes atingem uma resposta molecular maior, que corresponde à redução de 3 logs nos níveis de BCR-ABL. Após cinco anos, 62% dos pacientes atingem 4 logs de redução e, após seis anos, 45% dos pacientes apresentam níveis indetectáveis de BCR-ABL. O limite de detectabilidade de BCR-ABL fica provavelmente em 4,5 logs nos melhores laboratórios.

É provável que essas reduções ulteriores se correlacionem com taxas muito baixas, quase nulas, de progressão ou falha. A mais recente análise sobre o acompanhamento até seis anos dos pacientes do estudo IRIS evidenciou que as taxas de progressão diminuem a níveis quase desprezíveis após o quarto ano (Tabela 6), provavelmente devido a esta supressão progressiva dos níveis de BCR-ABL.<sup>11</sup> É concebível, portanto, que novos objetivos terapêuticos, a serem alcançados em cinco ou seis anos, venham a ser estabelecidos e recomendados.

#### *A eficácia dos novos inibidores*

Ao longo de 2007, duas drogas foram aprovadas pelo FDA para o tratamento de pacientes que apresentam falha ao imatinibe. O dasatinibe e o nilotinibe proporcionam excelentes resultados nesse contexto, exceto nos pacientes com a

Tabela 6. Taxa de progressão anual nos pacientes em uso de imatinibe no estudo IRIS

Ano	Progressão*	Progressão para fase acelerada/blástica	
		Todos os pacientes	Após RCC
1º	3,4%	1,5%	-
2º	7,5%	2,8%	2,1%
3º	4,8%	1,6%	0,8%
4º	1,5%	0,9%	0,3%
5º	0,9%	0,6%	0%
6º	0,4%	0%	0%

\* Progressão = perda de resposta citogenética ou hematológica, morte por qualquer causa, e progressão para fase acelerada ou blástica. RCC= resposta citogenética completa

mutação T315I.<sup>12,13</sup> Um estudo cooperativo internacional, que incluiu bom número de pacientes brasileiros, comparou dasatinibe com imatinibe 800 mg/dia em pacientes com falha ao imatinibe, e sugeriu que o dasatinibe parece ser superior.<sup>14</sup> Infelizmente, dois terços dos pacientes já haviam recebido 600 mg de imatinibe antes da inclusão no estudo, e é possível que, para esses pacientes, o aumento da dose para 800 mg tenha sido insuficiente.

É provável que as recomendações da LeukemiaNet sejam revisadas para reconhecer e especificar melhor o papel desses dois inibidores nos casos de falha ao imatinibe.

#### *A controvérsia sobre os pacientes que apresentam respostas mais lentas*

A principal característica das recomendações da LeukemiaNet foi a definição de categorias de resposta de acordo com os resultados progressivos alcançados ao longo do tratamento. No entanto, persiste um debate sobre o significado e a abordagem correta dos pacientes que apresentam respostas mais lentas do que o desejado (Tabela 4), mas ainda assim progressivas.

O maior estudo voltado para essa questão incluiu 284 pacientes em fase crônica tardia, tratados com imatinibe após falha do interferon.<sup>15</sup> Esses pacientes foram divididos, arbitrariamente, em respondedores precoces ou tardios, de acordo com a obtenção de resposta citogenética completa no primeiro ano de tratamento. A sobrevida livre de falha e a sobrevida global em quatro anos nos dois grupos de pacientes foi semelhante, assim como a quantificação da doença por PCR. Os autores concluíram que, ao menos em pacientes em fase crônica tardia, os respondedores tardios têm evolução igual aos precoces, desde que a qualidade da resposta continue melhorando ao longo do tratamento.

Por outro lado, estudo assinado pelo grupo do M. D. Anderson, e publicado somente em forma de *abstract*, chegou a conclusão muito diversa.<sup>16</sup> Dentre 258 pacientes acompanhados, os autores observaram que os pacientes que não alcançaram resposta citogenética completa em um ano tiveram risco mais alto de progressão.<sup>16</sup>

Por ora, desde que o paciente apresente uma resposta continuada e progressiva, ainda que um pouco tardia em relação ao cronograma delineado na Tabela 4, é razoável manter a dose de imatinibe e acompanhá-lo com uma expectativa positiva, sem necessidade de outra avaliação ou intervenção.

#### *O valor preditivo da avaliação precoce da resposta molecular*

O grupo de Adelaide apresentou recentemente evidências de que o RT-PCR, feito no terceiro mês de tratamento, é capaz de identificar um subgrupo de pacientes com alta probabilidade de resistência ao imatinibe. Em uma análise de 52 pacientes, eles observaram que os 10 pacientes (19%) que não obtiveram redução de ao menos 1 log do BCR-ABL em três meses tiveram uma probabilidade de progressão em trinta meses de 83%, contra 5% nos 22 pacientes que alcançaram redução de 1-2 logs, e 0% nos 20 pacientes que obtiveram redução > 2 logs (p<0.001).<sup>17</sup>

Caso estes dados se confirmem, é possível que as recomendações passem a incluir a realização de RT-PCR no terceiro mês de acompanhamento. A identificação "ultra-precoce" dos pacientes com resposta inadequada seria uma estratégia excelente para aprimorar os atuais resultados do tratamento. Nesse cenário, os pacientes com resposta inadequada em três meses teriam seus níveis plasmáticos de imatinibe avaliados, e uma análise mutacional para verificar se apresentam mutações que possivelmente já antecederiam o início do tratamento.

#### *As decisões sobre o melhor tratamento em caso de falha ao imatinibe poderão ser guiadas pelo perfil de mutações?*

Na medida em que se acumula a experiência com o seqüenciamento genético para a identificação de mutações, alguns padrões de resposta vão emergindo. Há mutações que não resultam em resistência substancial ao imatinibe (por exemplo V299L, F311L), outras mutações que implicam sensibilidade apenas intermediária ao imatinibe e ao dasatinibe, mas são muito sensíveis ao nilotinibe (F317L), e ainda outras que são mais sensíveis ao dasatinibe (Y253F).<sup>18</sup>

Com a confirmação destas evidências em uma casuística mais ampla, é provável que se torne possível recomendar qual a melhor droga a ser usada para cada mutação.

#### *O papel dos inibidores de tirosino quinases no tratamento da doença avançada (fase acelerada e blástica)*

Embora estas situações clínicas não tenham sido objeto das recomendações da LeukemiaNet, cabe um comentário sobre o papel dos inibidores de tirosino quinases em pacientes que se apresentam em fase acelerada ou em crise blástica da LMC. Até hoje, esses pacientes foram tratados com doses elevadas de imatinibe (600-800 mg por dia), com resultados

decepcionantes. No entanto, a experiência recente no tratamento da leucemia linfoblástica Ph+ com associações de inibidores de tirosino quinases e quimioterapia sugere fortemente que este deva ser o caminho também nos pacientes com progressão para fases avançadas da LMC.

À medida que se alonga a experiência internacional com os inibidores de tirosino quinases, algumas hipóteses antes impensáveis já são imaginadas, entre elas a possibilidade de interrupção do tratamento em indivíduos que permanecem vários anos em resposta molecular completa, e a redução da intensidade de monitoração após o quinto ano. Essas são, no momento, apenas especulações. No entanto, as oito questões aqui discutidas refletem o fascinante e mutante cenário de indagações e análises metódicas propiciado pelo advento dessa classe de medicamentos que trouxe novo alento para os pacientes com leucemia mieloide crônica.

### Abstract

*The recommendations about chronic myeloid leukemia by a panel of experts in 2006 on behalf of the "European Leukemia Network" have been internationally accepted as a guide for monitoring and treatment of this disease. Eighteen months after its publication, we present here a summary of these recommendations, and point to areas in which they might be improved and updated. Specific aspects of the application of these recommendations in Brazil are also considered. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008; 30 (Supl.1):8-12.*

**Key words:** Chronic myeloid leukemia; treatment; imatinib.

### Referências Bibliográficas

- Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, *et al.* Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med.* 1996;2(5):561-6.
- Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, *et al.* Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase *in vitro* and *in vivo* by a 2-phenylamino-pyrimidine derivative. *Cancer Res.* 1996;56(1):100-4.
- Baccarani M, Saglio G, Goldman J, *et al.* Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2006;108(6):1809-20.
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, *et al.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2408-17.
- Feng HH, Thomas S, Baladi J, Hatfield A, Goldberg GA., Cortes J. Compliance and persistency with imatinib. In American Society of Clinical Oncology 42nd Annual Meeting Program; 2006 June, Atlanta. *J Clin Oncol* 2006;24(18) S: Abstract 6038.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1031-7.
- Aoki E, Kantarjian HM, O'Brien S, Talpaz M, Giles F, Garcia-Manero G, *et al.* High-dose imatinib mesylate treatment in patients (Pts) with untreated early chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML): 2.5-year follow-up. In: In American Society of Clinical Oncology 42nd Annual Meeting Program; 2006 June, Atlanta. *J Clin Oncol.* 2006;24(18S): Abstract 6535.
- Picard S, Titier K, Etienne G, *et al.* Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2007; 109(8):3496-9.
- Thomas J, Wang L, Clark RE, Pirmohamed M. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. *Blood.* 2004;104(12):3739-45.
- White DL, Saunders VA, Dang P, *et al.* OCT-1-mediated influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but not nilotinib (AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low *in vitro* sensitivity to imatinib. *Blood.* 2006;108(2):697-704.
- Hochhaus ADB, Larson RA, O'Brien SG, Gathmann I, Guilhot F. IRIS 6-year follow-up: sustained survival and declining annual rate of transformation in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. In: American Society of Hematology 49th Annual Meeting; 2007, Atlanta. *Blood* 2007;110:Abstract 25.
- Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, *et al.* Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood.* 2007;109(6):2303-9.
- Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, *et al.* Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood.* 2007;110(10):3540-6.
- Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, *et al.* Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood.* 2007;109(12):5143-50.
- Iacobucci I, Rosti G, Amabile M, *et al.* Comparison between patients with Philadelphia-positive chronic phase chronic myeloid leukemia who obtained a complete cytogenetic response within 1 year of imatinib therapy and those who achieved such a response after 12 months of treatment. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):454-9.
- Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Garcia-Manero G, O'Brien S, Shan J, *et al.* Delayed achievement of molecular responses is associated with increased risk of progression among patients (pts) with chronic myelogenous leukemia (CML) in chronic phase (CP) treated with imatinib. In: American Society of Hematology 48th Annual Meeting; 2006, Orlando. In: *Blood* 2006; 108: Abstract 432.
- Hughes T, Branford S. Molecular monitoring of BCR-ABL as a guide to clinical management in chronic myeloid leukaemia. *Blood Rev.* 2006;20(1):29-41.
- O'Hare T, Eide CA, Deininger MW. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2007;110(7):2242-9.

O tema apresentado e o convite ao autor constam da pauta elaborada pelos co-editores, Professor Ricardo Pasquini e Professor Cármino Antonio de Souza.

Avaliação: Co-editores e um revisor externo.  
Publicado após revisão e concordância do editor.  
Conflito de interesse: consultoria para a Novartis

Recebido: 11/02/2008  
Aceito: 21/02/2008