
MESILATO DE IMATINIB COMO ALTERNATIVA TERAPEUTICA EN LA FASE CRONICA DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

Santiago Javier Monzón, Carina Marilin Trela, Juan Marcelo Reyes.
Dra. Graciela Vallejos.

RESUMEN

El conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en la patogenia de la leucemia mieloide crónica posibilitó el desarrollo de agentes terapéuticos dirigidos a blancos específicos. El mesilato de imatinib (STI-571) constituye el prototipo de tales fármacos, y ha demostrado poseer una acción antileucémica tal que se ha convertido en un lapso relativamente breve en la droga de primera línea para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. En este trabajo se presentan los principales aspectos sobre este fármaco comunicados durante los últimos 5 años en artículos indexados a la base de datos MEDLINE, en relación a: a) los antecedentes de su obtención, fases de su investigación experimental y aprobación farmacológica; b) los criterios para evaluar su efectividad; c) las dosis recomendadas; d) los factores de la respuesta a la terapéutica asociados a valor pronóstico; e) el surgimiento de resistencia y las opciones para solucionarla; y, f) sus principales efectos colaterales.

PALABRAS CLAVE: Mesilato de Imatinib; Leucemia Mieloide Crónica; Fase Crónica; Tratamiento.

Imatinib Mesylate as a Therapeutic Option in Chronic-phase of Chronic Myeloid Leukemia. (Review)

ABSTRACT

The knowledge of molecular mechanisms involved in pathogenesis of chronic myeloid leukemia permitted the development of molecular targeted therapeutic agents. Imatinib mesylate (STI-571) represents the prototype of such agents, and it has been demonstrated to have such antileukemic action that it has become in a relatively short time as the first line drug therapy in treatment of chronic myeloid leukemia. This work summarises the main aspects of imatinib reported in the last 5 years publications indexed to MEDLINE database, with regard to the following items: a) antecedents of its obtainment, phases of its experimental research and its pharmacologic approval; b) criteria used to evaluate its effectiveness; c) the recommended doses; d) factors of its therapeutic response associated with prognostic value; e) the appearance of resistance and options to overcome it; and, f) its most common side effects.

KEY WORDS: Imatinib mesylate; Chronic myeloid leukaemia; chronic phase; therapy.

INTRODUCCION

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo, y surge como consecuencia de la transformación neoplásica y la expansión clonal de una célula madre pluripotencial (stem-cell) de la médula ósea. Aunque puede afectar a las tres líneas hematopoyéticas, el cuadro clínico, biológico e histológico se halla dominado por una intensa proliferación de la serie granulocítica en el compartimiento medular óseo, la sangre periférica, e incluso, en otros órganos hematopoyéticos.¹⁻⁴

Un evento clave en la patogénesis de la LMC lo constituye la translocación recíproca de material genético entre los cromosomas 9 y 22.¹⁻⁵ Como consecuencia de dicho intercambio, el análisis citogenético revela la presencia de un cromosoma 22 acortado, el cual fue denominado "**cromosoma Filadelfia**" (Ph), y que se observa en más del 90% de los casos de LMC. La citada translocación – t(9,22)- resulta en la yuxtaposición de las secuencias 3' del ADN derivadas del protooncogén **Abelson (ABL)**, normalmente localizado en el cromosoma 9, con las secuencias de ADN 5' del gen **Breakpoint Cluster Region**

(**BCR**) del cromosoma 22. El **oncogén BCR-ABL** resultante es homólogo del gen transformante presente en el virus de la leucemia murina de Abelson. Mientras que el protooncogén ABL codifica una proteína quinasa de actividad altamente regulada, el oncogén híbrido BCR-ABL es autónomo y codifica una proteína quinasa quimérica con una actividad marcadamente incrementada en comparación con la de su correlato normal.^{5, 6} La actuación no regulada de esta última favorecería una gran proliferación celular que sería clave en el desarrollo del clon leucémico.⁶

La historia natural de la LMC se caracteriza por una evolución bifásica (60%) o trifásica (40% restante).^{1, 3, 4} El período inicial o "fase crónica" está caracterizado por esplenomegalia y leucocitosis; con síntomas generalmente leves, esta fase es fácilmente controlada con la medicación. El principal objetivo terapéutico durante la misma es el control de los síntomas y complicaciones resultante de la anemia, la trombocitopenia, la leucocitosis y la esplenomegalia. La fase de crisis blástica se caracteriza por el incremento del recuento de blastos (≥30%) en médula ósea o sangre periférica, o por la infiltración leucémica tisular. Los signos

más característicos son el incremento de la anemia, la trombocitopenia, la basofilia, el aumento rápido del tamaño del bazo y la falla en la respuesta a los medicamentos usuales para el control de la leucocitosis y esplenomegalia. Las manifestaciones de la crisis blástica son muy similares a las de las leucemias agudas. En un 40% de los pacientes se intercala entre ambas una fase intermedia denominada de aceleración, que surge de 3 a 6 meses antes de la crisis blástica y se caracteriza por manifestaciones intermedias entre las propias de las otras dos fases.

Hasta la actualidad, el único tratamiento que ha logrado la curación de una proporción importante de enfermos con LMC es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Sin embargo, una amplia proporción de los pacientes con esta neoplasia no reúnen los requisitos para tal tratamiento, razón por la que se deben emplear alternativas terapéuticas farmacológicas.^{3, 7, 8} La quimioterapia convencional ha hecho uso de agentes mielosupresores como la hidroxiurea, el busulfán y la 6-mercaptopurina, los cuales fueron subsecuentemente reemplazados por las terapias basadas en interferones alfa, solos o en asociación con citarabina. Aunque efectivos en distintos grados, estos agentes no son selectivos para el clon leucémico, lo cual es causa de efectos colaterales indeseables.⁷

El conocimiento de los aspectos moleculares involucrados en la patogenia de la LMC ha conducido al desarrollo de **drogas selectivamente dirigidas a un blanco específico** presente en las células neoplásicas, de los cuales el "**mesilato de imatinib**" (también denominado STI571), constituye el ejemplo más prominente y más ampliamente estudiado hasta la actualidad.^{6, 7, 9} Este fármaco es un agente antineoplásico de administración oral racionalmente diseñado para inhibir de modo específico a proteínas tirosina-kinasas con actividad clave en la oncogénesis de diferentes neoplasias humanas.⁵⁻⁶

El presente trabajo tuvo por objetivo revisar las publicaciones científicas médicas efectuadas durante los últimos años sobre el **mesilato de imatinib** como alternativa terapéutica para adultos con LMC, y obtener a partir de las mismas datos específicos sobre este fármaco en relación a: a) los antecedentes de su obtención, fases de su investigación experimental y aprobación farmacológica; b) los criterios para evaluar su efectividad; c) las dosis recomendadas; d) los factores de la respuesta a la terapéutica asociados a valor pronóstico; e) el surgimiento de resistencia y las opciones para solucionarla; y, f) sus principales efectos colaterales.

MÉTODOS DE LOCALIZACIÓN, SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS PRIMARIOS

Se realizó una búsqueda electrónica en la base de datos MEDLINE, con la asistencia del buscador específico PUBMED disponible en la misma. El rastreo se restringió al período comprendido entre los últimos cinco años (2001-2006). Se realizaron dos modalidades de pesquisa: por palabra clave y por título, de acuerdo con los encabezamientos incluidos en el servicio *MeSH database*. Los términos clave utilizados fueron: **leucemia mieloide crónica** (chronic myeloid leukemia), **tratamiento de la leucemia mieloide crónica** (treatment of chronic myeloid leukemia), **mesilato de imatinib** (imatinib mesylate), **STI-571**, **desarrollo del imatinib** (development of imatinib), y, **terapias antineoplásicas moleculares** dirigidas a blanco específico (antineoplastic molecular targeted therapies). Para el servicio de Mesh Browser se usó la combinación "**leucemia mieloide crónica + tratamiento**" ("chronic myeloid leukemia + therapy"). Se limitó la búsqueda a publicaciones de tipo metaanálisis, ensayo clínico y revisión, en idiomas Inglés, Español y Francés. De la totalidad de las citas arrojadas por PUBMED, se seleccionaron aquellos artículos cuyos títulos sugirieran un contenido relacionado con los objetivos propuestos para esta revisión (previamente enlistados).

Seguidamente, se efectuó la búsqueda de los mismos en las hemerotecas de la Facultad de Medicina de la UNNE y del Instituto de Cardiología "*Juana F. Cabral*" (Corrientes, Argentina), y del Centro de Información Biomédica del Chaco (CIB-CHACO, Resistencia, Chaco, Argentina). La elaboración final del trabajo se efectuó con las publicaciones que pudieron ser localizadas en las revistas científicas disponibles en las mismas más una cantidad importante de artículos que contaban con acceso libre al texto completo desde la base de datos MEDLINE.

Se consultó, además, en la Biblioteca de la Facultad de Medicina de la UNNE (Corrientes, Argentina), los capítulos referentes a leucemias crónicas de las últimas ediciones de libros clásicos de Medicina y Patología.

La redacción final de la revisión se efectuó según los lineamientos sugeridos por la Revista de la VIª Cátedra de Medicina de la Facultad de Medicina de la UNNE, y las referencias bibliográficas fueron citadas según los requisitos uniformes para manuscritos enviados a revistas biomédicas del *International Committee of Medical Journal Editors*.

DISCUSION

Antecedentes farmacológicos del mesilato de imatinib

En la década de los '80 del siglo pasado se ponen en marcha una serie de proyectos de investigación científica destinados a identificar compuestos químicos con actividad inhibitoria contra quinasas. Aunque los primeros productos hallados eran de origen natural (isoflavonoide, herbimicina A, y otros), posteriormente se obtienen compuestos sintéticos llamados tirfostinas, una de las cuales se demuestra efectiva para inducir diferenciación en líneas celulares derivadas de LMC en seres humanos.^{10, 11}

Hacia 1995, el grupo de *Buchdunger y col.* informan la síntesis de compuestos con actividad inhibitoria contra el receptor del factor estimulante del crecimiento de plaquetas y el ABL, entre los que se halla el denominado STI – 571. El año siguiente se comunica que el mismo causaba la inhibición y/o destrucción específicamente de líneas celulares de LMC que contenían el BCR-ABL, con escasa o nula acción sobre células normales.¹¹ Dado que este nuevo compuesto tendría el potencial de inhibir a todas las tirosinaquinasas ABL, se constituyó rápidamente en objeto de estudio como futuro agente terapéutico para las patologías en las que dichas quinasas tuvieran un rol patogénico clave.^{6, 10, 11}

Fases del desarrollo farmacológico del imatinib

Tal como reportan *Pavón y col.*¹¹ la introducción del Imatinib como agente terapéutico fue precedida por los estudios que permitieron avalar los resultados obtenidos.

La **fase 1** se inició en el año 1998, con los siguientes objetivos: establecer la tolerancia, dosis máxima a utilizar y la posibilidad de obtener evidencias tempranas sobre el efecto antileucémico basado en la respuesta hematológica y citogenética con dosis escalonadas de la droga. Inicialmente sólo incluyó a pacientes en fase crónica de LMC que fueran resistentes o intolerantes a la terapia con interferón alfa (droga estándar del momento). Posteriormente se autorizó la inclusión de pacientes ya en fases avanzadas, dada la observación de resultados favorables. Se concluyó que este nuevo agente tenía buena tolerancia y una baja frecuencia de efectos colaterales, y se informó la obtención de respuesta hematológica y citogenética en todas las fases de la LMC, en un lapso relativamente breve. La **fase 2** estuvo constituida por tres estudios multicéntricos, internacionales y con amplios criterios de inclusión, que permitían el uso de dosis escalonadas. Sus hallazgos permitieron confirmar los resultados de la fase 1.^{10, 11} Los resultados de

los ensayos clínicos de estas dos primeras fases condujeron a la **aprobación del imatinib para el tratamiento de la LMC en fase avanzada, luego de la falla a la terapéutica con interferón**, por parte de la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos.^{10, 12}

La **fase 3** consistió en el estudio aleatorizado internacional destinado a comparar interferón alfa con el imatinib. Se consideró a la supervivencia libre de progresión (en ambos grupos) como el punto de valoración primario. Secundariamente, se comparó la calidad de vida y la toxicidad asociadas a la patología y al esquema terapéutico asignado. Se observó que el imatinib era efectivo como terapia de primera línea en la LMC en FC de nuevo diagnóstico, en términos de respuesta citogenética y hematológica, tolerancia y probabilidad de progresión a la fase acelerada o crisis blástica en comparación con el interferón más citarabina. Adicionalmente a su mayor eficacia, se constató que los pacientes tratados con imatinib tenían una mejor calidad de vida.¹² En función de estos resultados, esta droga fue aprobada por las autoridades reguladoras competentes **como tratamiento de primera línea en la LMC**, en Estados Unidos y Europa.^{10, 11}

Principales parámetros considerados en la evaluación de la respuesta a la terapéutica con imatinib

Los principales parámetros tenidos en cuenta para evaluar la respuesta a la terapia con imatinib en los ensayos clínicos han sido: la progresión de la LMC; las tasas de respuestas hematológica, citogenética y molecular; y, la seguridad y tolerancia del fármaco.

O'Brien y col.¹³ determinaron como principal parámetro a la **progresión** (de la neoplasia), a la cual definieron como "*alguna de los siguientes eventos, cualquiera que ocurra primero: la muerte por alguna causa durante el tratamiento; el desarrollo de la fase acelerada de la LMC (definida por la presencia de al menos 15% de blastos en la sangre o médula ósea, un mínimo de 30% de blastos más promielocitos en sangre o médula ósea, al menos 20% de basófilos periféricos, o trombocitopenia [menos de 100000 plaquetas por milímetro cúbico -mm³-] no asociada al tratamiento), o de la fase blástica de la LMC (definida por la presencia de al menos un 30% de blastos en sangre o médula ósea, o compromiso extramedular [por ej. cloromas], pero no hepato-esplenomegalia); la pérdida de respuesta hematológica completa (definida por la aparición de algunos de los siguientes datos en dos muestras de sangre obtenidas con al menos un mes de diferencia: un recuento de glóbulos blancos de más de 20000 por mm³, un recuento de plaquetas de al menos 600000*

por mm^3 , la aparición de enfermedad extramedular, la aparición de la menos un 5% de mielocitos y metamielocitos en sangre periférica, o la presencia de blastos o promielocitos en sangre periférica); **la pérdida de la respuesta citogenética mayor** (definida como un incremento de las células Ph-positivas en metafase de al menos un 30% en dos análisis citogenéticos efectuados con una diferencia de tiempo mínima de 1 mes); o un **incremento en el recuento de glóbulos blancos** (definido como una duplicación del recuento a más de 20000 por mm^3 en dos ocasiones separadas al menos por 1 mes, en un paciente que nunca tuvo estrictamente una respuesta hematológica completa a pesar de recibir la máxima dosis tolerada de la terapia)."

Como parámetros secundarios, el mismo grupo de investigadores propuso a: la **tasa de respuesta hematológica completa** (definida como un recuento de leucocitos menor de 10000 por mm^3 , un recuento de plaquetas menor de 450000 por mm^3 , la presencia de menos del 5% de mielocitos más metamielocitos, la presencia de menos del 20% de basófilos y la ausencia de blastos y promielocitos en sangre periférica, y la falta de compromiso extramedular), la **tasa de respuesta citogenética mayor** (clasificada como **completa** [0% de células Ph-positivas en metafase en una muestra de médula ósea] o **parcial** [1 a 35% de células Ph-positivas en metafase], según se determine mediante el bandeado G en al menos 20 células en metafase por muestra), la **seguridad** y la **tolerancia**.

Resultados de ensayos clínicos **Superioridad del Imatinib sobre las opciones precedentemente utilizadas**

El grupo de O'Brien y col.¹³ (de la Universidad de Newcastle, Reino Unido) efectuó un estudio de gran relevancia con el fin de comparar la eficacia del **imatinib** versus la combinación de **interferón + citarabina** en pacientes con LMC en fase crónica recientemente diagnosticados. A partir de una muestra total de 1106 pacientes, se asignaron aleatoriamente 553 pacientes a cada uno de los grupos a compararse. Los principales parámetros a evaluarse fueron: la respuesta citogenética mayor, la respuesta citogenética completa, y la evolución libre de progresión a fase acelerada o de crisis blástica. Luego de un seguimiento medio de 19 meses el porcentaje estimado de respuesta citogenética mayor (a los 18 meses) fue de 87,1% en el grupo de Imatinib y de 34,7 % para el grupo de interferón + citarabina. Los porcentajes estimados de respuesta citogenética completa fueron 76,2% y 14,5%, respectivamente. La estimación de los rangos de evolución libre de progresión a las

otras fases fue del 96,7% para el primer grupo vs. 91,5 para el segundo. Respecto de la tolerancia, se halló que el Imatinib fue mejor tolerado que la combinación. Esta investigación concluyó que: "**en términos de respuestas hematológica y citogenética, tolerancia y probabilidad de progresión a fases aceleradas o de crisis blástica, el Imatinib fue superior a la combinación interferón alfa + citarabina en bajas dosis como terapia de primera línea en pacientes con reciente diagnóstico de LMC en fase crónica**".

Resultados similares fueron comunicados en uno de los estudios de Kantarjian y col.¹⁴, en el cual se comparó los resultados obtenidos con el uso de Imatinib en 187 pacientes con menos de un año de diagnóstico de LMC Ph+, tratados con dosis diferentes de esta droga (400, 600 y 800 mg), con los de una serie de 650 pacientes tratados con protocolos de interferón. **La respuesta citogenética fue significativamente superior en el grupo tratado con imatinib (81% vs. 32%)**. Igualmente, **la sobrevida (para un seguimiento medio de 19 meses) del grupo que recibió imatinib fue superior respecto de la del otro grupo**. Por otra parte, este estudio fue el primero en el que se comunicó la ventaja del imatinib en la sobrevida de los pacientes, comparada con la lograda por el interferón alfa.

En otra investigación retrospectiva publicada el mismo año que la anterior, se comparó la sobrevida de 143 pacientes que recibieron imatinib después del fallo a interferón, con la de 246 pacientes que recibieron la terapia convencional (interferón). Se halló que los pacientes del grupo de imatinib presentaban una ventaja global en la sobrevida. Sin embargo, al compararse en función de la respuesta citogenética conseguida, se halló que los pacientes tratados con imatinib que habían alcanzado al menos cierto grado de respuesta citogenética luego de 6 meses tenían mejor sobrevida que los controles, pero aquellos sin respuesta citogenética al imatinib presentaban una sobrevida significativamente menor. Estos hallazgos sugirieron que **los respondedores citogenéticos obtenían beneficios de la terapia con imatinib, mientras que a los pacientes que no mostraban respuesta citogenética se les debería administrar un tratamiento alternativo** sin retraso.¹⁵

En un ensayo randomizado¹⁶ se comparó la eficacia terapéutica de **imatinib** vs. **interferón alfa + citarabina**, utilizando como parámetro la tasa de respuesta molecular obtenida. Fueron estudiados 1106 pacientes en fase crónica de LMC, los cuales fueron asignados a **imatinib** o a la **combinación de interferón + citarabina** como terapia inicial. Luego de un

lapso de 12 meses de tratamiento, se midieron los niveles de transcritos del gen BCR-ABL en la sangre de todos los pacientes que lograron una respuesta citogenética completa. Se halló que en los pacientes tratados con imatinib que habían alcanzado tal condición los niveles de los transcritos habían descendido al menos 3 logaritmos en el 57% de los casos, mientras que tal descenso se presentó en el 24% de los pacientes que recibían la combinación. Se halló, además, que para los pacientes en los que se había logrado una remisión citogenética completa y una reducción de los niveles de transcritos de al menos 3 logaritmos a los 12 meses, la probabilidad de persistencia libre de progresión fue de 100% para los 24 meses, en comparación con un 95% para los pacientes con una reducción menor de 3 logaritmos y del 85% para aquellos que no habían logrado la remisión citogenética completa a los 12 meses de tratamiento (diferencias que resultaron altamente significativas: $P < 0.001$).

Dosificación

Uno de los puntos más importantes de las investigaciones efectuadas sobre el imatinib, y en el cual se ha puesto gran énfasis, ha sido el de la dosificación óptima de esta droga. Tal como refieren *Pavón y col.*, la dosis óptima es la destinada a lograr la máxima actividad antitumoral u otro efecto terapéutico con una toxicidad mínima.¹¹

Druker y col. condujeron un trabajo de fase 1 con dosis progresivas ("escalonadas") de imatinib administrado por vía oral a 83 pacientes con diagnóstico de LMC en fase crónica. Los pacientes fueron sucesivamente asignados a una de 14 dosis distintas, que variaban desde 25 hasta 1000 mg por día. Se observó respuesta hematológica completa en 53 de los 54 pacientes tratados con dosis diarias de 300 mg o más, lo cual ocurrió típicamente en las primeras 4 semanas de terapia. Entre dichos 54 pacientes, se observó algún grado de respuesta hematológica en 29, de los cuales 17 tuvieron respuesta citogenética mayor y 7, remisión citogenética completa. Los efectos adversos observados con todas las dosis fueron mínimos y no se identificó una dosis máxima tolerada.¹⁷

En otro estudio, realizado por *Kantargian y col.*,¹⁸ se trataron 237 pacientes (con una edad media de 50 años) en fase acelerada de la LMC cromosoma Ph+, con imatinib mesilato por vía oral en dosis diarias de 400 mg (26 pacientes) y 600 mg (211 pacientes), y se evaluó las respuestas y las características de la sobrevida. Se encontró que entre los 200 pacientes en fase acelerada de la LMC para quienes el seguimiento fue de 3 meses o más,

la proporción de repuesta hematológica completa y parcial fue del 80% y 10% respectivamente. La respuesta citogenética fue evidente en 90 pacientes [45%; respuesta completa en 47 pacientes (24%) y respuesta parcial en 21 pacientes (11%)]. La proporción estimada de supervivencia a los 18 meses fue del 73%. La proporción de respuesta hematológica completa estimada a los 18 meses fue del 68%, y la de la respuesta citogenética fue del 82%. Se observó también que un intervalo de tratamiento de 3 años o más, esplenomegalia y blastos periféricos predijeron una pobre respuesta citogenética mayor. La edad mayor a 60 años, la basofilia medular y la evolución clonal predijeron una pobre supervivencia. Por otra parte, se observó una tendencia a producir una mayor tasa de respuesta citogenética mayor con la dosis más alta (36% con 600 mg/día vs. 19% con 400 mg/día; $P =$ no significativa), aunque la dosis del fármaco no demostró significancia como factor pronóstico independiente en el análisis multivariado.

*Cortés y colaboradores*¹⁹ estudiaron la eficacia del uso de altas dosis de imatinib en un grupo de enfermos que habían fallado al tratamiento con interferón, con una media de evolución desde el momento del diagnóstico de 25 meses. La dosis que utilizaron fue de **400 mg**, administrados **dos veces al día**. Finalmente, concluyeron que las altas dosis de imatinib podían inducir respuesta citogenética completa en la mayoría de los casos en fase crónica luego de la falla al interferón, con un alto índice de respuesta molecular.

*Pavón Morán y col.*¹¹ han reportado que **en dosis de 400 mg diarios más del 90% de los pacientes tratados con Imatinib en fase crónica (FC) después del fallo al interferón, y el 100% de los casos que lo han utilizado como terapia de primera línea, han logrado respuesta hematológica completa**. Con su uso se logran remisiones hematológicas más duraderas y menor número de reacciones adversas que con los tratamientos convencionales. En cuanto a las tasas de respuesta citogenética, en pacientes resistentes al interferón, el 60% ha alcanzado una respuesta citogenética mayor. La respuesta citogenética completa en fase crónica tiene tasas de más del 40% de los casos con fallo al interferón y de más del 80% de pacientes de nuevo diagnóstico.

Factores pronósticos asociados a la terapéutica con imatinib

Distintos grupos de investigadores se abocaron a determinar factores tanto de la evolución clínica como de la respuesta al esquema terapéutico que pudieran actuar como predic-

tores del pronóstico de los pacientes con LMC tratados con mesilato de imatinib.

Marin y col.²⁰ evaluaron los resultados clínicos de 145 pacientes con LMC en fase crónica que no habían respondido satisfactoriamente a la terapia con interferón alfa. Utilizaron análisis univariado y multivariado a fin de desarrollar un *score de riesgo* basado en características definidas luego de 3 meses de tratamiento con mesilato de imatinib. Estos investigadores identificaron al **recuento bajo de neutrófilos y a la respuesta citogenética pobre** (< 35% de metafases Ph-negativas en médula ósea) a los 3 meses como **factores predictivos independientes principales** y los incorporaron a un sistema de puntuación pronóstica de tres niveles para pacientes individuales. Para los pacientes en los niveles de bajo, intermedio y alto riesgos, la probabilidad de sobrevida a los 24 meses fue de 100%, 82% y 40% respectivamente, y la sobrevida libre de progresión 100%, 66% y 15%, respectivamente. Los autores denominaron a este *score de riesgo "sistema de Hammersmith"* (por el hospital en donde realizaron el estudio), y el mismo fue validado en otro centro de salud de Reino Unido con una cohorte independiente de pacientes.

Kantarjian y col. estudiaron a 261 pacientes con LMC en fase crónica luego de la falla a interferón alfa y tratados con mesilato de imatinib (400 mg/día). Luego de un seguimiento medio de 45 meses, la tasa de respuesta citogenética mayor fue de 73% y la tasa de respuesta citogenética completa fue de 63%. La tasa de sobrevida estimada para los 4 años fue de 86%. El análisis multivariado para la sobrevida identificó que **la resistencia hematológica al Interferón alfa, la esplenomegalia y la ausencia de cualquier respuesta citogenética después de tres meses de tratamiento poseen una pobre significancia pronóstica independiente**. Se clasificó a los pacientes en 3 grupos según el riesgo: bueno (sin factores adversos); intermedio (1 factor adverso); y, pobre (2 ó 3 factores adversos), para los cuales los porcentajes estimados de sobrevida a los 4 años fueron de 96%, 86% y 49% respectivamente. La tasa de respuesta molecular mayor acumulativa a los 4 años (reacción en cadena de la polimerasa – transcrita reversa cuantitativa = BCR-ABL/ABL < de 0,05%) fue de 43% y la de respuesta molecular completa (BCR-ABL indetectable), de 26%. En comparación con un grupo de 251 pacientes similares tratados con terapias sin imatinib, el mesilato de imatinib se asoció con una mejor tasa de sobrevida a los 4 años (86% vs. 43%).²¹

A fin de determinar si los niveles de transcritos del oncogén BCR-ABL podían predecir

la respuesta citogenética, en una investigación de Merx y col.²² se evaluó la enfermedad residual en 120 pacientes con LMC en fase crónica tratados con imatinib luego de la resistencia o intolerancia al interferón alfa. Se midieron los transcritos del BCR-ABL y los del ABL total en 486 muestras de sangre periférica, mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) con pruebas de hibridación fluorescente. Los resultados fueron expresados como relación BCR-ABL/ ABL total. Los hallazgos de este estudio permitieron afirmar que: 1) **La determinación cuantitativa de la enfermedad residual con la RT-PCR es un método confiable y sensible para monitorear la LMC en pacientes tratados con imatinib**; 2) Las relaciones entre los niveles de transcritos BCR-ABL/ ABL se correlacionan bien con la respuesta citogenética; 3) **La probabilidad de alcanzar una respuesta citogenética mayor a los 6 meses fue significativamente superior en pacientes con una relación BCR-ABL/ ABL <20% luego de 2 meses de tratamiento con imatinib**. En concordancia, Pavón Morán y col.¹¹ también informaron que **un factor que parece conferir buen pronóstico es la obtención de respuesta molecular**. Los pacientes con remisión citogenética completa que logran una importante reducción de los transcritos BCR-ABL tienen un riesgo mucho menor de progresión de la enfermedad.

El riesgo de evolución clonal (definida como la adquisición de cambios citogenéticos) fue estudiado por MARKTEL y col. como posible evento aislado indicador de resistencia creciente en 102 pacientes con LMC que recibían terapia con imatinib. Se halló que **los pacientes con evolución clonal de novo en ausencia de otro signo de progresión de la enfermedad tenían una incidencia significativamente superior de progresión de la neoplasia a los 18 meses**, en comparación con los pacientes sin evolución clonal (sobrevida libre de progresión de 34.3% vs. 94.1%).²³

Resistencia al Imatinib: Mecanismos subyacentes. Alternativas terapéuticas.

Mecanismos moleculares involucrados en la resistencia a la terapia con imatinib

La aparición de casos de resistencia clínica luego de la administración de la droga en análisis es un hecho constatado en la práctica hematológica. Sin embargo, se desconoce cuáles son, con exactitud, las causas de dicha resistencia, y se ha postulado que la misma sería de origen multifactorial.^{11, 24} Por otra parte, también es un hecho que mientras que en la fase crónica de la LMC las respuestas obtenidas son habitualmente durables, en las fa-

ses más avanzadas de la enfermedad, en general, las mismas no se sostienen más de 2 a 6 meses, a pesar de continuar el tratamiento.²⁴

En función de los criterios de respuesta convencionales, se ha definido a la **resistencia primaria al imatinib** como la falla para lograr respuesta hematológica o citogenética significativa, sobre todo en pacientes en fase crónica sin evolución clonal, y a la **resistencia secundaria**, como la pérdida de una respuesta previamente obtenida.²⁴

Savage y col.⁶ han informado que se ha demostrado que las mutaciones puntuales del oncogén BCR-ABL pueden ser el principal mecanismo de la resistencia adquirida al imatinib, lo que sugiere que la actividad de la tirosina kinasa persiste como crucial en la enfermedad avanzada. En concordancia, Cervera²⁴ ha comunicado que más del 50% de los pacientes con recaída y quizá cerca del 90% de los pacientes con resistencia al imatinib presentan mutaciones puntuales en BCR-ABL en al menos alguno de los 13 aminoácidos del dominio de kinasa de ABL.

Otros mecanismos potenciales de resistencia reportados^{10, 11, 24} incluyen la reactivación o la amplificación del gen BCR-ABL, la sobreexpresión de la proteína BCR-ABL, la expresión aumentada del gen de resistencia a múltiples drogas (que causa un incremento en los niveles de glicoproteína P, la que a su vez disminuye la concentración intracelular del fármaco), y la fijación excesiva del imatinib por la proteína. Recientemente, Frame y col.⁸ han informado que el mecanismo más común en la resistencia a imatinib es la presencia de kinasas BCR-ABL mutadas, muchas de las cuales ya han sido clonadas y caracterizadas.

Aunque el desarrollo de resistencia a imatinib sea multifactorial y heterogéneo, el hecho de que el oncogén BCR-ABL permanezca activo en muchos de los pacientes resistentes sugiere que la oncoproteína quimérica codificada por el mismo continúa siendo un blanco terapéutico relevante.^{11, 25} En consecuencia, se ha propuesto el uso de combinaciones del imatinib con otros agentes para el manejo de los pacientes que han desarrollado resistencia, alguna de las cuales se presentan en un subapartado siguiente.

Alternativas para superar la resistencia a la monoterapia con imatinib

a) Incremento de la dosis de mesilato de imatinib

Existe cierta disidencia entre los resultados de diferentes publicaciones respecto de si el incremento de la dosis de mesilato de imatinib estaría asociado a la mejoría de la respuesta en el tratamiento de casos considerados como

citogenéticamente resistentes. En efecto, Kantarjian y col.²⁶ reportaron que 19 de 34 pacientes rotulados como citogenéticamente resistentes a las dosis de 400 mg diarios lograron mejoría cuando la dosis se incrementó a 800 mg diarios. Por otra parte, en un trabajo de Marin y col.²⁷ se incluyeron 36 pacientes con LMC en fase crónica y con respuesta hematológica completa, en los cuales la dosis de imatinib fue incrementada luego de la falta de respuesta citogenética completa con la dosis inicial de 400 mg diarios. De ellos, 9 (25%) eran de reciente diagnóstico, y 27 (75%) había fallado previamente a la terapia con interferón. En el momento del incremento de la dosis, 18 pacientes eran 100% Ph-positivos, y los otros 18 tenían diversos grados de Ph-negatividad. Del total, 23 (64%) fueron tratados con dosis de 600 mg/día de imatinib, 12 (33%) recibieron 800 mg/día, y 1 (3%), 1000 mg/día. Se halló que 14 pacientes (39%) habían mejorado su respuesta citogenética y 7 (19%) habían alcanzado respuesta citogenética total. No obstante, muchos de tales logros fueron de corta duración, y en el momento del último control del seguimiento 6 de ellos (43%) habían perdido su mejor respuesta. Consecuentemente, los autores comunicaron que tales datos no eran consistentes con la noción de que el incremento en la dosis de imatinib pudiera superar sostenidamente la resistencia primaria o adquirida, particularmente en pacientes en los cuales con la dosis habitual de 400 mg/día no se había conseguido obtener algún grado de Ph-negatividad.

b) Combinaciones de imatinib con otras drogas

Estudios in-vitro sobre los efectos de la combinación *imatinib* + *citarabina* han demostrado sus efectos antiproliferativos sinérgicos, y se ha postulado a dicha combinación como una alternativa para el tratamiento de las LMC resistentes a imatinib como monoterapia. Por esta razón, en un ensayo clínico en fase 2 efectuado para evaluar la combinación de **imatinib con bajas dosis de citarabina**, se estudió el efecto de esta combinación en 30 pacientes sin tratamiento previo en fase crónica de LMC. Se administró el tratamiento en ciclos de 28 días. Se halló que la incidencia acumulativa de respuesta citogenética completa a los 12 meses fue de 83%, y a los 6 meses el 100% de los pacientes alcanzó respuesta hematológica completa. Se concluyó que esta combinación era segura y prometedora dado las tasas de respuesta obtenidas.²⁸

El grupo de Orsolich y col.²⁹ estudió la actividad tanto in-vivo como in-vitro de la **troxactabina** (un análogo de la deoxicidina), sola o en combinación con mesilato de imatinib, contra líneas celulares de LMC humana tanto

sensibles como resistentes a imatinib. Dichas líneas celulares difirieron en su sensibilidad al imatinib, pero mostraron similar sensibilidad al tratamiento con troxacitabina. El tratamiento combinado de **troxacitabina + imatinib** reveló efectos aditivos o sinérgicos. Se observó una mayor respuesta apoptótica con esta combinación que con cada agente por separado. Los datos obtenidos sugirieron que la combinación estudiada posee actividad significativa en la LMC avanzada.

c) Alternativas distintas a imatinib

Una investigación relativamente reciente³⁰ ha propuesto al **PD 166326**, uno de los más potentes inhibidores de la proteína tirosinquinasa de la clase de piridopirimidinas, como nueva terapia para la LMC resistente al Imatinib. En ratones con un desorden mieloproliferativo tipo LMC, el PD 166326 inhibió rápidamente la actividad de la kinasa BCR-ABL luego de una dosis oral y demostró una marcada actividad antileucémica in-vivo. Además, dos tercios de los animales tratados con PD 166326 tuvieron resolución completa de la esplenomegalia, lo que no se logró en ninguno de los animales tratados con imatinib. Consistentemente con su mayor efecto antileucémico in-vivo, el PD 166326 fue superior al imatinib en la inhibición de la fosforilación de tirosina constitutiva de numerosas proteínas de células leucémicas. Esta droga también prolongó la supervivencia de los ratones con LMC resistente al imatinib inducida por ciertos mutantes del BCR-ABL (P210/H396P y P210/M351T). Los autores de este estudio concluyeron que **el desarrollo clínico del PD 166326 o de algún análogo puede conducir a drogas más efectivas para el tratamiento de la LMC, tanto de novo como en los casos con resistencia al mesilato de imatinib.**

Entre las alternativas terapéuticas en estudio para el abordaje de los casos de LMC resistente a imatinib se halla otro inhibidor de la tirosina kinasa derivado de aminopirimidina denominado **Nilotinib** (o AMN107), el cual se ha comunicado como más potente contra las células leucémicas que el imatinib. En un estudio de fase 1 destinado a establecer los efectos dosis-limitantes y la dosis máxima tolerable de esta droga (realizado con 119 pacientes con LMC imatinib-resistente o leucemia linfoblástica aguda) **se halló que el Nilotinib posee un perfil de seguridad relativamente favorable y que esta droga posee actividad en los casos de LMC resistentes a imatinib**, incluyendo aquellos con mutaciones del gen que codifica la kinasa ABL que causa dicha resistencia.³¹

En un estudio reciente (en fase 1) se evaluó al **dasatinib**, un inhibidor con acción dirigida sobre la mayoría de las mutaciones del

BCR-ABL resistentes a imatinib. Se incluyeron pacientes con diversas fases de LMC o con leucemia linfoblástica aguda (LLA) que habían presentado intolerancia o resistencia al imatinib. Se administró dasatinib (15 a 240 mg/día) por vía oral, en ciclos de 4 semanas, una o dos veces por día. Se observó respuesta hematológica completa en 37 de los 40 pacientes en fase crónica de LMC, mientras que se evidenció respuesta hematológica mayor en 31 de los 44 pacientes con fase acelerada de LMC, crisis blástica de LMC o LLA Ph-positiva. Las respuestas se mantuvieron en el 95% de los pacientes con enfermedad en fase crónica y en el 82% de los pacientes con enfermedad en fase acelerada, con un seguimiento medio de más de 12 meses y de 5 meses, respectivamente. Casi todos los pacientes en crisis blástica linfocítica y LLA Ph-positiva presentaron una recaída dentro de los 6 meses. Las respuestas ocurrieron entre todos los tipos de genotipo de BCR-ABL, con la excepción de la mutación T315I, la cual confiere resistencia in-vitro tanto al imatinib como al dasatinib. Se concluyó que el dasatinib induce respuestas hematológicas y citogenéticas en pacientes con LMC o LLA Ph-positiva que sean intolerantes o resistentes a imatinib.³²

El mesilato de imatinib ha sido la primera terapia antineoplásica molecularmente dirigida a un blanco específico (la actividad de tirosina kinasa BCR-ABL), y se ha constituido en un verdadero modelo para la investigación de otras terapias moleculares. En efecto, **se ha desarrollado una variedad de estrategias derivadas de estudios estructurales del complejo ABL-imatinib, que resultaron en el diseño de nuevos inhibidores del gen BCR-ABL** entre los que se incluyen el AMN107, el BMS-354825, el ON012380, y otros. El principal objetivo de estas investigaciones es obtener nuevas drogas que sean más potentes que el imatinib y/o más efectivas contra los clones resistentes al mismo. Esfuerzos adicionales se están enfocando sobre la expresión o la estabilidad de la kinasa BCR-ABL misma, o sobre las vías de señalización que se activan crónicamente y que son necesarias en la transformación leucémica.³³

Efectos secundarios

Se ha informado que el tratamiento con mesilato de imatinib es generalmente bien tolerado, y el riesgo de efectos adversos severos es bajo. **Los efectos colaterales más comúnmente observados incluyen: edema leve a moderado, náusea y vómito, diarrea, calambres musculares y reacciones cutáneas.** Elevaciones del nivel de transaminasas hepáticas y mielosupresión ocurren menos frecuentemente y se resuelven con la interrup-

ción de la terapia con imatinib.^{34, 35} En general, la incidencia y severidad de los efectos adversos tienden a correlacionarse con la dosis de imatinib y la fase de LMC.³⁴

Se ha reportado que durante la terapia con imatinib más del 45% de los pacientes presentaron **mielosupresión** de grado suficiente como para requerir la interrupción de la terapia y /o reducciones de las dosis. Por este motivo *Sneed y col.* analizaron a 143 pacientes en fase crónica de LMC que fueron tratados con imatinib luego de la falla al interferón. Encontraron que se desarrolló neutropenia de grado 3 o mayor en 64 pacientes (45%), y trombocitopenia de grado 3 o mayor en 31 pacientes (22%). Toda mielosupresión de grado mayor o igual a 3 se asoció con una tasa menor de respuestas citogenéticas mayor o completa. Estos investigadores concluyeron que la mielosupresión es un factor adverso independiente para el logro de respuesta citogenética con imatinib en pacientes con LMC, y que en consecuencia el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos debería ser investigado en pacientes bajo tratamiento con imatinib.³⁶

*Bartolovic y col.*³⁷ han informado que se observa clínicamente una toxicidad hematológica dosis-dependiente que afecta a todas las estirpes hematopoyéticas en pacientes tratados con imatinib. En concordancia, *Ota y col.*³⁸ han reportado que la neutropenia es un efecto adverso severo que puede ocurrir durante el tratamiento de pacientes en estadios avanzados de LMC con mesilato de imatinib. El edema secundario a la terapéutica con imatinib posee una localización generalmente superficial (periorbitario) o en miembros inferiores, y respondería favorablemente a diuréticos o a la interrupción del tratamiento. Se han observado, sin embargo, formas más serias en 1-2% de los pacientes, las que incluyeron ascitis, derrames pericárdicos y pleurales y edema pulmonar. Este efecto colateral sería más frecuente en casos de edad avanzada y dosis elevadas.¹²

Las reacciones cutáneas son eventos reconocidos que ocurren en la mayoría de los pacientes tratados con dosis de 600 mg/día o mayores, tanto con enfermedad estable como progresiva. El espectro de estas manifestaciones varía desde erupciones hasta el carcinoma cutáneo.³⁹

Un estudio reciente ha comunicado que se desarrollaría hipofosfatemia, con cambios asociados en el metabolismo óseo y mineral, en una proporción de los pacientes que reciben imatinib, y que esta droga puede inhibir la remodelación ósea (formación y resorción) incluso en pacientes con niveles normales de fosfato sérico.⁴⁰

CONCLUSIONES

El mesilato de imatinib es un agente anti-neoplásico de administración oral racionalmente diseñado para inhibir de modo específico a proteínas tirosina-kinasas que desempeñarían un rol clave en la patogénesis de diferentes neoplasias humanas.

Fue aprobado de manera completa por la FDA en 2001 como terapia de primera línea para el tratamiento de la LMC, especialmente cuando los pacientes tratados se encuentran aún en la fase crónica de la misma.

En los ensayos clínicos ha demostrado poseer mayor eficacia que las drogas utilizadas corrientemente antes de su aparición, así como mayores niveles de respuestas hematológica, citogenética y molecular, y con su uso se ha conseguido mayor calidad de vida en los pacientes.

El surgimiento de casos de LMC resistentes a esta droga se ha constituido en un verdadero reto terapéutico, para la superación del cual se han propuesto diferentes alternativas. Entre las mismas se incluyen: el incremento de las dosis utilizadas habitualmente en la monoterapia con el mismo; su combinación con otros agentes antineoplásicos; y, su potencial reemplazo por quimioterápicos de mayor eficacia con acción sobre blancos moleculares específicos.

El tratamiento con mesilato de imatinib es generalmente bien tolerado, y el riesgo de efectos adversos severos es bajo. Los efectos colaterales más comúnmente observados incluyen: edema leve a moderado, náuseas y vómitos, diarrea, calambres musculares y diferentes manifestaciones cutáneas. Sin embargo, aún se desconocen los efectos a largo plazo de la administración de este fármaco.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Aster JC. Enfermedades de los leucocitos, los glóbulos rojos, el bazo y el timo. En: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (editores). *Patología Estructural y Funcional*. 7ª edición. Madrid: Elsevier; 2005: 665-713.
- 2- Wetzler M, Byrd JC, Bloomfield CD. Leucemias mieloides agudas y crónicas. En: Kasper LD, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Principios de Medicina Interna de Harrison*. (Tomo II). 16ª edición. México: Mc Graw Hill – Interamericana; 2005: 708-719.
- 3- Cervantes Requena F, Castro-Malaspina H. Síndromes mieloproliferativos crónicos. En: Rozman, C (Director). *Medicina Interna. Farreras-Rozman*. (Vol. 2). 15ª Edición. Madrid: Elsevier; 2004: 1706-1710.
- 4- Besa EC, Woermann U. Chronic Myelogenous Leukemia. E-medicine [online] 12 de julio de 2006 [fecha de acceso 12 de noviembre de 2006]. URL disponible en: www.emedicine.com/med/topic371.htm
- 5- Inokuchi K. Chronic myelogenous leukemia: from molecular biology to clinical aspects and novel targeted therapies. *J Nippon Med Sch* 2006; 73(4):178-192.
- 6- Savage D, Antman K. Imatinib mesylate. A new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002; 346:683-693.
- 7- Barnes DJ, Melo JV. Management of chronic myeloid leukaemia: targets for molecular therapy. *Semin Hematol* 2003; 40(1):39-49.

- 8- Frame D. Chronic myeloid leukaemia: standard treatment options. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63(23 suppl 8):10-14.
- 9- Hehlmann R, Berger U, Hochhaus A. Chronic myeloid leukemia: a model for oncology. *Ann Hematol* 2005; 54(8):487-497.
- 10- Deininger M, Buchdunge E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2005; 105:2640-5263.
- 11- Pavón Morán V, Hernández Ramírez P, Jaime Fagundo JC et al. Imatinib en leucemia mieloide crónica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [online] sep-dic. 2005 [fecha de acceso 12 de noviembre de 2006]; 21 (3). URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086402892005000300004&lng=es&nrm=iso
- 12- Cohen M, Williams G, Johnson J et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2002; 8:935-942.
- 13- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348(11): 994-1004.-
- 14- Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE et al. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: comparison with historic data. *Cancer* 2003; 98(12):2636-2642.
- 15- Marin D, Marktel S, Szydlo R et al. Survival of patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia on imatinib after failure on interferon alfa. *Lancet* 2003; 362:617-619.
- 16- Hughes T, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley M. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349:1423-1432.
- 17- 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; 344:1031-1037.
- 18- Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive, accelerated-phase chronic myelogenous leukemia with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2002; 8(7):2167-2176
- 19- Cortés J, Giles F, O'Brien S et al. Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood* 2003; 102(1):83-86.
- 20- Marin D, Marktel S, Bua M et al. Prognostic factors for patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase treated with imatinib mesylate after failure of interferon alfa. *Leukemia* 2003; 17(8):1448-1453.
- 21- Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S et al. Long-term survival benefit and improved complete cytogenetic and molecular response with imatinib mesylate in Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood* 2004; 104(7): 1979-1988.
- 22- Merx K, Muller MC, Kreil S et al: Early reduction of BCR-ABL mRNA transcript levels predicts cytogenetic response in chronic phase CML patients treated with imatinib after failure of interferon alpha. *Leukemia* 2002 Sep; 16(9): 1579-1583.
- 23- Marktel S, Marin D, Foot N et al. Chronic myeloid leukemia in chronic phase responding to imatinib: the occurrence of additional cytogenetic abnormalities predicts disease progression. *Haematologica* 2003; 88(3):260-267.
- 24- Cervera-Ceballos E. Desarrollo de resistencia molecular a Imatinib. *Gac Med Mex* 2003;139(supl. 2):119-121.
- 25- Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS et al: Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia* 2002; 16(11): 2190-2196.
- 26- Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2003; 101(2):473-475.
- 27- Marin D, Goldman JM, Olavarria E, Apperley JF. Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytogenetic remissions on conventional doses. *Blood* 2003; 102(7):2702-2703.
- 28- Gardembas M, Rousselot P, Tulliez M et al. Results of a prospective phase 2 study combining imatinib, mesylate and cytarabine for the treatment of Philadelphia-positive patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 2003; 102(13):4298-4305.
- 29- Orsolic N, Giles FJ, Gourdeau H et al. Troxacitabine and imatinib mesylate combination therapy of chronic myeloid leukaemia: Preclinical evaluation. *Br J Haematol* 2004;124:727-38.
- 30- Wolff NC, Veach DR, Tong WP, Bornmann WG, Clarkson B, Illaria RL Jr. PD166326, a novel tyrosine kinase inhibitor, has greater antileukemic activity than imatinib mesylate in a murine model of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2005; 105(10): 3995-4003.
- 31- Kantarjian H, Giles F, Wunderle L et al. Nilotinib in imatinib resistant CML and Philadelphia chromosome positive ALL. *N Engl J Med* 2006; 354(24): 2542-2551.
- 32- Talpaz M, Shan NP, Kantarjian H et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006; 354:2531-2541.
- 33- Walz C, Sattler M. Novel targeted therapies to overcome imatinib mesylate resistance in chronic myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 57(2): 145-164.
- 34- Guilhot F. Indications for imatinib mesylate and clinical management. *Oncologist* 2004; 9(3):271-281.
- 35- Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R. U.S. Food and Drug Administration approval summary: conversion of imatinib (STI-571; Gleevec) tablets from accelerated approval to full approval. *Clin Cancer Res* 2005; 11:12-19.-
- 36- Sneed TB, Kantarjian HM, Talpaz M et al. The significance of myelosuppression during therapy with imatinib mesylate in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Cancer* 2004; 100(1):116-121.
- 37- Bartolovic K, Balabanov S, Hartmann U et al. Inhibitory effect of imatinib on normal progenitor cells in vitro. *Blood* 2004; 103:523-529.
- 38- Ota S, Musashi M, Kondo K et al. Effect of imatinib mesylate combined with granulocyte colony-stimulating factor on leukaemic blast cells derived from advanced-stage chronic myelogenous leukaemia. *Acta Hematol* 2006; 116(1): 8-18.
- 39- Breccia M, Carosino I, Russo E, Morano GS, Lataglia R, Alimena G. Early and tardive skin adverse events in chronic myeloid leukaemia patients treated with Imatinib. *Europ J Haematol* 2005; 74(2):121-123.
- 40- Berman E, Nicolaidis M, Maki RG et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med* 2006; 354(19):2006-2013.