

Artigo / Article

Leucemia Mielóide Crônica – Novas drogas em desenvolvimento

Chronic Myeloid Leukemia – Development of new drugs

Cármino A. de Souza

A LMC é um modelo de investigação biológica e clínica que deve ser seguido nesta nova fase da oncologia moderna. A resposta terapêutica ao uso do imatinibe como droga de primeira linha mudou os conceitos e paradigmas e criou uma expectativa que drogas mais potentes possam ser desenvolvidas no futuro. Infelizmente nem todos conseguem atingir essa situação ideal. Por esta razão, Baccarani M sugeriu que a falência de resposta subótima, precaução ou alerta fossem estudadas no sentido de serem desenvolvidas intervenções terapêuticas diferenciadas mais precoces. A resistência ao imatinibe existe e depende de vários mecanismos. Tanto mais tardia a introdução do imatinibe e mais avançada for a fase evolutiva da doença maior a frequência de resistência. Do ponto de vista biológico, a superexpressão do BCR-ABL, os defeitos genéticos adicionais e as mutações que podem atingir várias regiões da molécula – a alça de fosfato, a alça de ativação, o domínio da quinase são os mais importantes fatores associados à resistência ao imatinibe. Por esta razão, são necessárias outras opções terapêuticas e hoje há o desenvolvimento de um grande número de drogas para um número maior de alvos. Inicialmente temos o dasatinibe, já aprovado nos EUA, na Europa e também no Brasil; o nilotinibe, em fase avançada de estudos clínicos (inclusive de fase III), e também já aprovado para uso nos EUA; o bosutinibe, o INNO - 406 bem como outras drogas que atuam em alvos como as aurora-quinases ou inibidores de histona-deacetilases. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008; 30(Supl.1):32-36.

Palavras-chave: Leucemia Mielóide Crônica; inibidores de tirosino quinases; resistência ao imatinibe; novas drogas.

Introdução

A leucemia mielóide crônica (LMC) é um modelo de investigação biológica e clínica. A resposta terapêutica ao uso do imatinibe como droga de primeira linha no tratamento da LMC mudou os conceitos e os paradigmas nesta doença.¹ O estudo IRIS, recentemente atualizado,² demonstrou que a progressão da LMC está próxima de zero no sexto ano de utilização do imatinibe em pacientes recém-diagnosticados. Provavelmente, a introdução do imatinibe precocemente e a aderência do paciente ao tratamento são os principais fatores prognósticos de evolução favorável.

A resposta ao imatinibe está relacionada à redução da massa tumoral em fase precoce da doença; pacientes que não atingem resposta citogenética completa acabam recidivando. Uma publicação de 2004, de Kantarjian H. *et al*,³ utilizando doses mais altas (800 mg diários) mostrou a importância prognóstica de uma maior resposta ao imatinibe. Os pacientes que apresentaram resposta citogenética completa tiveram redução superior a três logaritmos nos primeiros meses de tratamento e, naqueles com resposta molecular completa em 18 meses, não houve nenhuma progressão ao longo de cinco anos de observação. Na evolução de 18 meses, a avaliação hematológica, citogenética e molecular são

Professor Titular de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Clínica Médica da Unicamp, coordenador do Hemocentro da Unicamp-SP

Correspondência: Cármino Antonio de Souza

Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas (Hemocentro da Unicamp)

Cidade Universitária Zeferino Vaz

Cx Postal 6198, Distrito de Barão Geraldo

13083-970 – Campinas-SP – Brasil

Tel.: 19-35218740; fax-19-35218600

E-mail: carmino@unicamp.br

fundamentais para o paciente atingir a melhor resposta possível. No entanto, apesar de alguns pacientes não atingirem a resposta ideal nesse marcador de 18 meses, alguns ainda conseguem resposta citogenética completa num intervalo de tempo mais longo, ou seja, esta resposta continua a aumentar com a aderência ao tratamento em longo prazo.

Em relação à resposta molecular aos 24 meses, é muito baixa, em média 7%, mas com a utilização continuada do imatinibe observamos que 41% dos pacientes, em aproximadamente cinco anos de evolução, apresentam resposta molecular completa. Devido às altas taxas de resposta citogenética completa, o monitoramento molecular através do PCR quantitativo é necessário visando o monitoramento da doença residual.⁴ Apesar disso, nem todos os pacientes conseguem alcançar ou manter essa resposta, de maneira que a resistência pode ocorrer dependendo da fase da doença. A progressão da LMC ocorre mesmo em pacientes tratados precocemente. Aqueles pacientes tratados em primeira linha têm progressão na ordem de 4% a 7%; já na fase tardia, e particularmente no Brasil, grande parte dos pacientes acaba recebendo tratamento em fase crônica tardia, acelerada ou blástica. A não obtenção de resposta, mesmo com utilização de alta dose de imatinibe, e a evolução para fase acelerada ou crise blástica têm impacto negativo na sobrevivência destes pacientes.^{5,6} Desde a introdução do imatinibe, a mediana de sobrevivência da crise blástica se elevou de 2-3 meses para 7.5 meses.⁵

Portanto, a resistência existe e depende de vários mecanismos, tais como a superexpressão do BCR-ABL, defeitos genéticos adicionais e mutações que podem atingir várias regiões da molécula – a alça de fosfato, a alça de ativação, o domínio da quinase.^{7,8} Os fatores relacionados à resistência que devem sempre ser considerados são: eficácia, toxicidade e tolerância da droga, controle da aderência e a possibilidade de toxicidade em longo prazo. Por esta razão, são necessárias outras opções terapêuticas e hoje estamos em franco desenvolvimento de um grande número de alvos. Inicialmente temos o dasatinibe, já aprovado nos EUA, na Europa e, recentemente (dezembro de 2007), no Brasil; o nilotinibe, em fase avançada de estudos (inclusive fase III), o bosutinibe, o INNO - 406 e outras drogas que atuam em alvos como as aurora-quinases ou os inibidores de histona-deacetilases.

Dasatinibe

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

Uma atualização apresentada nos Congressos da ASH 2006 e 2007 e as publicações mostraram que o dasatinibe atuou de maneira eficiente nas fases crônica, acelerada, blástica da LMC e na leucemia linfocítica aguda (LLA) Filadélfia-positivo. Importante é que todos os estudos de fase II e III foram realizados em pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinibe.⁹⁻¹² As respostas ocorreram em todas as fases, porém o grau de resposta foi variável, tanto hematológica quanto citogenética e molecular, dependendo da fase em que a droga foi usada. Foi observada, por exemplo, uma resposta hematológica de 91% na fase crônica e de 33% na LLA Filadélfia-positivo. Esta diferença certamente tem um impacto clínico em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

Dados recentes de um estudo conduzido por um grupo alemão mostraram que, em 139 centros do mundo, existem quatro possibilidades de doses do dasatinibe: 100 mg 1x/dia, 50 mg 2 x/dia, 140 mg 1 x/dia ou 70 mg 2 x/dia. São grupos extremamente balanceados, todos com número de pacientes muito semelhantes. O estudo mostra que, fundamentalmente, em termos de resposta, tanto hematológica quanto citogenética, os três grupos obtiveram resultados muito parecidos. A primeira diferença observada é que, na dose de 100 mg 1 x/dia, o perfil de toxicidade foi menor que nas outras modalidades de apresentação, com valor estatístico para anemia e neutropenia e trombocitopenia marginal em relação à leucopenia. Um segundo estudo¹² teve como escopo o uso do imatinibe em dose escalonada vs. dasatinibe em pacientes resistentes ao imatinibe. O desenho do estudo foi dasatinibe administrado 2 x/dia (dose convencional preconizada e definida nos estudos de fase I) contra o escalonamento de dose para 800 mg dos pacientes que estavam recebendo 400 ou 600 mg. Os grupos foram balanceados 2/1, ou seja, dois pacientes randomizados para dasatinibe contra um do imatinibe, o que foi definido estatisticamente e ambos eram semelhantes do ponto de vista das características dos pacientes. Esse estudo demonstrou uma resposta citogenética maior e completa significativamente melhor para o grupo que recebeu o dasatinibe. Há uma curva superior do dasatinibe em relação ao escalonamento da dose para os pacientes resistentes ao imatinibe.

Em relação às citopenias, o dasatinibe mostrou perfil de anemia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia um pouco maior que o observado com o uso de imatinibe. A toxicidade hematológica também foi maior com o uso de dasatinibe e a toxicidade não-hematológica foi bastante semelhante, com exceção da efusão pleural e edema pulmonar que não foi constatada com uso de imatinibe.¹³

Um outro trabalho¹⁰ com o uso de dasatinibe em pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinibe avaliou 288 pacientes resistentes e 99 intolerantes (n = 387). Grande parte desses pacientes já havia utilizado doses de 600 mg ou mais de imatinibe, sendo que 2/3 deles fizeram tratamento por mais de três anos. Os dados mostraram uma remissão hema-

tológica na ordem de 80%. Ademais, em ambos os grupos, a resposta citogenética foi cerca de 35% e a resposta citogenética completa, 17%. No grupo de pacientes resistentes, 52% apresentaram mutações no BCR-ABL. No grupo de pacientes em fase crônica avançada (a maioria resistente ao imatinibe), foram verificadas 91% de respostas hematológicas e 75% de respostas citogenéticas. A toxicidade hematológica não foi desprezível: 27% de leucopenia, 48% de neutropenia e 48% de trombocitopenia – houve a necessidade de manejo clínico com redução de dose ou utilização de fatores de crescimento. Já a toxicidade não-hematológica foi bastante reduzida em termos percentuais, exceto a efusão pleural.

Portanto, a resposta ao dasatinibe é bastante satisfatória num grupo muito grande de pacientes com diferentes mutações, exceto T315I. A sobrevida livre de progressão dos pacientes que receberam 70 mg 2 x/dia na fase crônica foi bastante satisfatória; na fase blástica, apesar da resposta ser razoavelmente satisfatória, não foi tão favorável, e, entre 109 pacientes com crise blástica mielóide, houve 64% de mortes em uma mediana de seis meses. O dasatinibe não é uma droga sem toxicidade como já demonstrado anteriormente. Efeitos adversos, tais como neutropenia, plaquetopenia, diarreia, vômitos, náusea, hemorragia gastrointestinal, *rashes* cutâneos e edema podem ocorrer.¹² Derrame pleural e pericárdico é particularmente importante.

Nilotinibe

O nilotinibe mostra perfil, potência e seletividade pelo ABL entre vinte e cinquenta vezes maior que o imatinibe com atividade por via oral. Em estudo de fase I com 46 pacientes com LMC resistente ao imatinibe e em fase acelerada, utilizando escalonamento de dose, 33 obtiveram resposta hematológica e 22 resposta citogenética.¹⁴ Não foram observadas diferenças nas respostas dentre os pacientes com e sem mutações, com exceção daqueles que apresentam a mutação T315I onde o nilotinibe é insensível. Neste estudo de fase I, as doses de nilotinibe variaram de 50 a 600 mg duas vezes ao dia. A dose recomendada é de 800 mg/dia. Inúmeros estudos recentes têm demonstrado que o nilotinibe é uma droga muito ativa para pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinibe.¹⁵⁻¹⁸

Nilotinibe e dasatinibe parecem ser igualmente ativas contra todas as mutações conhecidas que promovem resistência ao imatinibe, exceto a T315I, nas doses terapêuticas utilizadas.¹⁹⁻²⁰ Estudo recente mostra ainda que pacientes resistentes ao imatinibe e ao dasatinibe podem se beneficiar com o uso do nilotinibe.²¹

Novas opções terapêuticas

Outras drogas também estão em desenvolvimento para o tratamento de pacientes resistentes ou intolerantes aos inibidores de primeira e segunda geração, particularmente contra a mutação T315I. Bosutinibe (SKI-606) é um novo e

ativo inibidor dual do Src e do complexo ABL. O bosutinibe é muito mais ativo que o imatinibe *in vitro* e em algumas mutações testadas.²² Vários estudos estão em andamento e esta parece ser uma droga muito promissora.²³⁻²⁵ O Inno-406, previamente conhecido como NS-187, é ativo contra os complexos Bcr-Abl e Lyn, sendo, portanto, também um inibidor dual. Estudos pré-clínicos têm mostrado atividade vinte a cinquenta vezes maior que o imatinibe *in vitro* e em mutações outras que a T315I26.

Outras drogas ainda em fase de desenvolvimento vão agir em vários outros alvos, como o Ras, o mTOR, a inibição do p210 e ainda outras opções. São exemplos destas drogas o LBH-589 e o SAHA.²⁷

Outro grupo importante são as aurora-quinases, que estão em estudos clínicos. São quinases que atuam em várias fases da divisão celular. O MK0457 (VX-680) age competitivamente no ATP e inibe várias aurora-quinases (A, B e C), o FLT3, o Bcr-Abl, o JAK-2 e induz a mitose sem a citoquinase. Tem toxicidade mínima em animais e, aparentemente, poderia ter ação contra a mutação T315I, com níveis de inibição aparentemente vantajosos. Porém, quando transportada para pacientes, mostrou resposta parcial em dois de 15, e apenas um paciente com mutação T315I teve resposta completa.²⁸

O LBH-589, inibidor de histona deacetilase, induz a degradação do BCR-ABL em pacientes com crise blástica. Trata-se de uma droga que pode ser associada a outros inibidores de tirosina quinase ou usada isoladamente em pacientes com mutação T315I. Tanto o nilotinibe quanto o LBH-589 podem ser utilizados como agentes únicos, e o grau de resposta contra os blastos com a mutação T315I são relativamente baixos. Porém, o LBH tem ação mais potente quando em combinação com nilotinibe.²⁹

O ON012380 é uma pequena molécula que bloqueia o local de ligação do substrato do Abl e estudos *in vitro* sugerem que possa ser ativa contra a mutação T315I.²⁷ Os inibidores de farnesil transferase (FTI) têm alguma ação em leucemias agudas e estudos pré-clínicos sugerem que a combinação de imatinibe com o FTI BMS-214662 possa ser efetiva contra células progenitoras leucêmicas.³⁰ Uma questão de caráter científico e que talvez possa ter relevância no futuro é a dinâmica das mutações das quinases do BCR-ABL na LMC. O entendimento biológico ao lado da disponibilidade de novos fármacos inibidores de tirosina quinases com ações conhecidas poderá favorecer o uso combinado e/ou seqüencial destas drogas com controle mais eficiente dos casos resistentes.³¹

Comentários finais

Estamos vivendo um momento extremamente interessante na área da LMC; são muitas as oportunidades para os estudos clínicos. O Brasil está inserido neste cenário com grupos de pesquisa de várias universidades e hospitais e

tem participado ativamente na evolução tanto do imatinibe como de novas gerações de drogas para a LMC e LLA Filadélfia positivo. Estamos diante de um mundo muito complexo, onde o entendimento de cada um desses fenômenos nem sempre é simples. As bases moleculares para estabilidade e resistência devem ser mais bem entendidas e desenvolvidas. O papel do transplante também deve ser reconsiderado nesse novo cenário e discutido seu reposicionamento. Este assunto está sendo debatido e analisado em outro capítulo desta edição.

Recomendações

- O mesilato de imatinibe é considerado como droga de primeira linha no tratamento da LMC tanto na doença recém-diagnosticada como em fases mais avançadas;
- O tratamento da intolerância ou resistência ao imatinibe deve ser realizado com elevação da dose, por exemplo, de 400 mg/dia para 600 mg ou mesmo 800 mg ou com inibidores de tirosino quinases de segunda geração;
- O dasatinibe foi aprovado no Brasil para uso em pacientes portadores de LMC com intolerância ou resistência ao imatinibe e pode ser utilizado na dose de 100 mg 1 x/dia ou 70 mg 2 x/dia;
- Os resultados do dasatinibe e nilotinibe para terapêutica dos pacientes intolerantes ou refratários ao imatinibe são, aparentemente, semelhantes;
- Os pacientes que apresentarem a mutação T315I devem ser considerados para o transplante alogênico o mais precocemente possível já que esta mutação é insensível aos inibidores de tirosino quinases disponíveis;
- Inúmeros grupos brasileiros estão inseridos em pesquisas clínicas e podem oferecer alternativas aos pacientes intolerantes ou refratários ao imatinibe. Os casos que não contarem com as terapêuticas disponíveis, tais como o imatinibe, dasatinibe, nilotinibe e transplante de medula óssea poderão ser candidatos a participar em pesquisas clínicas. O médico assistente do paciente poderá contatar os centros de pesquisa para verificar se há algum estudo disponível para o seu paciente.

Abstract

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a model of clinical and biological investigation that may be useful for other neoplastic diseases. The therapeutic response to imatinib as the front line therapy has changed concepts and procedures in CML and has created hope concerning new more potent drugs for this and other oncological diseases that have a similar mechanism of action. However, not all patients achieve this ideal situation. Thus, Baccarani et al. suggested that cases of failure of suboptimal response, as a precaution or in warning situations should be studied in order to develop differentiated new therapies earlier. Resistance to imatinib exists and may depend of

several mechanisms. Delay in its use or the advanced phase of the disease are more frequently associated with imatinib resistance. In respect to the biological point of view, over expression of the BCR-ABL gene, additional genetics abnormalities and mutations that involve other regions of the molecule (P-Loop, A-Loop or kinase dominion) are the most important factors associated to imatinib resistance. Hence, new therapeutic options are necessary in order to overcome resistance and to act on other target cells. Currently, Dasatinib was approved in the US, Europe and Brazil. Nilotinib is in advanced phase III studies and was recently approved in the US. Both Dasatinib and Nilotinib have been approved for intolerant and refractory imatinib patients. Bosutinib, INNO - 406 as well as other TK, aurora kinase and histone deacetylase inhibitors are in clinical studies and probably will be available in the future. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008; 30(Supl.1):32-36.

Key words: Chronic myeloid leukemia; TK inhibitors; imatinib resistance; new drugs.

Referências Bibliográficas

1. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2006;108:1809-20.
2. Hochhaus A, Druker BJ, Larson RA, et al. IRIS 6-year Follow-Up: Sustained Survival and Declining Annual Rate of Transformation in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. Blood 2007; 110(11):15a (abstract 25).
3. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al. High dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. Blood. 2004; 103:2873-78.
4. Hughes TP, Deininger MW, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for "harmonizing" current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood. 2006; 108:28-37.
5. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid: results of a phase 2 study. Blood. 2002; 99:1928-37.
6. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Gleevec (imatinib mesylate) induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. Blood. 2002;99:3530-39.
7. Mahon FX, Belloc C, Lagarde V et al. MDR1 gene over expression confers resistance to imatinib mesylate in leukemia cell line models. Blood. 2003;101:2368-73.
8. Branford S, Rudzki Z, Walsh S et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. Blood 2003;102:276-83.
9. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. New Engl J Med. 2006;354:2531-2541.
10. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. Blood. 2007;109:2303-2309.

11. Guilhot F, Apperley J, De Souza CA *et al.* Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood.* 2007;109:4143-50.
12. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N *et al.* Dasatinib or high dose-imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood.* 2007;109:5143-50.
13. Hochhaus A. Dasatinib for the treatment of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia after imatinib failure. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 18: 3257-64.
14. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L *et al.* Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia-chromosome positive ALL. *New Engl J Med.* 2006;2542-51.
15. Le Coutre P, Ottmann OG, Giles F *et al.* Nilotinib (formely AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated phase chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 2007 Dec10 [Epub ahead of print].
16. Le Coutre P, Giles F, Apperley J *et al.* Nilotinib is safe and effective in accelerated phase chronic myelogenous leukemia (CML-AP) patients with imatinib resistance and intolerance. *Blood (ASH annual meeting abstract).* 2007;110:471.
17. Giles F, Le Coutre P, Bhalla KN *et al.* Nilotinib therapy after dasatinib failure in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase (CP), accelerated phase (AP) or blast crisis (BC). *Blood (ASH annual meeting abstract).* 2007;110:1029.
18. Kantarjian H, Hochhaus A, Cortes J *et al.* Nilotinib is highly active and safe in chronic myelogenous leukemia (CML-CP) patients with imatinib resistance or intolerance. *Blood (ASH annual meeting abstract).* 2007;110:735.
19. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W *et al.* Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell.* 2005;7:2542-51.
20. Shah NP, Tran C, Lee FY *et al.* Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science.* 2004;305:399-401.
21. Breccia M, Cannella L, Nanni M *et al.* Nilotinib can override dasatinib resistance in chronic myeloid leukemia patients with secondary resistance to imatinib first-line therapy. *Acta Haematol.* 207;118(3):162-4.
22. Puttini M, Coluccia AM, Boschelli F *et al.* In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. *Cancer Res.* 2006;66: 11314-22.
23. Cortes J, Kantarjian HM, Baccarani M *et al.* Phase ½ study of SKI-606, a dual inhibitor of Src and Abl kinases, in adult patients with Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia (CML) or acute lymphoblastic leukemia relapsed, refractory or intolerant of imatinib. *Blood.* 2006;108:54a Abstract 168.
24. Gambacorti-Passrini C, Kantarjian H, Bruemmendorf T *et al.* Bosutinib (SKI-606) demonstrates clinical activity and is well tolerated among patients with AP and BC CML and Ph+ ALL. *Blood (ASH annual meeting abstract).* 2007;110:473.
25. Cortes J, Bruemmendorf T, Kantarjian H *et al.* Efficacy and safety of bosutinib (SKI-606) among patients with chronic phase Ph+ chronic myelogenous leukemia (CML). *Blood (ASH annual meeting abstract).* 2007;110:733.
26. Carter TA, Wodicka LM, Shah NP. Inhibition of drug-resistant mutants of ABL, KIT and EGF receptor kinases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:11011-16.
27. Gumireddy K, Baker SJ, Cosenza SC, *et al.* A non-ATP-competitive inhibitor of BCR/ABL overrides imatinib resistance. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2005;102:1992-97.
28. Giles F, Cortes J, Jones D *et al.* MK-0457 a novel kinase inhibitor, is active in patients with chronic myeloid leukemia or acute lymphocytic leukemia with the T315I BCR-ABL mutation. *Blood.* 2007;109:500-2.
29. Fiskus W, Pranpat M, Bali P *et al.* Combined effects of novel tyrosine kinase inhibitor AMN107 and histone deacetylase inhibitor LBH589 against Bcr-Abl-expressing human leukemia cells. *Blood.* 2006;108:645-52.
30. Copland M, Richmond L, Hamilton A *et al.* BMS-214662 eliminates CML stem cells and is active against blast crisis cells expressing BCR-ABL kinase mutations. *Blood.* 2006;108;222a abstract 739.
31. Cortes J, Jabbour E, Kantarjian H *et al.* Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. *Blood.* 2007;110:4005-11.

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

Avaliação: Co-editores e um revisor externo.
Publicado após revisão e concordância do editor.
Conflito de interesse: não declarado.

Recebido: 12/02/2008

Aceito: 13/02/2008