



MARCADORES HEMATOLÓGICOS: Utilização dos Marcadores de Neoplasias Hematológicas na Conduta Clínica.

HEMATOLOGICAL MARKERS: Use of Hematologic Neoplasm Markers in Clinical Management.

Iuri Dos Passos Camargo¹

Kássia De Jesus Silva Borges²

Profª Me. Nara Rúbia Souza**

Resumo: Neoplasias malignas hematológicas são caracterizadas por alterações no sistema imunológico que, em geral, são resultantes de uma combinação de fatores determinantes da própria doença, de acordo com os dados do Inca o câncer tem configurado um grande problema de saúde pública, como isso, pesquisas no campo que envolve monitoramento dessas doenças crescem a cada ano, e uma das formas encontradas para isso é a utilização de marcadores, que contribuem amplamente nos avanços na área de oncologia, buscando entender as características de um marcador e sua aptidão para uso é uma parte importante nas buscas de um candidato certo para cada tipo de neoplasia. O presente artigo de revisão tem como objetivo mostrar através de estudos a utilidade dos marcadores de neoplasias hematológicas em auxílio de diagnósticos primários, estadiamento, seguimento e remissão do câncer, pois apesar de não existir um marcador que forneça 100% de especificidade e sensibilidade, os marcadores tumorais ainda são de grande importância no manejo clínico na tentativa de estabelecer um diagnóstico precoce para

¹ Graduando do curso de Biomedicina pela UniLS – e-mail: iuripassos23@gmail.com

² Graduanda do curso de Biomedicina pela UniLS – e-mail: kassia.borges35@lseducacional.com

** Profª Orientadora Me. Em Microbiologia – e-mail: nara.souza@unils.edu.br

auxiliar a conduta terapêutica. O trabalho conclui que de fato um marcador tanto qualitativo ou quantitativamente específico para determinadas alterações hematológicas é algo ainda não alcançado, porém quando realizamos algumas buscas na literatura observamos que, alguns marcadores são utilizados para ajudar na conduta clínica, como no monitoramento ou na escolha de um melhor tratamento ou até mesmo na avaliação do grau de risco.

Palavras-chave: Marcadores; Neoplasias hematológicas; Linfoma; Mieloma; Leucemia.

Abstract: *Hematological malignancies neoplasms are characterized by changes in the immune system that, in general, are the result of a combination of determining factors of the disease itself, according to data from Inca, cancer has configured a major public health problem, as this, research in the field that involves monitoring these diseases grow every year, and one of the ways found for this is the use of markers, These markers contribute widely to advances in the field of oncology, and seeking to understand the characteristics of a marker and its suitability for use is an important part in the search for the right candidate for each type of cancer. Thus, this review article aims to show through studies the effectiveness of markers of hematologic neoplasms in aid of primary diagnosis, Although there is no marker that provides 100% specificity and sensitivity, the tumor markers are still of great importance in clinical management in an attempt to establish an early diagnosis to assist in therapeutic management, With all this we conclude that in fact a marker either qualitatively or quantitatively specific for certain hematological changes is something not yet achieved, but when we perform some searches in the literature we note that some markers are used to help in clinical management, such as monitoring or choosing a better treatment or even in assessing the degree of risk*

Key-words: *Marker; Hematological neoplasm; Lymphoma; Leukemia.*

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas hematológicas, compreendem principalmente as leucemias, linfomas e mielomas, são caracterizadas por alterações no sistema imunológico que, em geral, são resultantes de uma combinação de fatores determinantes da própria doença, bem como do tratamento antineoplásico, onde todos os componentes básicos da defesa do organismo podem ser afetados: a pele, as mucosas, a imunidade celular específica e inespecífica e a imunidade humoral, em particular a síntese hepática da proteína de fase aguda (Zago MA, 2001). Dados da Base Populacional do Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontam que no país o câncer tem se configurado como um grande problema de saúde pública e estimou-se para o Brasil, no biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer para cada ano, ainda desses, estimam-se 10.810 casos novos de leucemia, 10.180 casos novos de linfoma não Hodgkin (LNH) e 2.530 casos novos de linfoma de Hodgkin (LH) (INCA, 2017).

As leucemias basicamente podem ser classificadas em crônicas e agudas, dependendo da linhagem afetada, passam a ser subdivididas em linfoides e mieloides (CIMOLIN, 2020). A leucemia mieloide aguda (LMA) tende a uma proliferação exacerbada de células da linhagem mieloide em estágios diferentes de maturação (LEYTO-CRUZ, 2018). Quanto à leucemia mieloide crônica (LMC) costuma afetar a linhagem germinativa conhecidas como stem cells hematopoiética (DA CUNHA., 2018; Abrale., 2021). Na leucemia linfóide aguda (LLA) observa-se a existência de grande número de linfoblastos no sangue periférico e na medula óssea, enquanto na leucemia linfóide crônica (LLC) verifica-se a multiplicação e acúmulo de linfócitos atípicos maduros; geralmente apresenta evolução clínica prolongada (Zago MA, 2004).

Segundo Campo et al, os linfomas são um grupo heterogêneo de neoplasias linfáticas que são, de uma forma abrangente, classificados em linfomas de Hodgkin e linfomas não Hodgkin. Linfoma é o nome que se dá a um grupo de tumores malignos

que afeta o sistema linfático, e desenvolve-se quando um linfócito sofre uma alteração maligna e se multiplica originando um tumor, no qual esses tumores provocam um aumento dos nódulos linfáticos e podem afetar outros locais que constituem o sistema imunitário, nomeadamente pele e outros órgãos. A estimativa de novos casos é de 2.640, sendo 1.590 homens e 1.050 mulheres (2020 – INCA). Números de mortes por linfomas podem chegar a 532, sendo 307 homens e 225 mulheres (2019 – Atlas de Mortalidade por Câncer – SIM).

O Mieloma Múltiplo é uma neoplasia progressiva de linfócitos B maduros, caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na MO e pela síntese anômala de Igs monoclonais por estas células (Shead, D. et al., 2016). O mieloma múltiplo é a principal discrasia das células plasmocitárias e resulta de uma proliferação anormal de um clone único de células plasmocitárias ou linfoplasmocitárias que produz e secreta imunoglobulinas ou um fragmento de imunoglobulinas, levando à disfunção de vários órgãos. Existem algumas variantes de mieloma múltiplo, nomeadamente, mieloma indolente ou assintomático, mieloma osteosclerótico, plasmocitoma extramedular, mieloma não secretor e leucemia de células plasmocíticas (Goldman, L. and Schafer, A. I., 2012).

Marcadores tumorais são proteínas, incluindo antígenos de superfície celular, resposta a presença da neoplasia e podem ser detectados e quantificados na corrente sanguínea, fluidos biológicos e tecidos. A detecção nos tecidos é realizada por método de imuno-histoquímica, com o objetivo de facilitar o diagnóstico diferencial das neoplasias, cada marcador tumoral tem um valor de referências determinadas; taxas acima do valor de referências apresentadas por pacientes devem ser investigadas (Almeida et al, 2007). Marcadores de neoplasias hematológicas foram gradualmente desenvolvidos à medida que os conhecimentos e as aplicações de novos anticorpos monoclonais eram descobertos (NAOUM, 2018). O tratamento das neoplasias hematológicas tem sido ao longo do tempo um exemplo pioneiro para a terapêutica das patologias neoplásicas na generalidade, o que se verifica também no âmbito das terapêuticas dirigidas (Kuriakose P, 2005). Em 1997, o rituximab, um anticorpo monoclonal anti-CD20, tornou-se o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para o tratamento de Linfomas Não-Hodgkin de células B e com o decorrer do tempo os

anticorpos monoclonais, mostraram ser essenciais nos regimes de tratamento atuais da maioria das neoplasias hematológicas (Palanca-Wessels MC, 2014).

Esses marcadores podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes com câncer, auxiliando nos processos de diagnóstico, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognóstico, além de auxiliar no desenvolvimento de novas modalidades de tratamentos (Silveira AS, 2005). O marcador ideal reúne as características de diagnóstico precoce de neoplasias e de sua origem, estabelecimento da extensão da doença, monitorização da resposta terapêutica e detecção precoce de recidiva (Reis FJC, 2005). Além de ser órgão-sítio específico e ter meia-vida curta, permitindo acompanhar temporariamente as mudanças do tumor (Silveira AS, 2005).

O presente artigo de revisão tem como objetivo mostrar através de estudos a eficácia de marcadores de neoplasias hematológicas em auxílio de diagnósticos primários, estadiamento, seguimento e remissão do câncer, pois apesar de não existir um marcador que forneça 100% de especificidade e sensibilidade, os marcadores tumorais ainda são de grande importância no manejo clínico na tentativa de estabelecer um diagnóstico precoce para auxiliar a conduta terapêutica.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A metodologia deste trabalho possui caráter de revisão integrativa da literatura em que utiliza uma abordagem qualitativa com objetivo exploratório. O levantamento bibliográfico foi executado por fontes como Index Medicus (Medline), Scientific Electronic Library On-line (SciElo), da Literatura Latino- americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), também foram utilizados trabalhos acadêmicos (dissertações e teses). A revisão foi limitada a artigos em português, inglês e espanhol publicados nos últimos 10 anos, contudo foi utilizado artigos de anos anteriores como referencial em alguns componentes da revisão. No banco de dados foi empregado palavras-chave, a saber: Marcadores tumorais, neoplasias hematológicas, mieloma, leucemia, linfoma.

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Os critérios de inclusão foram estudos que apontassem a eficácia de marcadores de neoplasias hematológicas no manejo clínico. Na exclusão de artigos e publicações utilizou critérios como: Artigos que abordavam apenas o tratamento das neoplasias hematológicas, títulos que não remetiam ao assunto, que não explicavam as características e métodos utilizados para identificação das alterações, artigos que eram voltados somente a relato de caso, ou que não era dentro da temática marcadores de neoplasias.

4 DESENVOLVIMENTO

Para melhor compreensão, a discussão do presente estudo foi sistematizada em cinco eixos do saber, os quais se descrevem em: “História dos marcadores tumorais”; “Caracterização e uso dos marcadores hematológicos”; “Linfoma Hodgkin e não Hodgkin”; “Marcadores de mieloma múltiplos”; “Marcadores de leucemia”.

4.1 História Dos Marcadores Tumorais

Na história dos marcadores Sir Henry Bence Jones descreveu a primeira substância que seria caracterizada como marcador tumoral, dentre os diversos tipos de câncer, o mieloma múltiplo foi o primeiro a receber uma associação com uma proteína que indicava a sua presença, em 1847 Sir Henry Bence Jones encontrou na urina de pacientes que sofria da doença, uma cadeia leve de imunoglobulinas policlonais, que passaram a ser chamadas de proteínas de Bence Jones (TOMAZ, 2016).

Tabela 1 - Descrição da história dos marcadores tumorais durante o período de 1847-1987.

ANO	HISTORICO
1847	Sir Bence Jones identificou uma proteína específica na urina de doentes com mieloma múltiplo.
1867	Foster assinalou a importância da amilase e da amilase na neoplasia de pâncreas.
1930	reconhecimento da fosfatase ácida e alcalina nas neoplasias da próstata e sarcomas osteogênicos, respectivamente.
1950	importância das enzimas glicolíticas nas metástases hepáticas.
1965	identificação do antígeno carcinoembrionário (CEA) no feto.
1969	E R. Heubner e G. Todaro identificaram oncogenes.
1975	H. Kohler e G. Milstein - importância dos anticorpos monoclonais.
1979	Wang et al. identificaram o antígeno prostático específico (PSA).
1981	identificação do CA 19.9, por Koproski et al.; e do C-erb B-2, por Shih et al.
1984	identificação do CA 15.3 por Kufe e Hilkens.
1987	identificação do CA 125 por Bray et al.

Fonte: ALMEIDA et al., 2007

4.2 Caracterização E Uso Dos Marcadores Hematológicos

Denominados de marcadores tumorais (MT) substâncias ou células produzidas em quantidades anormais diante o aparecimento de um tumor, substâncias essas que são secretadas no sangue, urina e outros fluidos corporais, portanto conhecidos como marcadores tumorais circulantes, já os marcadores teciduais são encontrados normalmente na própria amostra de tumor durante a biópsia (De Souza., 2017).

No entanto, sua principal aplicação clínica está voltada para detecção precoce (rastreamento), prognóstico pré-tratamento (estadiamento), acompanhamento pós-tratamento (preditivos), prever recorrências (recidivas), probabilidade de evolução (predisposição), diagnóstico e monitoramento (Lazcano., 2016). Porém na prática diária os MT são pouco específicos tendo em vista que podem estar aumentados em processos benignos, e por terem meia vida curta, sua principal aplicação fica voltada ao acompanhamento dos pacientes, na detecção de uma recorrência e/ou avaliação da eficácia do tratamento (De almeida., 2013).

4.3 Linfoma Hodgkin e não Hodgkin

O Linfoma de Hodgkin é uma neoplasia linfoproliferativa e hematopoiética (LUKES et al., 1971). Classificado histologicamente em linfoma de Hodgkin clássico e linfoma de Hodgkin com predominância linfocítica nodular, dentro do linfoma de Hodgkin clássico possui 4 subtipos sendo eles: Linfoma de Hodgkin Clássico Esclerose Nodular, Linfoma de Hodgkin Clássico Celularidade Mista, Linfoma de Hodgkin Clássico Rico em Linfócitos, Linfoma de Hodgkin Clássico Depleção Linfocítica (Barcelos, et al., 2009). O linfoma não Hodgkin compreendem um grupo heterogêneo de neoplasias malignas linfocitárias (National Cancer Institute), por haver extensas variações de linfoma não Hodgkin ele é classificado em agressivo e indolente possuindo 80 subtipos distintos (Associação Brasileira de Linfomas e Leucemia). Os principais marcadores das neoplasias hematológicas linfoma Hodgkin e não Hodgkin são:

4.3.1. CD30

O CD30 é uma proteína membro da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral (RTNF) e a sua ativação produz efeitos pleiotrópicos através da translocação nuclear de membros da família do fator de transcrição NF-κB e da via mitogen activated protein kinase (MAPK), entre outros (Horn H, et al., 2013). O CD30 é consistentemente expresso em células de linfoma de Hodgkin clássico e no Linfoma anaplásico de grandes células, independentemente do estágio da doença, linha de terapia ou status de transplante (Engert, A., 2013; European Medicines Agency., 2016). Em estudos in vitro demonstraram que o CD30 pode desempenha um papel tanto na coestimulação das células-T, na secreção de citocinas e quimiocinas, além de regular a class-switch em células-B e desempenhar um papel um tanto na proliferação como no apoptose celular. A expressão de CD30 pode ser induzida em células B normais expostas a vários agentes de ativação (Horn H, et al., 2013).

4.3.2. LMP1

A proteína latente de membrana EBV-codificada (LMP-1) é expressa pôr o vírus Epstein-Barr no qual está presente em linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo,

doença linfoproliferativa pós-transplante e linfoma de Hodgkin (Gandhi, 2004). É um membro pela superfamília do receptor do fator de necrose tumoral (TNFR) e se assemelha ao CD40 (Meyer et al, 2004), no qual desenvolve um importante papel na oncogênese, mediada por fator de necrose tumoral (TNF) pela ativação de uma variedade de sinalizações moleculares, como o fator nuclear κB (Nf κB), ela participa da transformação de linfócitos B, e resgata células B do apoptose e induz a proliferação de células infectadas. Tanto LMP1 quanto CD40 requerem proteínas do fator associado ao receptor de TNF (TRAF) para sinalização de NF- κB (Kuppers R, 2009; KAYE et al. 1993).

4.3.3. PAX5

A proteína ativadora específica de células B, PAX-5 é um marcador nuclear em células da linhagem B, como fator transcricional, exerce diferentes papéis na diferenciação, proliferação, migração e desenvolvimento celular (McCune et al., 2006). A PAX-5 presentemente se mantém elevada sua transcrição, por fatores como rearranjo cromossômico em que a maioria das sequências codificadoras de proteínas fica sob controle transcricional dos potentes promotores do gene da cadeia pesada da imunoglobulina (IgH) (Poppe B, et al., 2005). A proteína ativadora específica de células B, também promove o sinal simultâneo de transdução linfoide B através da ativação e a repressão de genes inapropriados da linhagem de células B (Delogu A, et al., 2006; Schebesta M, et al., 2002). A PAX-5 é um imunomarcado que está presente em linfomas não Hodgkin de células B e linfomas Hodgkin, possui positividade em linfomas de células B e positividade moderada (dim) em células de Reed Sternberg (Khan MR, et al., 2018; Mhaweche et al., 2007).

4.3.4. CD15

Lewis (hapteno) X (CD15), é um antígeno de superfície de células hematopoiéticas, é encontrado granulócitos maduros e em células Hodgkin/Reed-Sternberg, o lewis (hapteno) não possui uma única linhagem celular, pois dispõe de uma grande distribuição tanto em tecidos normais humanos quanto em uma grande variedade de tumores malignos e benignos (Benharroch, et al., 2000; SHEIBANI et al.

1986). O CD15 é expresso em carcinoma pulmonar de células pequenas e em células do adenocarcinoma gástrico. É expresso também em células de RS derivadas do LH clássico frequentemente em linfoma T e célula mieloide. O antígeno CD15 é um excelente marcador celular, pois auxilia na diferenciação entre LHs e outras doenças linfoproliferativas (TAKEI et al., 1990).

4.3.5. CD20

CD20 é um marcador geral de células B que é expresso durante a diferenciação de células B desde a fase de células pró-B até o estágio de células plasmáticas. O CD20 tem como função a ativação de células B, regulação do crescimento de células B e fluxo de cálcio transmembrana (Boross P, et., 2012). O CD20 pode ter sua fosforilação aumentada em decorrência de ligações de anticorpos de CD20 gerados por sinais transmembranares, além disso pode ocasionar a indução da expressão de oncogenes. O CD20 é expresso no linfoma não-Hodgkin é na maioria das malignidades da linhagem de células B humanas (Junji U, et al., 2004).

4.3.6. ALK

A quinase do linfoma anaplásico (ALK) pertence a superfamília dos receptores de insulina, é uma tirosina quinase receptora transmembrana, e também um parceiro de fusão na translocação cromossômica t (2;5) no linfoma anaplásico de grande célula (ALCL) (Morris, et al., 1994). A translocação cromossômica 2;5 está associada a linfomas anaplásicos de grandes células (ALCLs), ocorrendo uma oncogenicidade resultante de dois genes. A translocação 2;5 cria um gene de fusão que consiste no gene *alk* (anaplastic lymphoma kinase) e o gene nucleophosmin (*npm*): a metade 3' de *alk* derivada do cromossomo 2 é fundida à porção 5' do *npm* do cromossomo 5 (Morris, et al., 1994).

4.3.7. LDH

A lactato desidrogenase (LDH) é uma enzima sérica que é comumente elevada em distúrbios linfoproliferativos. Em pacientes com linfoma não-Hodgkin (LNH), os níveis de LDH são de importância prognóstica e, portanto, podem ser usados para

monitorar a resposta ao tratamento e a recorrência, se houver. A lactato desidrogenase 5 (LDH-5) catalisa a reação de piruvato a lactato pelo NADH, determinando assim a disponibilidade de NAD⁺ para manter a continuidade da glicólise. O gene da desidrogenase láctica A (LDH-A) é influenciado pelo gene c-Myc no qual é ativado em pacientes com linfoma não Hodgkin recidivado (SHIM et al., 1997; Augoff K, et al., 2015).

4.4 Marcadores de mieloma múltiplos

O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação descontrolada de células plasmáticas na medula óssea e a ejeção de imunoglobulina monoclonal (Ig) ou fragmentos chamados de proteína M, possui subtipos no qual são classificados tipos de imunoglobulina e por suas cadeias, sendo elas a leve e pesada, o subtipos de mieloma são: Mieloma múltiplo IgG, mieloma múltiplo IgA, mieloma múltiplo IgM, mieloma múltiplo IgD, mieloma múltiplo IgE, mieloma múltiplo não secretor, todos os subtipos de mieloma múltiplo podem ser kappa (κ) e lambda (λ) (International Myeloma Foundation Latin America). Os principais marcadores expressos no mieloma múltiplo são:

4.4.1 CD117

O proto-oncogene c-kit (CD117) é um receptor tirosina quinase transmembrana tipo III que atua na transdução de sinal celular em vários tipos de células, desempenha um papel importante na hematopoiese, regulando a apoptose, realizando a diferenciação celular, proliferação, quimiotaxia e adesão celular, tal atividade decorre através da fosforilação do CD117 pelo seu ligante o fator de células-tronco, isso leva a uma cascata de fosforilação ativando vários fatores de transcrição em diferentes tipos de células (Miettinen, et al., 2005). CD117 é presumivelmente expresso em células progenitoras de diferentes tecidos que incluem o sistema hematopoiético, testículo, miocárdio, pulmão e mama (Lim E, et al., 2010). O marcador CD117 não é expresso em células plasmáticas normais, mas é encontrado com maior expressão na gamopatia monoclonal de significado incerto, sua positividade em gamopatias

monoclonais o torna um excelente marcador para o prognóstico de pacientes com mieloma múltiplo (Sperling, et al., 1997).

4.4.2. CD56

O CD56 é uma glicoproteína de ligação homofílica expressa na superfície de neurônios, células da glia, músculo esquelético e células NK, a expressão de CD56 está mais estritamente associada, certamente não limitada a células natural killer (Cheng M, et al., 2013). A molécula CD56 pertence a superfamília das imunoglobulinas no qual, caracteristicamente, promovem a adesão homotípica (Roth J, et al., 1998). O CD56 opera em duas vias de adesão: aderência NCAM-NCAM e ligação heterofílica com o proteoglicano heparan sulfato ou a vários colágenos. A expressão aberrante de CD56 é vista em diversas neoplasias hematológicas como no mieloma múltiplo e leucemia (Van Camp B, et al., 1990; Funari, et al., 2005).

4.4.3. CD138

Syndecan 1 (CD138) é uma proteína proteoglicano transmembranar sulfato de heparano, tem o papel importante de medeia a adesão celular do mieloma, sua perda da superfície celular pode contribuir para a proliferação e disseminação do mieloma (Bayer-Garner, et al., 2001). Yndecan-1 tem relevância para interações célula-célula e célula-matriz (M. Palaiologou, et al., 2014). No mieloma sua expressão pode estar relacionada ao derramamento da molécula e isso pode resultar em expressão diferencial de sindecn-1 nas superfícies das células de mieloma (Jourdan M, et al., 1998).

4.5 Linfoma Hodgkin e não Hodgkin

O termo leucemia é utilizado para se referir a um grupo de malignidades que afetam o tecido sanguíneo hematopoiético, e são distintas em agudas e crônicas, enquanto as agudas são caracterizadas como uma proliferação e crescimento anormal em estágios diferentes de maturação, por outro lado as leucemias crônicas ocorre a multiplicação de células já em estado diferenciado, muitas vezes com desvio

à esquerda, gerando uma leucocitose e acúmulo de células na MO, leucemias agudas costumam serem mais agressivas, são divididas em linfoides e mieloides e subdivididas em leucemia linfóide aguda L1, L2 e L3 e Leucemia mieloide aguda M0 a M7. Classificação FAB, cada subclasse expressará uma alteração cromossômica e um marcador específico, algumas alterações sendo mais comuns e outras raras (Monroy., 2012; Do Lago., 2017; Gonzáles., 2012).

4.5.1. AML1/ETO (RUNX1-RUNX1T1)

Proteína biomarcador de leucemia mieloide aguda, presente em principalmente em leucemias LMA-M2 e raramente em M1 e M4 (classificação FAB), (Kroes., 2016). A translocação do gene t (8;21) (q22; q22.1) resulta no gene quimérico que consiste na junção do gene RUNX1T1 (ETO) localizado no cromossomo 8 o qual é mediador de correpressores de complexos de histona desacetilases, atua como repressor de transcrição dos genes responsivos a RUNX1 (AML1) localizado no cromossomo 21, no qual causa bloqueio na diferenciação celular, aumenta a sobrevivência e promove a leucemogênese (Al-Harbi., 2020, Xie., 2019).

3.5.2. CBFβ-MYH11

Derivado da inversão do cromossomo (16) (p13.1q22) ou translocação (16;16) (p13.1; q22) o gene CBF-beta ou fator de ligação ao núcleo β (CBFβ) que se localiza no cromossomo 16 braço longo 22 (16q22) acaba por se fundir ao gene de cadeia pesada de miosina do músculo liso (MYH11) presente no cromossomo 16 braço curto 13 (16p13), resultando na formação de uma proteína quimérica. (Cairolí., 2013).

3.5.3. PML-RARα

Um subtipo de LMA relacionada com a translocação cromossômica do cromossomo 15 que codifica o gene *promyelocytic leukemia* (PML), e do cromossomo 17 que codifica o receptor *retinoic acid receptor alpha* (RARα) gerando a t(15;17)(q22;q12), o produto final é a fusão dos genes PML-RARα e RARα-PML, que codificam proteínas híbridas com sensibilidade à ação retinóide, inibição da

diferenciação, resultando na proliferação descontrolada e acúmulo de células na medula óssea (Hey et al., 2020; Adams., 2015).

3.5.4. MLLT3-KMT2A

Gene da leucemia de linhagem mista (MLL), um rearranjo cromossômico do gene de lisina metiltransferase 2A agora denominado KMT2A, específica da lisina presente no cromossomo 11 braço longo 23 (11q23.3) é uma proteína ativa durante o desenvolvimento inicial de embriões, se funde gene parceiro de translocação mais comuns FLL3 (AF9) gene da subunidade do complexo de superalongamento qual normalmente se liga a RNA polimerase II facilitando o alongamento transcricional, presente no cromossomo 9 braço longo 21.3 (9p21.3), geralmente está associada à LMA M5a (algumas são M5b ou M4), atingindo pacientes com menos de 1 ano, adultos jovens de meia idade, e um subgrupo mais raro de pacientes categorizados em “neoplasias mieloide relacionadas a terapia” devido ao uso de inibidores da topoisomerase II (Prange et al., 2017; Saad et al., 2019; Gao et al., 2019; Winters et al., 2017).

3.5.5. BCR-ABL

Uma enzima chamada BCR-ABL tirosina quinase, resultado da translocação balanceada entre o cromossomo 9 (BCR) e 22 (ABL1), t(9;22) (q34; q11), presente em 95% dos pacientes com LMC, também conhecido como cromossomo filadélfia (Ph), dependendo do ponto de interrupção no BCR, três diferentes proteínas podem ser produzidas p190, p210 e p230, a proteína p190 BCR/ABL é encontrada em 25% dos linfomas LLA, p230 BCR/ABL em um subconjunto das leucemias neutrofílicas crônicas, p210 BCR/ABL em todos os casos de leucemia mieloide (LMC) (Al-Achkar et al., 2016; Tala et al., 2013).

4.5 Marcadores de leucemia

O termo leucemia é utilizado para se referir a um grupo de malignidades que afetam o tecido sanguíneo hematopoiético, e são distintas em agudas e crônicas,

enquanto as agudas são caracterizadas como uma proliferação e crescimento anormal em estágios diferentes de maturação, por outro lado as leucemias crônicas ocorre a multiplicação de células já em estado diferenciado, muitas vezes com desvio à esquerda, gerando uma leucocitose e acúmulo de células na MO, leucemias agudas costumam serem mais agressivas, são divididas em linfoides e mieloides e subdivididas em leucemia linfóide aguda L1, L2 e L3 e Leucemia mieloide aguda M0 a M7 Classificação FAB, cada subclasse expressará uma alteração cromossômica e um marcador específico, algumas alterações sendo mais comuns e outras raras (Monroy., 2012; Do Lago., 2017; Gonzáles., 2012).

3.5.1. AML1/ETO (RUNX1-RUNX1T1)

Proteína biomarcador de leucemia mieloide aguda, presente em principalmente em leucemias LMA-M2 e raramente em M1 e M4 (classificação FAB), (Kroes., 2016). A translocação do gene t (8;21) (q22; q22.1) resulta no gene quimérico que consiste na junção do gene RUNX1T1 (ETO) localizado no cromossomo 8 o qual é mediador de correpressores de complexos de histona desacetilases, atua como repressor de transcrição dos genes responsivos a RUNX1 (AML1) localizado no cromossomo 21, no qual causa bloqueio na diferenciação celular, aumenta a sobrevida e promove a leucemogênese (Al-Harbi., 2020, Xie., 2019).

3.5.2. CBFβ-MYH11

Derivado da inversão do cromossomo (16) (p13.1q22) ou translocação (16;16) (p13.1; q22) o gene CBF-beta ou fator de ligação ao núcleo β (CBFβ) que se localiza no cromossomo 16 braço longo 22 (16q22) acaba por se fundir ao gene de cadeia pesada de miosina do músculo liso (MYH11) presente no cromossomo 16 braço curto 13 (16p13), resultando na formação de uma proteína quimérica. (Cairolí., 2013).

3.5.3. PML-RARα

Um subtipo de LMA relacionada com a translocação cromossômica do cromossomo 15 que codifica o gene *promyelocytic leukemia* (PML), e do cromossomo 17 que codifica o receptor *retinoic acid receptor alpha* (RARα) gerando a

t(15;17)(q22;q12), o produto final é a fusão dos genes PML-RAR α e RAR α -PML, que codificam proteínas híbridas com sensibilidade a ação retinoide, inibição da diferenciação, resultando na proliferação descontrolada e acúmulo de células na medula óssea (Hey et al., 2020; Adams., 2015).

3.5.4. MLLT3-KMT2A

Gene da leucemia de linhagem mista (MLL), um rearranjo cromossômico do gene de lisina metiltransferase 2A agora denominado KMT2A, específica da lisina presente no cromossomo 11 braço longo 23 (11q23.3) é uma proteína ativa durante o desenvolvimento inicial de embriões, se funde gene parceiro de translocação mais comuns FLL3 (AF9) gene da subunidade do complexo de superalongamento qual normalmente se liga a RNA polimerase II facilitando o alongamento transcricional, presente no cromossomo 9 braço longo 21.3 (9p21.3), geralmente está associada à LMA M5a (algumas são M5b ou M4), atingindo pacientes com menos de 1 ano, adultos jovens de meia idade, e um subgrupo mais raro de pacientes categorizados em “neoplasias mieloide relacionadas a terapia” devido ao uso de inibidores da topoisomerase II (Prange et al., 2017; Saad et al., 2019; Gao et al., 2019; Winters et al., 2017).

3.5.5. BCR-ABL

Uma enzima chamada BCR-ABL tirosina quinase, resultado da translocação balanceada entre o cromossomo 9 (BCR) e 22 (ABL1), t(9;22) (q34; q11), presente em 95% dos pacientes com LMC, também conhecido como cromossomo filadélfia (Ph), dependendo do ponto de interrupção no BCR, três diferentes proteínas podem ser produzidas p190, p210 e p230, a proteína p190 BCR/ABL é encontrada em 25% dos linfomas LLA, p230 BCR/ABL em um subconjunto das leucemias neutrofílicas crônicas, p210 BCR/ABL em todos os casos de leucemia mielóide (LMC) (Al-Achkar et al., 2016; Tala et al., 2013).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho traz consigo discussão sobre os avanços na oncologia através da dosagem de marcadores neoplasias hematológicas, também faz observações como a utilidade do tipo de marcador na conduta clínica, em que naturalmente marcadores plasmáticos utilizados na prática clínica tem seu uso determinado para diagnósticos e como indicador de recidivas do processo tumoral, contudo pode ser utilizado para determinar estadiamento, prognóstico e respostas terapêuticas. Já marcadores teciduais não possui um percentual mais elevado de especificidade para ter seu uso em definição de diagnóstico e recidivas, mas podem auxiliar em prognósticos, indicação terapêutica e estadiamento. Através desse referencial bibliográfico é possível observar a vastidão de utilidades dos marcadores de neoplasias hematológicas na conduta clínica, apesar de ser um grande auxiliador dentro da patologia oncológica, esses marcadores não possuem ainda um percentual elevado para serem considerados um marcador ideal, sua sensibilidade não atinge 100%. O marcador ideal ainda é inexistente. O marcador utilizado usualmente que mais se aproxima de um marcador ideal é a subunidade β do hormônio gonadotrofina coriônica humana.

Ramos, et al realizou um ensaio clínico relatando a utilização CAR-Ts direcionados a CD30 (CD30.CAR-Ts) como uma linha inicial de tratamento para pacientes com Linfoma de Hodgkin recidivante e refratária. Trinta e dois pacientes que possuíam a doença ativa, obtiveram 72% de resposta e dezenove pacientes tiveram a resposta completa. Foi feito acompanhamento médio de 533 dias, no qual constatou a sobrevida livre de progressão de 1 ano e a sobrevida global para todos os pacientes avaliáveis foram de 36% (IC 95%, 21% a 51%) e 94% (IC 95%, 79% a 99%), respectivamente. Através do ensaio clínico foi comprovado a relevância da utilização CD30(CARTs) como terapia em pacientes com linfoma de Hodgkin recidivante e refratária, em que juntamente ratifica a segurança do tratamento, demonstrando taxas pequenas de efeitos adversos.

Willekens et al através de um estudo multicêntrico realizou o monitoramento com RT-PCR quantitativo com sensibilidade de 0,001% em 94 pacientes com RUNX-

RUNXT positivos, o intuito era observar pacientes em tratamento quimioterapia intensiva e avaliar o grau de doença residual mínima (MRD), remissão (RC) e durante 2 anos foram realizadas análises do sangue periférico (PB) e da medula óssea (BM) a cada 3 meses para observar a remissão molecular do gene; o monitoramento utilizando o PB foi mais preciso em relação a recidiva molecular e antecipação de recidiva, a remissão molecular ocorreu em 81,9% dos pacientes, com isso tiveram um risco reduzido de recaída e uma taxa de sobrevida prolongada, a realização do monitoramento da MRD por RT-PCR quantitativo se mostrou relevante e deve ser avaliado no PB a cada 3 meses por até dois anos após a conclusão da consolidação.

REFERÊNCIAS

ADAMS, Julia; NASSIRI, Mehdi. Acute promyelocytic leukemia: a review and discussion of variant translocations. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 139, n. 10, p. 1308-1313, 2015.

AL-ACHKAR, Walid et al. Correlation of p210 BCR-ABL transcript variants with clinical, parameters and disease outcome in 45 chronic myeloid leukemia patients. **J BUON**, v. 21, n. 2, p. 444-449, 2016.

AL-HARBI, Sayer et al. An update on the molecular pathogenesis and potential therapeutic targeting of AML with t (8; 21) (q22; q22. 1); **RUNX1-RUNX1T1. Blood Advances**, v. 4, n. 1, p. 229-238, 2020.

Almeida JRC. Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade. São Paulo: Atheneu; 2004:61-72.

ALMEIDA, J.R.C., PEDROSA, N.L., LEITE, J.B., FLEMING, T.R.P., CARVALHO, V.H., CARDOSO, A.A.A. Marcadores Tumorais: revisão de literatura, **R Bras Canc**, v.53, n.3, p. 305-316, 2007.

AUGOFF, Katarzyna; HRYNIEWICZ-JANKOWSKA, Anita; TABOLA, Renata. Lactate dehydrogenase 5: an old friend and a new hope in the war on cancer. **Cancer letters**, v. 358, n. 1, p. 1-7, 2015.

BARCELOS, Michelle M. et al. Importância da análise da proteína Pax-5 no diagnóstico diferencial entre linfoma de Hodgkin e linfoma difuso de grandes células B em biópsias de mediastino. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 341-347, 2009.

BAYER-GARNER, Ilene B. et al. Syndecan-1 (CD138) immunoreactivity in bone marrow biopsies of multiple myeloma: shed syndecan-1 accumulates in fibrotic regions. **Modern Pathology**, v. 14, n. 10, p. 1052-1058, 2001.

BENHARROCH, Daniel et al. Differential expression of sialyl and non-sialyl-CD15 antigens on Hodgkin-Reed-Sternberg cells: significance in Hodgkin's disease. **Leukemia & lymphoma**, v. 39, n. 1-2, p. 185-194, 2000.

Boross, Peter, and Jeanette H W Leusen. "Mechanisms of action of CD20 antibodies." **American journal of cancer research** vol. 2,6 (2012): 676-90.

Brasil. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional de Câncer**. Estimativas 2018-2019: incidência de câncer no Brasil. Brasília: MS; 2017.

CAIROLI, Roberto et al. Old and new prognostic factors in acute myeloid leukemia with deranged core-binding factor beta. **American Journal of Hematology**, v. 88, n. 7, p. 594- 600, 2013.

Campo, E., Swerdlow, S. H., Harris, N. L., Pileri, S., Stein, H., & Jaffe, E. S. (2011). **The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond**

CAMPO, Elias et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 117, n. 19, p. 5019-5032, 2011.

CARTER, Robert H.; WANG, Yue; BROOKS, Stephen. Role of CD19 signal transduction in B cell biology. **Immunologic research**, v. 26, n. 1, p. 45-54, 2002.

Cheng M, Chen Y, Xiao W, Sun R, Tian Z. NK cell-based immunotherapy for malignant diseases. **Cell Mol Immunol**. 2013 May;10(3):230-52. doi: 10.1038/cmi.2013.10. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23604045; PMCID: PMC4076738.

CIMOLIN, Laura Carminati; RONSONI, Nadhine Feltrin; JOÃO, Paula Jacqueline de Mattia. **Leucemias**. 2020.

DA CUNHA, Ana Beatriz Gonçalves. **Leucemia Mieloide Crônica**. 2018.

DE ALMEIDA, José Ricardo Chamhum et al. MARCADORES TUMORAIS EM ONCOLOGIA. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 20, n. 9/10, p. 31-34, 2013.

DE SOUZA, Alyne Eugenia et al. USO DE MARCADORES GENÉTICOS C-MYC, N-MYC, PROTEÍNA P-53, PROTEÍNA K-RAS E GENE HER-2 NEU PARA DIAGNÓSTICO DE TUMORES. **Saúde e Desenvolvimento**, v. 11, n. 6, 2017.

Delogu, A., A. Schebesta, Q. Sun, K. Aschenbrenner, T. Perlot, and M. Busslinger. 2006. Gene repression by Pax5 in B cells is essential for blood cell homeostasis and is reversed in plasma cells. **Immunity** 24: 269 –281.

DO LAGO, Camila; PETRONI, Tatiane Ferreira. Fisiopatologia e diagnóstico da leucemia mieloide crônica. **Revista Saúde UniToledo**, v. 1, n. 1, 2017.

Engert A. CD30-positive malignant melanomas: time for a change of management? **Haematologia (Budap)**. 2013;98(8):1165–8.

FERIDO MONROY, Rafael; SOLANO ESTRADA, Bráulio; VARGAS VIVEROS, Pablo. Leucemia para o clínico geral. **Revista da Faculdade de Medicina (México)**, v. 55, não. 2 P. 11-25, 2012.

FUNARI, Mariana FA et al. Mieloma Múltiplo: 50 casos diagnosticados por citometria de fluxo. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, p. 31-36, 2005.

GANDHI, M. K. et al. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma. **Br J Haematol**, v.125, p.267-281, 2004.

GAO, Man et al. An extra chromosome 9 derived from either a normal chromosome 9 or a derivative chromosome 9 in a patient with acute myeloid leukemia positive for t (9; 11) (p21. 3; q23. 3): A case report. **Oncology letters**, v. 18, n. 6, p. 6725-6731, 2019.

Gardner R, Wu D, Cherian S, Fang M, Hanafi LA, Finney O, Smithers H, Jensen MC, Riddell SR, Maloney DG, Turtle CJ. **Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy**. Blood. 2016 May 19;127(20):2406-10. doi: 10.1182/blood-2015-08-665547. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26907630; PMCID: PMC4874221.

Goldman, L. and Schafer, A. I. (2012). **Goldman's Cecil Medicine**, 24th Edition.

GONZÁLEZ-SALAS, Wendy Marlene et al. Frecuencia de leucemias agudas en un hospital de referencia. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, v. 50, n. 2, p. 167- 171, 2012.

Haas KM, Tedder TF. Role of the CD19 and CD21/35 receptor complex in innate immunity, host defense and autoimmunity. Adv Exp Med Biol. 2005; 560:125-39. doi: 10.1007/0-387- 24180-9_16. PMID: 15934172.

HERMIDA LAZCANO, Ignacio et al. Marcadores tumorales. **Revista Clínica de Medicina de Familia**, v. 9, n. 1, p. 31-42, 2016.

HEY, Aline C. et al. Leucemia promielocítica aguda: avaliação dos testes diagnósticos entre o período de 2000 e 2018 em um hospital público. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 55, p. 580-597, 2020.

Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth T, Bernd HW, Feller AC, et al. **MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma**. Blood. 2013.

Instituto Nacional de Câncer. Leucemia. Rio de Janeiro: **Instituto Nacional de Câncer**; c1996-2020.

International Myeloma Foundation Latin America. Disponível em: www.myeloma.org.br Acesso em: 04-04-2022

Jourdan M, Ferlin M, Legouffe E, Horvathova M, Liautard J, Rossi JF, et al. O antígeno da célula do mieloma syndecan-1 é perdido pelas células do mieloma apoptótico. **Br J Haematol** 1998; 100: 637-646.

Junji Uchida, Youngkyun Lee, Minoru Hasegawa, Yinghua Liang, Alice Bradney, Julie A. Oliver, Kristina Bowen, Douglas A. Steeber, Karen M. Haas, Jonathan C. Poe, Thomas F. **Tedder, Mouse CD20 expression and function, Internacional Immunology**, Volume 16, Edição 1, janeiro de 2004, Páginas 119–129.

Kaye KM, Izumi KM, Kieff E. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 is essential for B-lymphocyte growth transformation. **Proc Natl Acad Sci U S A** 1993; 90:9150-4.

Khan MR, Ahmad A, Kayani N, Minhas K. Expressão de PAX-5 em linfoma de células B Hodgkin e não Hodgkin. **Asian Pac J Câncer Anterior**. 2018;19(12):3463-3466. Publicado em 25 de dezembro de 2018.
doi:10.31557/APJCP.2018.19.12.3463

Kuppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. **Nat Rev Cancer**. Jan 2009;9(1):15-27.

Kuriakose P. Targeted therapy for hematologic malignancies. **Cancer Control**. 2005;12(2):82–90.

Leucemia para o clínico geral. **Revista da Faculdade de Medicina (México)**, v. 55, não. 2 P. 11-25, 2012.

LEYTO-CRUZ, Faustino. Leucemia mieloide aguda. **Rev Hematol** , v. 19, n. 1, 2018.

Lim E, Wu D, Pal B, Bouras T, Asselin-Labat ML, Vaillant F, Yagita H, Lindeman GJ, Smyth GK, Visvader JE. Transcriptome analyses of mouse and human mammary cell subpopulations reveal multiple conserved genes and pathways. **Breast Cancer Res.** 2010;12(2):R21. doi: 10.1186/bcr2560. Epub 2010 Mar 26. PMID: 20346151; PMCID: PMC2879567.

LUKES, R. J. Criteria for involvement of lymph node, bone marrow, spleen, and liver in Hodgkin's disease. **Cancer Res**, 31:1755-17672,1971.

M. Palaiologou, I. Delladetsima, e D. Tiniakos, "CD138 (syndecan-1) expressão na saúde e na doença," **Histologia e Histopatologia**, vol.29, não. 2, pp. 177–189, 2014.

Manual - LMC. Tudo sobre a Leucemia Mielóide Crônica. abrale.org.br, 2021. Disponível em: <https://www.abrale.org.br/wp-content/uploads/2021/07/Manual-de-LMC-02.pdf> Acesso em: 28-01-2022.

McCune RC, Syrbu SI, Vasef MA. Perfil de expressão de fatores de transcrição Pax-5, Oct-1, Oct-2, BOB.1 e PU.1 em linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin: um estudo comparativo usando microarrays de tecido de alto rendimento. **Mod Pathol.** 2006; 19:1010-8.

MEYER, R.; AMBINDER, R. F.; STROOBANTS, S. Hodgkin's lymphoma: involving concepts with implications practice. **Hematology**, v.1, p.184-202, 2004.

Mhaweche-Fauceglia P, Saxena R, Zhang S, Terracciano L, Sauter G, Chadhuri A, Herrmann FR, Penetrante R. Pax-5 immunoexpression in various types of benign and malignant tumours: a high-throughput tissue microarray analysis. **J Clin Pathol.** 2007 Jun;60(6):709-14. doi: 10.1136/jcp.2006.039917. Epub 2006 Jul 12. PMID: 16837628; PMCID: PMC1955074.

Miettinen, Markku MD; Las Vegas (CD111zy MD) (CD1111) MD: Uma revisão sobre a expressão em original KIT0 e sua clínica-patológica, Imuno- 3 pl md: Uma revisão

sobre a expressão em 17 de setembro de 2005:

10.1097/01.pai.0000173054.83414.22

Morris, Stephan W., et al. "Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma." **Science** **263.5151** (1994): 1281-1284.

NAOUM, Paulo Cesar; NAOUM, Flávio Augusto. MARCADORES TUMORAIS-UMA REVISÃO ATÉ 2018.

National Cancer Institute. Disponível em: <http://www.cancer.gov> Acesso em: 01-04-2022.

Nucci M. Infecções no paciente com neoplasia hematológica: Diagnóstico, tratamento e prevenção. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. **Hematologia Fundamentos e Prática**, 1ª ed.; São Paulo: Atheneu; 2001. cap.44: 419-29.

OKUMURA, K., MASAWADA, S. Expression of Leu MI antigen on a monoclonal B cell line established from a patient with rheumatoid arthritis. **Immunol. Letters**, 23: 43-48, 1990.

Palanca-Wessels MC, Press OW. Advances in the treatment of hematologic malignancies using immunoconjugates. **Blood**. 2014;123(15):2293–301.

Poppe B, De Paepe P, Michael eu, Dastugue N, Desgraçado C, Herens C, e outros O rearranjo PAX5/IGH é um achado recorrente em um subconjunto de B-NHL agressivo com rearranjos cromossômicos complexos. **Genes Cromossomos Câncer** 2005; 44:218– 23.

PRANGE, Koen HM et al. MLL-AF9 and MLL-AF4 oncofusion proteins bind a distinct enhancer repertoire and target the RUNX1 program in 11q23 acute myeloid leukemia. **Oncogene**, v. 36, n. 23, p. 3346-3356, 2017.

Ramos, Carlos A et al. "Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma." **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology** vol. 38,32 (2020): 3794-3804. doi:10.1200/

Reis FJC. Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário: papel dos marcadores tumorais. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2005;27(4):222-27.

Roth J, Zuber C, Wagner P, Taatjes DJ, Weisgerber C, Heitz PU, Goridis C, Bitter-Suermann D. Reexpression of poly (sialic acid) units of the neural cell adhesion molecule in Wilms tumor. **Proceedings of the National Academy of Sciences** 1998;85:2.999.

SAAD, Ashraf Abdullah et al. KMT2A-MLLT3 AML masquerading as JMML may disguise fatal leukemia. **Oman Medical Journal**, v. 34, n. 6, p. 553, 2019.

Schebesta, M., P. L. Pfeffer, and M. Busslinger. 2002. Control of pre-BCR signaling by Pax5-dependent activation of the BLNK gene. **Immunity** 17: 473– 485.

Shed, D.; Hanisch, L.; Marlow, L.; Clarke, R.; Kidney, S. Multiple Myeloma. **NCCN Guidelines.** 2016, 1, 1-86.

SHEIBANI, Khalil et al. Leu-M1 antigen in human neoplasms. An immunohistologic study of 400 cases. **The American journal of surgical pathology**, v. 10, n. 4, p. 227-236, 1986.

Shim H, Dolde C, Lewis BC, Wu CS, Dang G, Jungman RA. C-Myc transactivation of LDH-A: implications for tumor metabolism and growth. **Proc Natl Acad Sci USA.** 1997; 94:6658-63.

SILVA, R. P. et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v.31, n.2, p. 63-68, 2009.

Silveira AS. Câncer ginecológico: Diagnóstico e tratamento. In: Gil RA. Fatores prognósticos, preditivos e marcadores tumorais no câncer ginecológico. Florianópolis: UFSC; 2005:135-52.

Sperling, Christian, et al. "Expression of the stem cell factor receptor C-KIT (CD117) in acute leukemias." **Haematologica** 82.5 (1997): 617-621.

TAKEI , M., KANG, H., TOMURA , K., IKEDA , E., KARASAKI , M., NAKAUCHI , H., OKUMURA, K., MASAWADA, S. Expression of Leu M1 antigen on a monoclonal B cell line established from a patient with rheumatoid arthritis. **Immunol. Letters**, 23: 43-48, 1990.

TALA, Ilona et al. Contributions of the RhoGEF activity of p210 BCR/ABL to disease progression. **Leukemia**, v. 27, n. 5, p. 1080-1089, 2013.

TOMAZ, A.P.O. Detecção de proteína Bence Jones na urina pelo teste de calor e outros achados laboratoriais no diagnóstico de mieloma múltiplo. 2016. 20 p. Artigo (Especialização em Análises Clínicas) – Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.

TUMORES. **Saúde e Desenvolvimento**, v. 11, n. 6, 2017.

Van Camp B, Durie BG, Spier C, De Waele M, Van Riet I, Vela E, Frutiger Y, Richter L, Grogan TM. Plasma cells in multiple myeloma express a natural killer cell-associated antigen: CD56 (NKH-1; Leu-19). *Blood*. 1990 Jul 15;76(2):377-82. PMID: 1695113.

Wang, K., Wei, G. & Liu, D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. *Exp Hematol Oncol* 1,36 (2012). <https://doi.org/10.1186/2162-3619-1-36>

WILLEKENS, Christophe et al. Prospective long-term minimal residual disease monitoring using RQ-PCR in RUNX1-RUNX1T1-positive acute myeloid leukemia: results of the French CBF-2006 trial. **Haematologica**, v. 101, n. 3, p. 328, 2016.

Wilma Kroes; Wilma Kroes t(8;21)(q22;q22) RUNX1/RUNX1T1 Atlas Genet Cytogenet Oncol Hematol. 01-05-2016

WINTERS, Amanda C.; BERNT, Kathrin M. Leucemias rearranjadas por MLL—uma atualização sobre ciência e abordagens clínicas. **Fronteiras em pediatria**, v. 5, p. 4, 2017.

XIE, Wei et al. Acute myeloid leukemia with t (8; 21)(q22; q22. 1)/RUNX1-RUNX1T1 and KIT Exon 8 mutation is associated with characteristic mastocytosis and dismal outcomes. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 108, p. 131-136, 2019.

Zago MA, Falção RP, Pasquini R. Hematologia: fundamentos e práticas. Rio de Janeiro: Atheneu; 2004