

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Hämatologie und Onkologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. W.E. Berdel

**Die palliative Therapie der rezidierten oder refraktären akuten  
myeloischen Leukämie (AML) mit dem Tyrosinkinaseinhibitor STI571  
Eine retrospektive Analyse**

INAUGURAL - DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Önal-di-Mohr, Derya (geb. Önal-di)  
aus Berlin

2007

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. H. Serve
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. G. Theilmeier

Tag der mündlichen Prüfung: 23.04.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Hämatologie und Onkologie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel -

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. H. Serve  
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. G. Theilmeier

## ZUSAMMENFASSUNG

### **Die palliative Therapie der rezidierten oder refraktären Akuten Myeloischen Leukämie (AML) mit dem Tyrosinkinaseinhibitor STI571 Eine retrospektive Analyse**

Önaldi-Mohr, Derya

STI571 ist ein selektiver Inhibitor der Rezeptortyrosinkinasen c-abl, Bcr/Abl, Platelet-derived-growth-factor-Receptor (PDGF-R) und c-kit. Es kommt bereits bei der Bcr/Abl-positiven chronischen myeloischen Leukämie sowie bei der Bcr/Abl-positiven akuten lymphatischen Leukämie zum klinischen Einsatz, was in der Behandlung maligner hämatologischer Erkrankungen eine der größten Fortschritte der letzten Jahre darstellt. Da auch bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) die meisten Blasten nachweisbar die Rezeptortyrosinkinase c-kit auf ihrer Oberfläche exprimieren, erscheint die gezielte Hemmung dieser Tyrosinkinase wirkungsvoll.

Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten mit einer nach konventioneller Chemotherapie refraktären oder rezidierten AML mit STI571 behandelt. Insgesamt acht Patienten erhielten STI571 oral in einer Dosis von 400 mg täglich. Vor der Gabe von STI571 wurde der Anteil der Blasten im Knochenmark und/oder peripheren Blutbild ermittelt, sowie im weiteren Verlauf der Studie wöchentliche Differentialblutbild-Kontrollen durchgeführt. Bei Verdacht eines progressiven Krankheitsverlaufes oder Erreichen peripherer Blastenfreiheit erfolgte zur Ermittlung der Ansprechrate eine weitere Knochenmarkpunktion. Bei nachgewiesenem progressivem Krankheitsverlauf wurde die Behandlung mit STI571 abgebrochen.

Insgesamt 3 von 8 Patienten reagierten mit einer signifikanten Reduktion der Blasteninfiltration im Knochenmark (37,5%); in einem Fall kam es sogar zu einer kompletten Blastenfreiheit bei gleichzeitiger Knochenmarkregeneration (12,5%) mit Abfall der peripheren Blasten von maximal 70% an Tag 7 der Behandlung auf 0% und Anstieg der neutrophilen Granulozyten von 8% (900/ $\mu$ l) auf 85% (3500/ $\mu$ l) mit einem Maximum an Tag 48. Zwei Patienten entwickelten im Laufe der Therapie eine Neutropenie Grad 3 – 4, weswegen bei einem von beiden die Behandlung mit STI571 abgebrochen und bei dem anderen die verabreichte Dosis reduziert werden musste.

Obwohl der klinische Vorteil einer Monotherapie mit STI571 für die meisten der stark vortherapierten Patienten als marginal anzusehen ist, rechtfertigen diese Ergebnisse die Auflegung größerer klinischer Studien, um die mögliche Rolle von Tyrosinkinaseinhibitoren bei der Behandlung der AML zu überprüfen.

Tag der mündlichen Prüfung: 23.04.2007

<b>Inhaltsverzeichnis</b>		<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Rezeptortyrosinkinasen	1
1.2	Die Rezeptortyrosinkinase c-kit	4
1.3	Der Rezeptortyrosinkinaseinhibitor STI 571	7
1.3.1	Indikationen von STI 571	8
1.3.1.1	Die Bcr-Abl positive chronische myeloische Leukämie (CML)	8
1.3.1.2	Die Bcr-Abl positive akute lymphatische Leukämie (ALL)	11
1.3.1.3	Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)	12
1.3.1.4	Sonstige Indikationen von STI571	13
1.3.2	Nebenwirkungen von STI571	13
1.4	Die hämatopoetische Differenzierung	14
1.5	Die akute myeloische Leukämie (AML)	15
1.5.1	Einteilung der akuten myeloischen Leukämie	16
1.5.2	Genetische Veränderungen bei der AML	17
1.5.2.1	Die Blockade der myeloischen Differenzierung am Beispiel AML1-ETO (Klasse II Mutation)	18
1.5.2.2	Erworbene Proliferations- und Überlebensvorteile am Beispiel der FLT3 Mutationen (Klasse I Mutation)	19
1.5.3	Therapie und Prognose der akuten myeloischen Leukämie	19
<b>2</b>	<b>Ziel der Studie</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>22</b>
3.1	Patientenkollektiv	22
3.2	Therapieablauf	23
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>23</b>
4.1	Behandlungsdauer	23

4.2	Behandlungsverläufe	24
4.2.1	Patient 1	24
4.2.2	Patient 2	26
4.2.3	Patient 3	27
4.2.4	Patient 4	28
4.2.5	Patient 5	30
4.2.6	Patient 6	31
4.2.7	Patient 7	32
4.2.8	Patient 8	33
4.3	Ansprechen	34
4.4	Nebenwirkungen	35
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>36</b>
5.1	Die therapierefraktäre AML	36
5.2	Neue therapeutische Perspektiven	37
5.3	Dosierung	38
5.4	Resistenzentwicklung	38
5.5	Kombinationstherapien	39
5.6	Schlussfolgerung	40
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>41</b>
	<b>Literatur</b>	<b>42</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>5</b>

## **1 Einleitung**

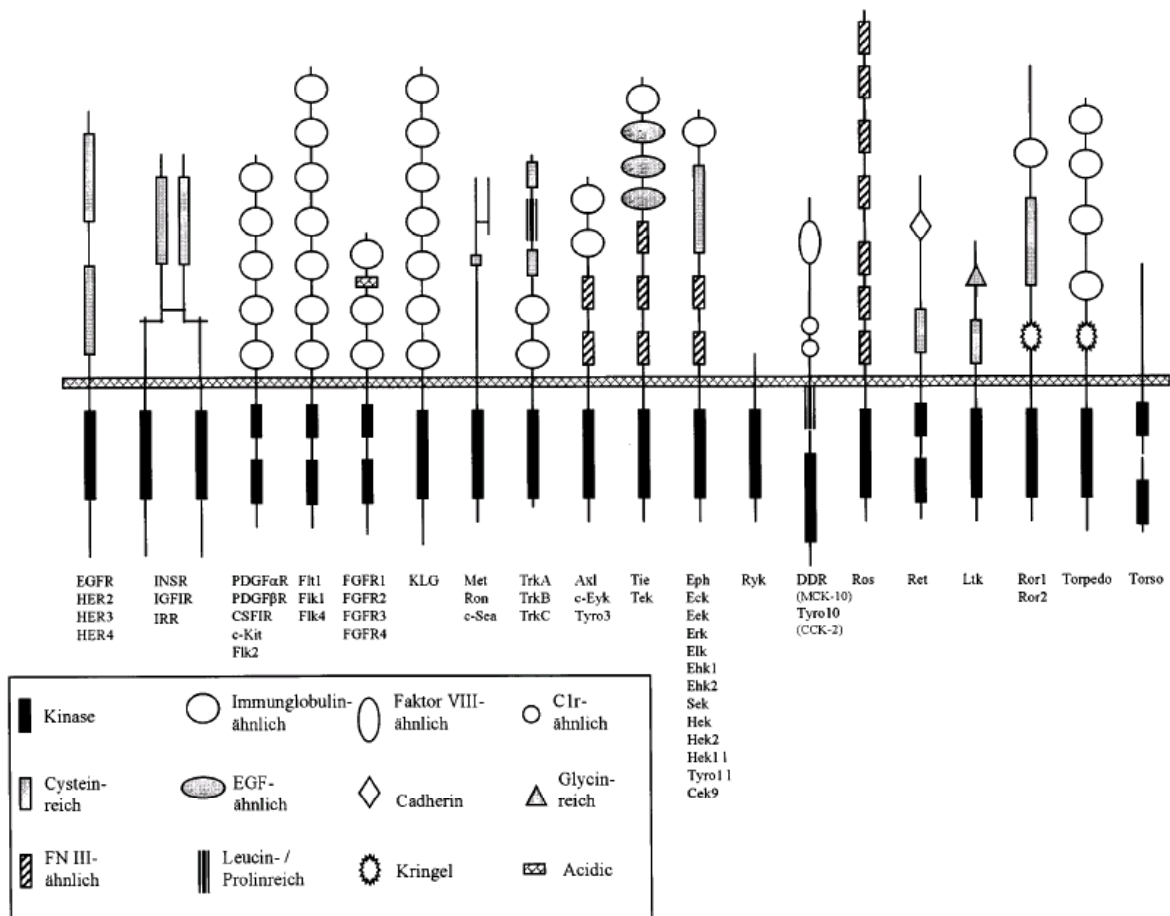
### **1.1 Rezeptortyrosinkinasen**

Proteinkinasen sind Proteine, die eine herausragende Rolle bei der intrazellulären Signalübermittlung spielen. Sie steuern eine Vielzahl biologischer Prozesse, wie Zellwachstum, Metabolismus, Differenzierung und Apoptose durch Übertragung von Phosphatgruppen von ATP an spezifische Proteine. Durch die Phosphorylierung wird die Tertiärstruktur und somit auch die enzymatische Aktivität oder intrazelluläre Lokalisation des Zielproteins verändert. Je nachdem, ob das Zielprotein an Serin-, Threonin- oder an Tyrosinresten phosphoryliert wird, werden zwei Untergruppen, die Serin/Threoninkinasen und die Tyrosinkinasen unterschieden.

Obwohl Rezeptortyrosinkinasen unterschiedliche Zellantworten vermitteln, haben sie alle ein gemeinsames Strukturprinzip: eine glykosilierte extrazelluläre ligandenbindende Domäne, eine hydrophobe Transmembranregion und eine stark konservierte intrazelluläre Domäne, die ATP bindet und die Phosphorylierungsreaktion ausführt. Extrazellulär befinden sich variable Struktur motive, auf der die Einteilung der Rezeptortyrosinkinasen in verschiedene Untergruppen basiert (Schlessinger and Ullrich 1992).

In den letzten Jahren ist eine Vielzahl neuer Mitglieder dieser Familie der Rezeptortyrosinkinasen identifiziert und mit der Pathogenese von Tumorerkrankungen in Verbindung gebracht worden (Alves, Vogel et al. 1995) (Abb. 1).

**Abbildung 1**  
**Familie der Rezeptortyrosinkinasen**

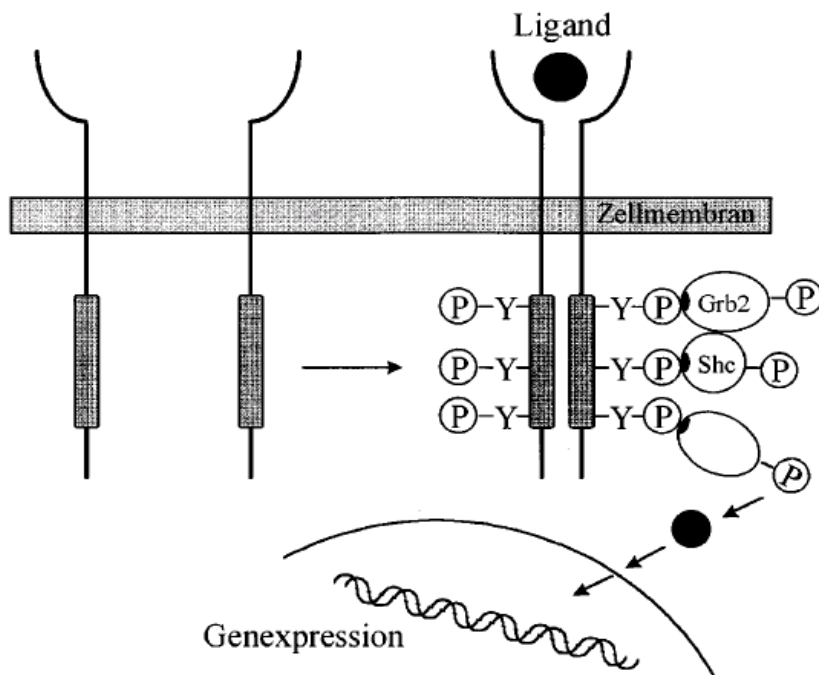


Der Vorgang der Signalweitergabe aktivierter Rezeptoren in der Zelle wird als Signaltransduktion bezeichnet. Erster Schritt der Signaltransduktion ist die Bindung von Signalmediatoren an aktivierte Rezeptortyrosinkinasen, meist an phosphorylierte Tyrosine.

Die Bindung eines spezifischen Polypeptid-Liganden führt zur Konformationsänderung des Rezeptors, welche die Dimerisierung zweier Rezeptormonomere induziert. Dies führt zur Aktivierung der enzymatischen Domäne, die dem ATP seine energiereiche endständige Phosphatgruppe entnimmt und diese an bestimmte Tyrosinreste der zytosomatischen Domäne heftet. An den aktivierten Rezeptor binden nachfolgend eine Reihe von zellulären Proteinen, die wiederum tyrosinphosphoryliert werden und

das Aktivierungssignal in den Zellkern weiterleiten, wo eine Änderung der Genexpression induziert wird (Abb. 2) (Schlessinger and Ullrich 1992).

**Abbildung 2**  
**Signaltransduktionskaskade**



Strukturelle Veränderungen oder eine veränderte Expression von Komponenten dieser Signaltransduktionskette können zu unkontrolliertem Zellwachstum oder zu Defekten in der Zelldifferenzierung und damit zu Tumorerkrankungen führen (Tabelle 1).



**Tabelle 1**  
**Tyrosinkinase in Verbindung mit malignen Erkrankungen**

Tumorerkrankung	Tyrosinkinase	Fehler in der Signaltransduktion
Plattenepithelkarzinome, Glioblastome	EGF-Rezeptor	Genamplifikation, Überexpression von EGF-R
Brust- und Ovarialkarzinome	HER2	Genamplifikation, Überexpression von HER2
Gliome, Glioblastome	PDGF-Rezeptor	Genamplifikation, Koexpression von PDGF/PDGF-R
Kolorektale Tumore, papilläre Schilddrüsenkarzinome	MET	Überexpression von MET
Magenkarzinome	MET	Genamplifikation
Brustkarzinome	FGFR1 und FGFR2	Genamplifikation
Pankreas-, Ovarial-, Speichel- drüsen- und Prostatakarzinome	FGF-Rezeptoren	Überexpression von FGF- Rezeptoren
CML	BCR und ABL	Fusionsprotein p210 <sup>BCR-ABL</sup>
ALL	BCR und ABL	Fusionsprotein p185 <sup>BCR-ABL</sup>
	Jak2	erhöhte Tyrosinphosphorylierung
CMML	PDGF-R- $\beta$ und tel	Fusionsprotein
Papilläre Schilddrüsenkarzinome	TRK-A und Tpr (translocated Promotor region)	Fusionsprotein
Schilddrüsenkarzinome	RET und Protein- kinase A oder Tpr	Fusionsprotein
MEN Typ2A, familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinome (FMTC)	RET	Punktmutationen in der extrazellulären Domäne
AML	c-kit	Autokrine u.o. ligandenunabhängige Phosphorylierung
	FLT3	Konstitutive u.o. ligandenabhängige Phosphorylierung

## 1.2 Die Rezeptortyrosinkinase c-kit

C-kit oder CD117 ist das zelluläre Homolog des Onkogens v-kit, welches erstmals 1986 im HZ4-Katzensarkom-Virus nachgewiesen wurde (kit = kitten, Kätzchen (Nishida and Hirota 2000)). Das c-kit Protoonkogen, lokalisiert auf Chromosom 4q11-21, kodiert für eine Rezeptortyrosinkinase, als deren Ligand 1990 der sog. Stammzellefaktor (SCF) identifiziert wurde.

C-kit ist ein 145 kd Glycoprotein, das zur Klasse-III-Rezeptortyrosinkinasen gehört. Zu dieser Untergruppe gehören auch PDGF-RA/B (platelet derived growth factor), „macrophage colony stimulating factor“ (CSF-1-Rezeptor, CSF1R) und FLT3 (Besmer, Murphy et al. 1986; Yarden, Kuang et al. 1987; Small, Levenstein et al. 1994).

Alle Typ III Rezeptortyrosinkinasen bestehen aus einer extrazellulären Domäne, die fünf immunglobulinähnliche Strukturen enthält, einer transmembranen Domäne und einer zytoplasmatischen Domäne (s. auch Abbildung 1).

Das c-kit Genprodukt wird von hämatopoetischen Progenitorzellen, Mastzellen, Keimzellen und ICC (interstitiell cells of Cajal = interstitielle Zellen mit Darmschrittmacherfunktion) sowie einigen Tumorzellen exprimiert (Russell 1979; Nocka, Majumder et al. 1989; Turner, Zsebo et al. 1992; Ishikawa, Komuro et al. 1997).

Studien an Mäusen mit inaktivierten Mutationen von c-kit zeigten, dass die normale funktionelle Aktivität absolut essentiell für die Erhaltung der normalen Hämatopoese (Lowry, Zsebo et al. 1991; Migliaccio, Migliaccio et al. 1991), Melanogenese (Russell 1979), Gametogenese (Dolci, Williams et al. 1991), Wachstum und Differenzierung von Mastzellen und ICC ist (Tsai, Takeishi et al. 1991; Huizinga, Thuneberg et al. 1995; Ward, Burns et al. 1995).

Zusätzlich zur Bedeutung in der normalen Zellphysiologie spielt c-kit eine Rolle bei verschiedenen menschlichen Tumorerkrankungen wie Keimzelltumoren, Mastzelltumoren, gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Melanomen, Mammatumoren, der akuten myeloischen Leukämie und dem Neuroblastom (Tabelle 2)(Hibi, Takahashi et al. 1991; Beck, Gross et al. 1995; Krystal, Hines et al. 1996; DiPaola, Kuczynski et al. 1997; Beghini, Cairoli et al. 1998; Hirota, Isozaki et al. 1998; Worobec, Semere et al. 1998; Ning, Li et al. 1999; Tian, Frierson et al. 1999).

**Tabelle 2**  
**C-kit Expression bei verschiedenen menschlichen Tumorerkrankungen**

<b>Typ</b>	<b>% c-kit positiv</b>	<b>%c-kit Mutation</b>
Mastozytose/ Mastzell-Leukämie (Arber, Tamayo et al. 1998; Longley, Metcalfe et al. 1999; Natkunam and Rouse 2000)	100	>90
Gastrointest. Stromatumoren (Lux, Rubin et al. 2000; Miettinen and Lasota 2001)	100	>70
Sinonasal NK/T-Zell-Lymphome (Hongyo, Li et al. 2000)	n.b.	17
Seminom/Dysgerminom (Rajpert-De and Skakkebaek 1994; Izquierdo, AVan der Valk et al. 1995; Bokemeyer, Kuczyk et al. 1996; Kraggerud, Berner et al. 1999; Tian, Frierson et al. 1999)	78-100	8.7
Schilddrüsenkarzinom (Arber, Tamayo et al. 1998)	100	n.b.
Kleinzelliges Bronchialkarzinom (Arber, Tamayo et al. 1998)	91	n.b.
Malignes Melanom (Ohashi, Funasaka et al. 1996; Montone, van Belle et al. 1997; Arber, Tamayo et al. 1998)	0-90	n.b.
Adenoid-zystisches Carcinom (Holst, Marshall et al. 1999; Jeng, Lin et al. 2000)	80-90	0
Ovarialkarzinom (Arber, Tamayo et al. 1998; Tonary, Macdonald et al. 2000)	71-87	n.b.
AML (Broudy, Smith et al. 1992; Cole, Aylett et al. 1996; Tajima, Kawatani et al. 1998)	60-80	selten
Anaplastisches Großzell-Lymphom(CD30+) (Pinto, Gloghini et al. 1994)	68	n.b.
Angiosarkom (Miettinen, Sarlomo-Rikala et al. 2000)	56	0
Endometriales Carcinom (Arber, Tamayo et al. 1998; Elmore, Domson et al. 2001)	44-100	n.b.
Pädiatrische T-Zell ALL/ Lymphom (Tomeczkowski, Frick et al. 1998)	43	n.b.
Mammakarzinom (Hines, Organ et al. 1995; Chui, Egami et al. 1996)	bis zu 81	n.b.
Prostatakarzinom (Simak, Capodiecì et al. 2000)	2	n.b.

n.b. = nicht bekannt

Die durch c-kit vermittelte Proliferation von Tumorzellen kann entweder durch eine spezifische Mutation des c-kit Polypeptids, welche zu einer ligandunabhängigen Aktivierung führt oder durch eine autokrine Stimulation des Rezeptors selbst ausgelöst werden (DiPaola, Kuczynski et al. 1997; Hirota, Isozaki et al. 1998). Folgen dieser Daueraktivierung sind unkontrollierte Proliferation und Schutz vor Apoptose. In manchen Tumorzellarten führt die Hemmung von c-kit zu einer reduzierten Proliferation. Dies weist auf die mögliche Rolle eines pharmakologischen c-kit Inhibitors auf die Behandlung c-kit positiver Erkrankungen hin (Krystal, Hines et al. 1996; DiPaola, Kuczynski et al. 1997; Krystal, Carlson et al. 1997; Timeus, Crescenzo et al. 1997). Während zwar die Expression von c-kit eine Voraussetzung für eine wirkungsvolle Inhibition des Rezeptors ist, kann man im Umkehrschluss nicht davon ausgehen, dass die Expression und damit eine Mögliche Inhibition auch in jedem Fall eine funktionell relevante Bedeutung hat.

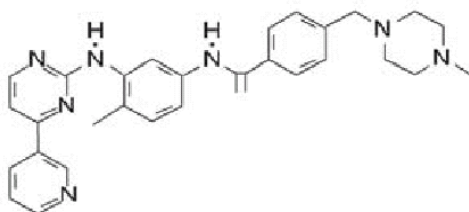
### 1.3 Der Rezeptortyrosinkinaseinhibitor STI571

STI571 ist ein Inhibitor der Rezeptortyrosinkinasen c-abl, Bcr/Abl und Platelet-derived-growth-factor-Receptor (PDGF-R) und c-kit, nicht aber anderer Mitglieder der Typ-III-Rezeptortyrosinkinasen, wie FLT3 und FMS (Druker and Lydon 2000). Aufgrund einer ausgeprägten Strukturhomologie zwischen der Kinasedomäne von PDGFR und c-kit kann STI571 potentiell auch die Kinaseaktivität von c-kit inhibieren (Tabelle 3).

STI571 ist ein 2-Phenylaminopyrimidin-Derivat, dessen Struktur ATP ähnelt (Abbildung 3) (Goldman and Melo 2001). Es verursacht in Bcr-Abl-positiven Zellen selektiv einen Wachstumsarrest und induziert den programmierten Zelltod (Apoptose).

STI571 wird nach oraler Gabe rasch resorbiert.

**Abbildung 3**  
**STI571-Struktur**  
**Tabelle 3**



**Imatinib = STI571**  
**2-Phenylaminopyrimidin**

## Selektive Hemmung der Tyrosinkinassen ABL, PDGF-R, ARG und deren Derivate, sowie c-kit durch STI571

Gehemmte Kinasen		Nichtgehemmte Kinasen	
v-ABL	0,1-0,3	FLT-3	>10
p210 <sup>bcr-abl</sup>	0,25	c-FMS, v-FMS	>10
p190 <sup>bcr-abl</sup>	0,25	EGF-Rezeptor	>100
TEL-ABL	0,35	c-erbB2	>100
PDGF-R	0,1	Insulinrezeptor	>100
TEL-PDGF-R	0,15	IGF-1-Rezeptor	>100
c-kit	0,1	v-Src	>10
TEL-ARG	0,5		

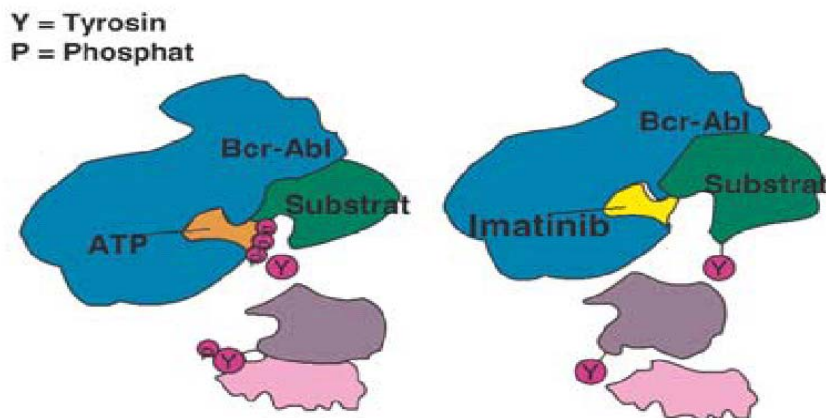
### 1.3.1 Indikationen von STI571

#### 1.3.1.1 Die Bcr-Abl positive chronische myeloische Leukämie (CML)

Pathogenetisches Korrelat der CML ist das Bcr-Abl-Fusionsgen auf Chromosom 22 (Philadelphia-Chromosom). Das Philadelphia-Chromosom ist bei etwa 90% der Patienten mit typischer CML nachweisbar. Es hat eine deutlich gesteigerte Tyrosinkinaseaktivität und wirkt proliferationsfördernd als Onkogen.

Tyrosinkinassen binden ATP und übertragen Phosphatgruppen von ATP auf Tyrosinreste verschiedener Substrate. Im Falle von Bcr-Abl ist diese Aktivität letztendlich für die Akkumulation myeloischer Zellen während der chronischen Phase der Erkrankung verantwortlich (Goldman and Melo 2001). STI571 bindet kompetitiv die ATP-Bindungsstelle der Bcr-Abl-Tyrosinkinase, wodurch die Tyrosinphosphorylierung von Proteinen der Bcr-Abl-Signaltransduktionskaskade gehemmt wird (Abbildung 4).

**Abbildung 4**  
**Spezifische Bindung von STI571 an die ATP-Bindungsstelle der Tyrosinkinasedomäne von Abl.**



Klinische Studien mit STI571 begannen im Jahre 1998. Phase-I-Daten belegen, dass ab einer Dosis von 300 mg p.o./Tag hämatologische und zytogenetische Remissionen erreicht werden können (Druker and Lydon 2000; Druker, Sawyers et al. 2001). Die Nebenwirkungen waren minimal: häufig traten leichte Übelkeit, Ödeme, Muskelkrämpfe oder Hautreizungen auf. Schwere Nebenwirkungen, die zum Absetzen von STI571 führten, waren selten.

Zur Wirksamkeitsprüfung wurden zunächst drei Phase-II-Studien für die verschiedenen Stadien der Erkrankung durchgeführt. Die Behandlung erfolgte mit 400-800 mg STI571/Tag. In der IFN-refraktären chronischen Phase wurden nach der medianen Therapiedauer von 11,4 Monaten 95% komplette hämatologische Remissionen und 60% gute zytogenetische Remissionen mit Ph<sup>+</sup>-Anteil von  $\leq 35\%$  einschließlich 41% komplette zytogenetische Remissionen beobachtet (Kantarjian, Sawyers et al. 2002). In der akzelerierten Phase wurden dauerhafte hämatologische Remissionen bei 71% der Patienten dokumentiert, bei 37% der Patienten bestanden komplette hämatologische Remissionen (Talpaž, Silver et al. 2002). Zytogenetische Remissionen mit Ph<sup>+</sup> $\leq 35\%$  bestanden bei 26% der Patienten, von denen 18% komplette Remissionen waren. Auch in der myeloischen Blastenkrise wurden bei 31% der Patienten dauerhafte hämatologische Remissionen erreicht. 15% der Patienten sprachen mit zytogenetischen Remissionen an (Sawyers, Hochhaus et al. 2002)(Tabelle 4).

**Tabelle 4**

**Hämatologische und zytogenetische Remissionsraten der Phase-II-Studien bei chronischer myeloischer Leukämie mit STI571 (Kantarjian, Sawyers et al. 2002; Sawyers, Hochhaus et al. 2002; Talpaz, Silver et al. 2002)**

	<b>CP, IFN-resistent (n=454)</b>	<b>AP (n=181)</b>	<b>Myeloische BK (n=229)</b>
Mediane Beobachtungszeit	18 Monate	17 Monate	4 Monate
Hämatologisches Ansprechen	95%	71%	31%
Komplett	95%	37%	8%
Komplett ohne Rekonstitution der	-	14%	4% Hämopoese
Rückkehr zur chronischen Phase	-	20%	18%
Zytogenetische Remissionen (Ph <sup>+</sup> ≤ 35%)	60%	26%	15%
Komplett	41%	18%	7%
Partiell	19%	8%	8%

*CP: Chronische Phase; IFN: Interferon; AP: Akzelerationsphase; BK: Blastenkrise*

In einer internationalen Phase-III-Studie (international randomized Interferon versus STI571-IRIS) wurde eine primäre STI571-Monotherapie mit der Standardtherapie (IFN/Ara-C) verglichen. Die Zwischenergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5**

**Zwischenergebnis der Phase III Studie STI571 vs. IFN/Ara-C (n=1106, mediane Beobachtungszeit 14 Monate) (Druker 2002)**

	<b>STI571 (n=553)</b>	<b>IFN/Ara-C (n=553)</b>
Z.Zt. unter randomisierter Therapie	90%	30%
Therapiewechsel	1%	39%
Hämatologische Remission	96%	67%
Gute zytogenetische Remission (Ph <sup>+</sup> ≤ 35%)	83%	20%
Komplette zytogenetische Remission	68%	7%
Progression (Akzeleration, BK)	1.5%	7%

Die vorläufige Auswertung nach 54 Monaten zeigt ein Gesamtüberleben von 89,4% im STI571 Arm. Die CML assoziierte Mortalität lag bei 4,6%. Der Anteil von Patienten mit cytogenetischen Remissionen lag im fünften Jahr bei 87%. Das Progressionsrisiko im fünften Jahr lag bei lediglich 0,6% (IRIS Studiengruppe ASCO2006).

### **1.3.1.2 Die Bcr-Abl positive akute lymphatische Leukämie (ALL)**

Die Ph/Bcr-Abl-positive ALL bildet die ungünstigste prognostische Subgruppe der ALL. Obwohl sich die CR-Raten denen anderer Subgruppen der B-Linien-ALL annähern, ist die mediane Remissionsdauer signifikant kürzer. Mit Chemotherapie einschließlich Hochdosischemotherapien liegt das Langzeitüberleben unter 20%. Bei fast allen Patienten ist trotz zytologisch nachgewiesener CR molekulargenetisch das Bcr-Abl-Transkript noch nachweisbar. Rezidive treten häufig sehr früh nach Induktionstherapie auf; mehr als die Hälfte der Patienten rezidiert innerhalb des ersten Jahres.

Die einzige kurative Option bei Patienten mit Ph<sup>+</sup>ALL ist die Stammzelltransplantation (SZT). Die besten Ergebnisse mit einem leukämiefreien Überleben von etwa 40% wurden mit allogener Familienspender-Stammzelltransplantation erreicht. Nach autologer SZT erreichen aufgrund der höheren Rezidivrate nur etwa 27% der Patienten eine anhaltende Remission (Cornelissen, Carston et al. 2001).

Die klinische Einführung von STI571 hat zu wesentlichen Fortschritten in der Therapie der Bcr-Abl-positiven ALL geführt. Selbst bei rezidivierter, mehrfach vorbehandelter Ph<sup>+</sup>-ALL konnten mit einer Monotherapie mit STI 571 Remissionen erreicht werden (Ottmann, Sawyers et al. 2000).

In einer laufenden Studie der GMALL wird derzeit ein früherer Einsatz von STI571 bereits nach Induktionstherapie, zwischen den Konsolidationszyklen und auch bei residueller Erkrankung nach SZT geprüft.

### **1.3.1.3 Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)**

Weichgewebssarkome sind eine heterogene Gruppe bösartiger Tumoren, die ca. 1% aller Malignome ausmachen (Inzidenz ca. 2-3/100000) und für ca. 2% der malignombedingten Todesfälle verantwortlich sind.

Ungefähr 10-15% der Weichteilsarkome haben ihren Ursprung im Magen-Darm-Trakt bzw. im Mesenterium. Der überwiegende Teil der mesenchymalen gastrointestinalen



Tumoren ist den gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) zuzuordnen, die erst vor wenigen Jahren als eigenständige Entität erkannt und definiert wurden.

Pathognomonisch für GIST ist der Nachweis von CD117 (c-kit) auf der Zelloberfläche. Die dauerhafte Aktivierung dieser Tyrosinkinase auf dem Boden verschiedener genetischer Veränderungen ist als direkte Ursache für die Entstehung gastrointestinaler Stromatumoren anzusehen (Hirota, Isozaki et al. 1998).

Bis zum Jahr 2000 bestand die einzige Behandlungsmöglichkeit für diese seltenen Tumoren in der radikalen chirurgischen Resektion. Chemotherapie ist bei gastrointestinalen Stromatumoren im Gegensatz zu den meisten anderen Weichgewebssarkomen nicht wirksam.

Die Entdeckung, dass STI571 neben der Tyrosinkinaseaktivität des normalen c-abl Genprodukts, des onkogenen Bcr-Abl Fusionsproteins und des Platelet-derived-growth-factor-Rezeptors auch die Aktivität von c-kit hemmt, einerseits, und die Identifikation eines mutierten c-kit als wahrscheinliche Ursache für die Entstehung gastrointestinaler Stromatumoren andererseits, bildete die Rationale für eine gezielte molekulare Therapie mit STI 571 auch in dieser Indikation.

Die erste Behandlung mit STI571 bei einem gastrointestinalen Stromatumor erfolgte bei einer 50-jährigen Patientin, die bei einem hepatisch metastasierten GIST zuvor erfolglos mit Polychemotherapie, Thalidomid und Interferon behandelt worden war. Im März 2000 wurde die Therapie mit 400 mg STI571 pro Tag begonnen und bereits nach 2 Wochen zeigte sich eine eindrucksvolle Rückbildung der Lebermetastasen. Verlaufsuntersuchungen bis Februar 2001 dokumentierten das weitergehende, nahezu vollständige Verschwinden aller Metastasen unter fortgesetzter Therapie (Joensuu and Dimitrijevic 2001).

Basierend auf diesem Behandlungserfolg wurden zwei multizentrische Studien zur Frage der Verträglichkeit, der Dosierung und der Wirksamkeit von STI571 bei Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren in den USA und in Europa begonnen. Die Behandlungsergebnisse aus den ersten klinischen Studien bestätigen mit objektiven Ansprechraten um 60% und einer

Tumorwachstumshemmung bei über 80% der Patienten sehr eindrucksvoll die Wirksamkeit von STI 571 (van Oosterom, Judson et al. 2001).

#### **1.3.1.4 Sonstige Indikationen von STI571**

Da STI571 neben c-abl, Bcr/Abl und c-kit auch andere Tyrosinkinasen hemmt (s.o.)(Druker and Lydon 2000), könnten Erkrankungen, bei denen diese Tyrosinkinasen überexprimiert sind, ebenfalls eine Behandlungsindikation für STI571 sein.

PDGF-R wird beispielsweise bei einigen Formen der chronisch myelomonozytären Leukämie durch Fusion mit dem Tel-Transkriptionsfaktor und bei Glioblastomen überexprimiert. In präklinischen Untersuchungen zeigte sich auch eine Effektivität von STI571 gegen diese Malignome (Carroll, Ohno-Jones et al. 1997; Kilic, Alberta et al. 2000).

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom konnte in präklinischen Untersuchungen eine Wirksamkeit von STI571 belegt werden (Wang, Healy et al. 2000) und auch bei diesem Tumor laufen derzeit noch klinische Studien.

#### **1.3.2 Nebenwirkungen von STI571**

Im Vergleich zu Chemotherapeutika sind die Nebenwirkungen von STI571 vergleichsweise gering. Nebenwirkungen treten auf, sind aber meist gering ausgeprägt und gut tolerabel. In den bisherigen Studien wurden bei Dosierungen über 300 mg Grad-3-/4-Toxizitäten in überwiegendem Maß nur für hämatologische Parameter beobachtet (Thrombopenie, Leukopenie) und sind als Teil des therapeutischen Effekts anzusehen. Am häufigsten kamen Grad-1-/2-Toxizitäten wie Exantheme, Diarrhoe, leichte Muskelkrämpfe, Gewichtszunahme, Flüssigkeitsretention mit Ödemen, Übelkeit und Erbrechen vor (Kantarjian, Sawyers et al. 2002; Sawyers, Hochhaus et al. 2002; Talpaz, Silver et al. 2002), die bei circa 15 Prozent der Patienten auftraten (Kantarjian, Sawyers et al. 2000; Ottmann, Sawyers et al. 2000; Sawyers, Hochhaus et al. 2000; Talpaz, Silver et al. 2000). Tabelle 6 fasst die mit der Einnahme von STI571 verbundenen Nebenwirkungen in der Phase 2 Studie bei CML-Patienten zusammen

(Talpaz, Silver et al. 2002). Das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ging stark zurück nachdem STI571 nicht mehr nüchtern, sondern zu den Mahlzeiten eingenommen wurde. Eine Studie mit zehn Patienten zeigte, dass dies von pharmakokinetischer Seite unbedenklich ist (Reckmann, Fischer et al. 2001).

**Tabelle 6**  
**Nebenwirkungen von STI571 in der Phase 2 Studie bei CML-Patienten**

Nebenwirkungen*	Patienten insgesamt (n=235)	
	CTC-Grad 1 - 4 n (%)	CTC-Grad 3 - 4 n (%)
Übelkeit	153 (65)	8 (3)
Ödeme	150 (64)	6 (3)
Erbrechen	114 (49)	3 (1)
Diarrhoe	88 (37)	1 (0,4)
Muskelkrämpfe	75 (32)	1 (0,4)
Dermatitis	52 (22)	3 (1)
Dyspepsie	38 (16)	0
Abgeschlagenheit	25 (11)	6 (3)
Muskelschmerzen	30 (13)	3 (1)
Kopfschmerzen	30 (13)	3 (1)
Gelenkschmerzen	29 (12)	7 (3)
Blutungen	29 (12)	4 (2)
Gewichtszunahme/Fl.-retention	27 (11)	3 (1)
Schmerzen in d. Extremitäten	27 (11)	2 (0,9)
Oberbauchschmerzen	24 (10)	1 (0,4)
Knochenschmerzen	20 (9)	1 (0,4)
Juckreiz	20 (9)	1 (0,4)
Anorexie	18 (8)	3 (1)
Bauchschmerzen	16 (7)	1 (0,4)

\*Nebenwirkungen bei mindestens 5% der Patienten

#### 1.4 Die hämatopoetische Differenzierung

Pluripotente hämatopoetische Stammzellen machen einen kleinen Anteil von <0.1% der kernhaltigen Knochenmarkzellen aus. In diesen läuft ein durch Transkriptionsfaktoren gesteuerter Prozess ab der, entweder zum Erhalt der Pluripotenz oder zur Differenzierung in unreife, sich aber weiterentwickelnde multipotente Vorläuferzellen führt. Die Weiterentwicklung verläuft entweder in Richtung der lymphoiden-, erythrocytären-, megakaryocytären- oder der myeloischen Vorläufer im Knochenmark. Die myeloischen Vorläufer schließen die Vorläufer sowohl der granulocytären, als auch der monocytären Zellreihen ein.

Die multipotenten Vorläuferzellen sind hochproliferative Zellen, welche eine Vielzahl von Rezeptoren für spezifische Wachstums und Überlebensfaktoren exprimieren. Es werden eine Reihe von Differenzierungsstadien durchlaufen bis sich die differenzierten und nicht mehr teilungsfähigen Zellen ausgebildet haben.

Untersuchungen an Gen-knockout Tiermodellen sowie Leukämie Modellen haben zu wichtigen Informationen über die Rolle von Transkriptions-Faktoren für die hämatopoetische Differenzierung entweder durch gezielte Ausschaltung, oder durch Überexpression der Faktoren geführt. Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass durch unterschiedliche Expressionsmuster von Transkriptionsfaktoren die Differenzierung der hämatopoetischen Entwicklung gesteuert wird. Demgegenüber steht die Expression von Transkriptionsfaktoren einerseits unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren und der direkten Umgebung, dem Stroma, andererseits unter dem Einfluss mathematischer Wahrscheinlichkeiten. Ergebnis ist im Normalfall eine ausgewogene, kontrollierte Hämatopoese mit Blutbild- und Differentialblutbildparametern im Normbereich, die sich bedarfsgerecht anpasst z.B. durch eine gesteigerte Erythropoese bei Hypoxie unter dem Einfluss von EPO oder auch eine gesteigerte Granulopoese bei Infektionen unter dem Einfluss von G-CSF(Tenen 2003).

## **1.5 Die akute myeloische Leukämie (AML)**

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine neoplastische Erkrankung, die durch das unkontrollierte Wachstum differenzierungs- und reifungsgestörter granulopoietischer Vorläuferzellen charakterisiert ist. Die leukämische Zellpopulation infiltriert das Knochenmark und supprimiert das Wachstum normaler hämatopoetischer Zellen mit konsekutiver Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie. Unbehandelt führt die Erkrankung im Median nach etwa 2 Monaten zum Tod. Die Patienten sterben in der Regel an den Folgen einer Infektion und/oder einer hämorrhagischen Diathese.

Die Diagnose der AML wird auf Basis der Zytologie (und eventuell Histologie) des Knochenmarks gestellt. Eine AML liegt vor, wenn im Knochenmark mehr als 30% Blasten vorhanden sind, die eine myeloische Differenzierung erkennen lassen. Die

Leukozytenzahl kann erhöht, im Normbereich oder erniedrigt sein. Die Blastenzahl im Blut variiert mit der Höhe der Leukozytenzahl. Den verschiedenen morphologischen Ausprägungen der AML nach FAB-Klassifikation entsprechen auch einige klinische Charakteristika.

Die AML hat eine Häufigkeit von 2 – 3 Erkrankungen pro 100000 Einwohner pro Jahr mit einem Altersmedian von 60 Jahren.

### **1.5.1 Einteilung der akuten myeloischen Leukämie**

Die Heterogenität der akuten myeloischen Leukämie spiegelt sich in der unterschiedlichen Morphologie der leukämischen Blasten wider, die zusammen mit den zytochemischen Charakteristika für die French American British (FAB) Klassifikation genutzt wurde (Bennett, Catovsky et al. 1985).

So können Blasten von Patienten mit AML keine oder nur zu einem geringen Prozentsatz eine Ausreifung zeigen (FAB M0 und M1), eine teilweise Ausreifung in frühe myeloische Zellen bis hin zum Neutrophilen erreichen (FAB M2), sich als atypische Promyelozyten präsentieren (FAB M3), oder eine Ausreifung in monozytäre (FAB M4 und M5), erythro-poetische (FAB M6) oder megakaryozytäre Zellen (FAB M7) zeigen (Tabelle 6).

**Tabelle 7**  
**FAB-Klassifikation der akuten myeloischen Leukämie**

---

AML M0	Weitgehend undifferenzierte akute myeloische Leukämie
AML M1	Granulozytäre Leukämie ohne Ausreifungstendenz
AML M2	Granulozytäre Leukämie mit Ausreifung von mindestens 10% der leukämischen Zellen zu Promyelozyten, Myelozyten oder noch reiferen Zellen
AML M3	Hypergranuläre Promyelozytenleukämie
AML M3v	Wie M3 mit bilobulären Kernen und hypogranuliertem Zytoplasma: mikrogranuläre Promyelozytenleukämie
AML M4	Leukämie mit Nachweis einer granulozytären und einer monozytären Blastenkomponente
AML M4E <sub>0</sub>	Wie M4, jedoch mit pathologischen Eosinophilen
AML M5a	Monoblastenleukämie
AML M5b	Monozytenleukämie
AML M6	Mindestens 50% Erythroblasten, unter den anderen Zellen $\geq 30\%$ Blasten
AML M7	Megakaryoblastenleukämie

### 1.5.2 Genetische Veränderungen bei der AML

Hinsichtlich der genetischen Veränderungen bei Patienten mit AML können folgende Gruppen voneinander unterschieden werden:

- AML Patienten mit normalem Karyotyp,
- balancierte chromosomale Translokationen,
- komplexe chromosomale Veränderungen,
- Patienten mit nachgewiesenen Mutationen.

Bei etwa der Hälfte der Patienten mit AML sind keine chromosomalen Veränderungen detektierbar. Man geht davon aus, dass sich dieser Prozentsatz mit zunehmender Verbesserung der zytogenetischen Analyse weiter verringern wird und in Zukunft durch verfeinerte molekularbiologische Analysen bei allen AML-Patienten molekulare Veränderungen dargestellt werden können. So konnte bereits gezeigt werden, dass bei ca. 40% aller Patientenproben, die in der klassischen Zytogenetik einen normalen Karyotyp aufweisen, eine konstitutiv aktivierende FLT3-ITD (internal tandem duplication) Mutation (FLT3-ITD) oder Punktmutationen (D835V u. Y) im Gen der Rezeptortyrosinkinase Flt3 nachweisbar sind (Schnittger, Wormann et al. 1998).

Etwa 20% aller Patienten mit AML zeigen balancierte Translokationen. Bei der großen Mehrzahl der Patienten verursacht die balancierte chromosomale Translokation die

Bildung chimärer Fusionsgene, die in der Regel nicht in normalen Zellen exprimiert werden. Entsprechend der Beteiligung bestimmter Gene bzw. Genfamilien lassen sich Leukämien mit chromosomalen Translokationen zum Teil gruppieren.

Zeigt eine AML  $\geq 3$  nicht-verwandte zytogenetische Veränderungen in einem Klon, wird ihr Karyotyp als komplex bezeichnet (Schoch, Haferlach et al. 2001). In dieser Gruppe treten häufig Trisomie 8 oder (5q- oder 7q-) Deletionen auf.

Gillard und Griffin beschreiben für die Leukämogenese ein Modell von zwei Klassen von Mutationen. Hierbei führen Klasse II Mutationen zur Blockade der myeloischen Differenzierung, während Klasse I Mutationen zur gesteigerten und ungesteuerten Proliferation sowie zu Überlebensvorteilen führen (Gilliland and Griffin 2002).

#### **1.5.2.1 Die Blockade der myeloischen Differenzierung am Beispiel AML1-ETO (Klasse II Mutation)**

Die o.g. unterschiedlichen AML Subtypen basieren auf einer Anhäufung von unreifen Zellen deren cytomorphologisches Bild einem jeweiligen Stadium der normalen myeloischen Reifung entspricht. Die weitere Differenzierung ist ab diesem Stadium blockiert. Bei einem großen Teil der Erkrankungen kann von einer Störung in der Regulation der Transkriptionsfaktoren ausgegangen werden. Musterbeispiel ist hierfür das erste überhaupt bei der AML beschriebene spezifische Fusionsgen (AML1-ETO), welches der Translokation (8;21) (ETO = eight-twenty one) entspricht. Das entsprechende Fusionsprotein ersetzt im CBF(core binding factor) Transkriptionsfaktor-Komplex die DNA bindende Untereinheit CBF $\alpha$ . Dies führt zu einer Fehlregulation von verschiedenen für die Hämatopoese bedeutsamen Genen, wodurch im Endeffekt die weitere Differenzierung verhindert ist. Bei Patienten denen AML1 heterocyygot fehlt ist das Risiko der Entwicklung einer AML erhöht, jedoch besteht keine direkte Zwangsläufigkeit. Man kann daher davon ausgehen, dass zum einen weitere Mutationen für die Entstehung einer AML erforderlich sind und zum anderen Zellen die Mutationen tragen durch die Blockade der weiteren Differenzierung Überlebensvorteile haben (Song, Sullivan et al. 1999 Tenen, 2003 #138).

### **1.5.2.2 Erworbene Proliferations und Überlebensvorteile am Beispiel der FLT3 Mutationen (Klasse I Mutation)**

Wie bereits beschrieben, spielen Wachstumsfaktoren eine entscheidende Rolle bei der normalen hämatopoetischen Differenzierung. Grundvoraussetzung für den Effekt von Wachstumsfaktoren auf eine Zellpopulation ist die Expression des spezifischen Rezeptors und über diesen die Induktion der entsprechenden Signaltransduktions-Kaskade. Im Fall der Klasse III Rezeptortyrosinkinase FLT3 resultiert die Stimulation durch FLT3 Ligand (FL) in einer Proliferation von Progenitoren in Knochenmark und Blut insbesondere in Synergismus mit anderen Wachstumsfaktoren und Interleukinen. Die Expression von FLT3 in 70-100% der AML Fälle (Birg, Rosnet et al. 1994; Carow, Levenstein et al. 1996; Stacchini, Fubini et al. 1996) und die Dosis abhängige Proliferation leukämischer Blasten durch FL in Kombination mit SCF, G-CSF, IL 3 und GM-CSF bei 36 von 45 Fällen (DaSilva, Hu et al. 1994) gibt Hinweise auf eine Bedeutung von FLT3 bei der AML.

Mutationen von FLT3 liegen in ca. 30% der AML Fälle vor. Man unterscheidet zwei Gruppen von Mutationen- zum einen die Internal Tandem Duplications (ITD) und zum anderen die activation loop Mutationen. Gemeinsam ist diesen der Verlust der Autoinhibition durch den Verlust des Schutzes vor Autophosphorylierung und in der Folge die Ligandenunabhängige Stimulation und Proliferation des mutierten Zellklons. Die alleinige Expression einer Mutation von FLT3 im Maus-Knochenmark führt dementsprechend nicht zur Entwicklung einer AML, sondern zu einem myeloproliferativen Krankheitsbild.

### **1.5.3 Therapie und Prognose der akuten myeloischen Leukämie**

Die Therapie der AML erfolgt mit kurativem Ansatz, d.h. mit dem Ziel einer Heilung der Erkrankung. Voraussetzung hierfür ist die vollständige Elimination des leukämischen Zellklons und die Rekonstitution der normalen Hämatopoese.

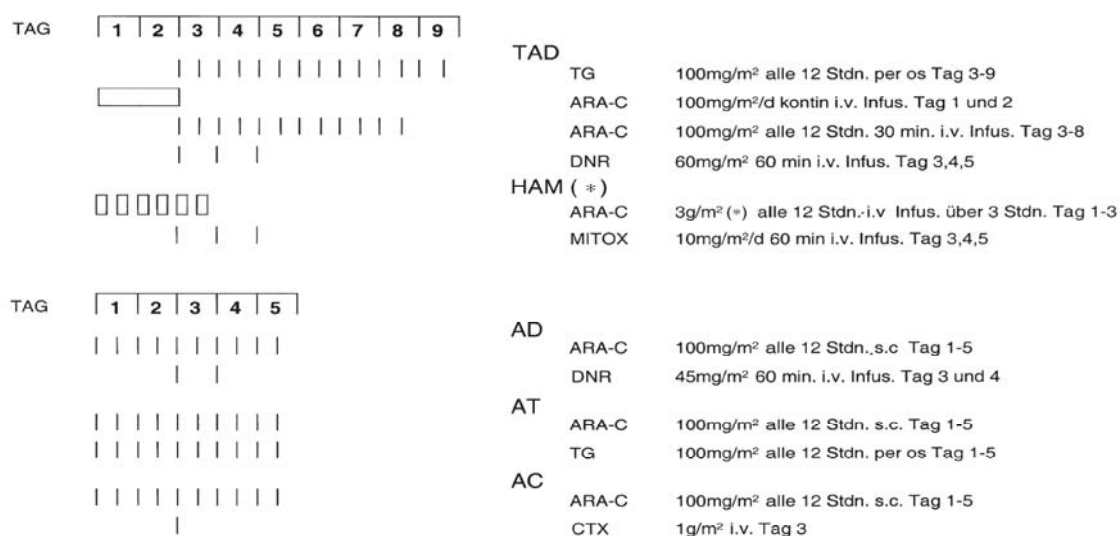
In einer ersten Behandlungsphase, der Induktionsphase, wird eine rasche Reduktion der Leukämiezellen unter die mit den Routineverfahren noch nachweisbare Grenze (Aplasie) angestrebt. Bei gleichzeitiger Rekonstitution der normalen Hämatopoese wird



dieser Zustand als komplette Remission (CR) bezeichnet. Er sollte, wie 1988 im Rahmen eines Arbeitstreffens des „National Cancer Institute (NCI)“ (Cheson, Cassileth et al. 1990) gefordert, mindestens 4 Wochen lang anhalten, während im peripheren Blut eine Granulozytenzahl von über 1500/ $\mu$ l und eine Thrombozytenzahl von über 100000/ $\mu$ l vorliegen sollte. Der Blastenanteil im Knochenmark muss, bei einer Zellularität von mindestens 20%, unter 5% liegen. Ziel der nachfolgenden sog. Postremissionstherapie ist es, die verbleibenden Leukämiezellen zu eliminieren bzw. deren Proliferation zu verzögern, um möglichst eine Heilung des Patienten, zumindest aber eine Verlängerung der Remissionsdauer, zu erreichen.

Einige wesentliche Erkenntnisse bei der Therapie der AML resultieren aus den Studien der AML Cooperative Group (AMLCG). Das hier definierte Chemotherapieregime ist in Abbildung 5 dargestellt.

**Abbildung 5**  
**Therapeutisches Regime in den Studien der AMLCG**



TG=6-Thioguanin, ARA-C=Cytosin Arabinosid, DNR=Daunorubicin, MITOX=Mitoxantron, CTX=Cytoxan (Cyclophosphamid)

\* bei Patienten über 60 Jahre ARA-C 1 statt 3 g/m<sup>2</sup>

Nach den Studienergebnissen der AMLCG (AML Cooperative Group) ist folgende Standardtherapie gut fundiert (Buechner, Li et al. 1985; Buchner, Hiddemann et al.

1999; Buchner, Hiddemann et al. 1999; Buchner, Hiddemann et al. 2002): Doppelinduktion mit Standarddosis TAD gefolgt von Hochdosis-AraC/Mitoxantrone (HAM) am Tag 16 bei jedem Patienten unter 60 Jahren, während bei älteren Patienten der 2. Kurs (HAM) bei Blastenfreiheit im Knochenmark entfällt. Nach Eintritt der CR erfolgt ein weiterer Kurs TAD zur Konsolidierung und eine 3-jährige anschließende Erhaltungstherapie bestehend aus AD oder AT oder AC monatlich jeweils wechselnd. Patienten unter 60 Jahren mit histokompatiblen Geschwisterspender werden statt Erhaltungstherapie optional in der frühen CR allogenen transplantiert (Abbildung 5).

## **2 Ziel der Studie**

Analog zur Behandlung der CML mit dem Tyrosinkinaseinhibitor STI571 bieten sich auch bei der AML leukämiespezifische oder -assoziierte Rezeptortyrosinkinasen als Zielstrukturen für Inhibitoren. So wurde bereits nachgewiesen, dass die Rezeptortyrosinkinase c-kit bei einer Mehrzahl von AML Patienten exprimiert wird (Broudy, Smith et al. 1992) und bei chronischer Aktivierung in myeloischen Zellreihen (Hu, Trevisan et al. 1995) und im Knochenmark von Mäusen eine leukämische Transformation induziert (Kitayama, Kanakura et al. 1995; Kitayama, Tsujimura et al. 1996).

Wie die Modelle zur Pathogenese der AML zeigen, spielen Mutationen von Rezeptortyrosinkinasen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung eines Teils der AML-Erkrankungen. Insbesondere bei der inv16-positiven AML werden häufig c-kit Mutationen gefunden. Im weiteren wird auch der PDGF-Rezeptor bei einem Teil der Patienten exprimiert und bietet als Klasse II Rezeptortyrosinkinase einen Angriffspunkt für eine mögliche Therapie mit STI571 bei der AML. Ob nun die alleinige Expression oder Mutationen für einen möglichen antileukämischen Effekt bedeutend sind, ist unklar.

Bei Betrachtung aller Patientengruppen ist eine definitive Heilung der akuten myeloischen Leukämie lediglich bei 35 % der Patienten möglich. Gerade für Patienten mit einer AML, bei denen eine aplasiogene Chemotherapie mit kurativem Anspruch nicht in Frage kommt (persistierende therapierefraktäre AML, Rezidiv der AML, schwere Begleiterkrankungen) gibt es wenige überzeugende Therapiealternativen. Ziel

dieser Therapie war es, bei Patienten mit einer AML in dieser palliativen Situation den Tyrosinkinaseinhibitor STI571 als orale Therapiealternative einzusetzen. Dabei sollte primär das Ansprechen der Grunderkrankung sowie die Überprüfung der Verträglichkeit des Medikamentes im Vordergrund stehen.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Während des Zeitraums von Juli bis Dezember 2001 wurden 8 Patienten (4 Frauen, 4 Männer) im Alter von 61 bis 76 Jahren mit einem Altersmedian von 70 Jahren behandelt.

In vier Fällen handelte es sich um Rezidive einer AML nach z.T. intensiver Vorbehandlung. Zwei Patienten hatten eine sekundäre AML (aus MDS = Myelodysplastisches Syndrom und nach Chemotherapie bei multiplem Myelom) und konnten aufgrund von Kontraindikationen keine primäre Induktionstherapie erhalten. Weitere zwei Patienten, beide mit einer AML aus MDS, hatten zuvor kein Ansprechen auf die primäre Induktionstherapie gezeigt.

Zusammenfassende Informationen bezüglich Geschlecht, FAB-Typ, Alter, Karyotyp, und Behandlungsdauer der einzelnen Patienten sind in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 8**  
**Patientenkollektiv**

Patient	Geschlecht	FAB-Typ	Alter	Karyotyp	Behandlungsdauer
1	w	M4eo	61	komplex	100 Tage
2	m	M2	76	nd	96 Tage
3	m	sM4/5	74	Monosomie 7	28 Tage
4	w	sM4	62	Monosomie 7	7 Tage
5	w	M2	70	normal	78 Tage
6	m	M2	70	del 20q	30 Tage
7	m	M2	74	komplex	64 Tage
8	w	M5	75	nd	46 Tage
Median			70		30 Tage

*w: weiblich, m: männlich, nd: nicht bekannt*

### **3.2 Therapieablauf**

Bei allen Patienten wurde vor Einleitung der Therapie die Diagnose durch eine Knochenmarkzytologie gesichert. Vor der Gabe von STI571 wurde der Anteil der Blasten im Knochenmark und/oder peripheren Blutbild ermittelt. Im weiteren Verlauf wurden wöchentliche Differentialblutbild-Kontrollen durchgeführt.

STI571 wurde oral mit einer Dosis von 400 mg verabreicht. Bei Verdacht eines progressiven Krankheitsverlaufes oder Erreichen peripherer Blastenfreiheit erfolgte zur Ermittlung der Ansprechrate eine Knochenmarkpunktion. Bei nachgewiesenem progressivem Krankheitsverlauf wurde die Behandlung mit STI571 abgebrochen.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Behandlungsdauer**

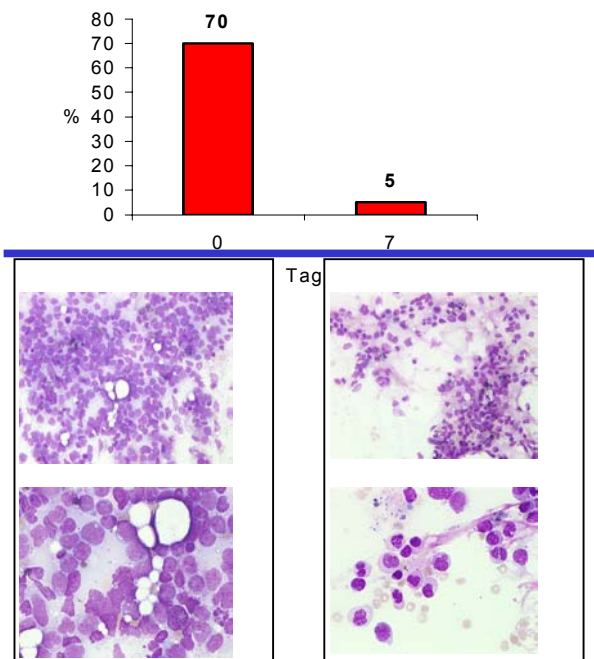
Bei insgesamt 7 von 8 Patienten konnte die Behandlung ambulant durchgeführt werden. Die Behandlungsdauer reichte von insgesamt 7 bis 100 Tagen, mit einem Median von 30 Tagen (s. Tabelle 8). Bei 7 von 8 Patienten wurde die Behandlung über mindestens 4 Wochen fortgesetzt.

## 4.2 Behandlungsverläufe

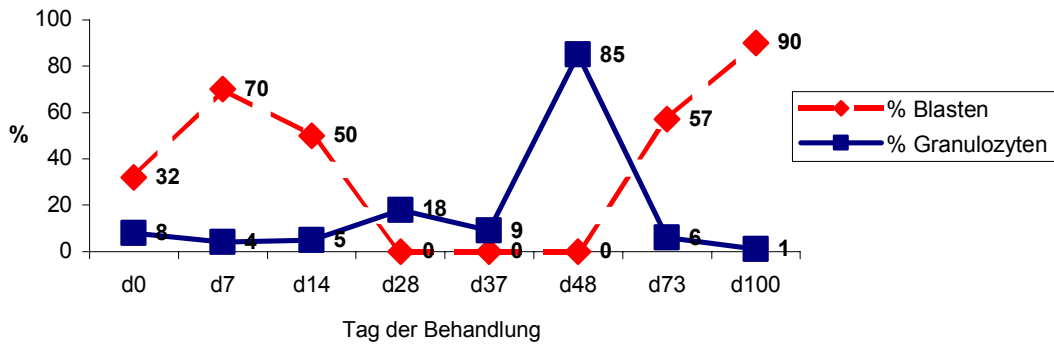
### 4.2.1 Patient 1

Bei dieser 61 jährigen Patientin mit therapieassoziiertes (t) AML M4eo und komplexem Karyotyp mit bisher therapiefreiem Rezidiv kam es zu einer Reduktion der Blasten im Knochenmark von anfänglich 70% auf nachher 5% bei gleichzeitigem Anstieg der neutrophilen Granulozyten von 70/ $\mu$ l auf 3000/ $\mu$ l. Dieser Zustand hielt an, bis es an Tag 73 zu einem erneuten Krankheitsprogress kam. Aufgrund einer ausgeprägten Aplasie des Knochenmarkes wurde die Dosis von STI571 an Tag 63 von 400 mg auf 200 mg gesenkt. Die bei dieser Patientin gewonnenen Daten sind in Abbildung 6 bis 8 dargestellt.

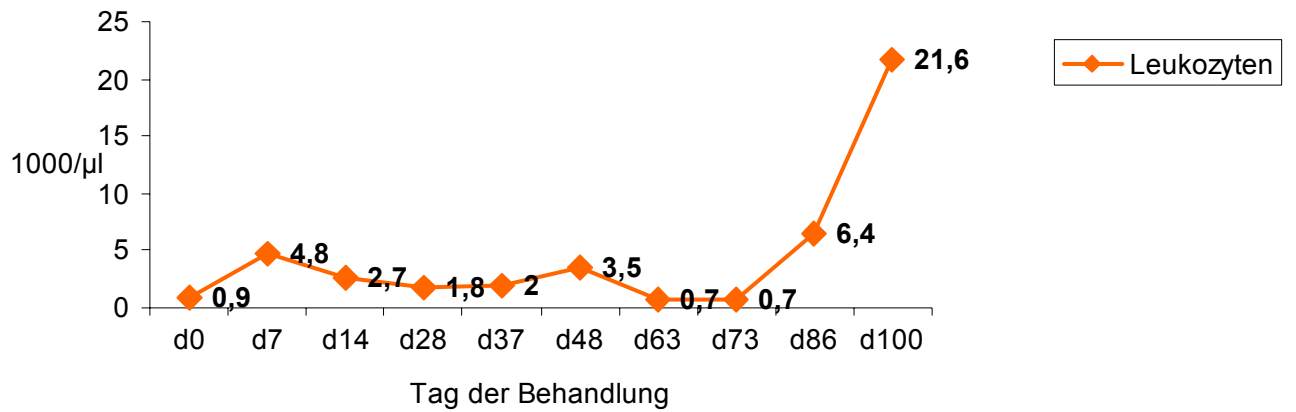
**Abbildung 6**  
**Patient 1: Blastenkinetik im Knochenmark**



**Abbildung 7**  
**Patient 1: Blasten und Granulozyten im peripheren Blut**



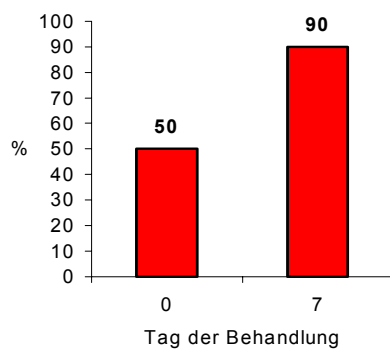
**Abbildung 8**  
**Patient 1: Leukozyten im peripheren Blut**



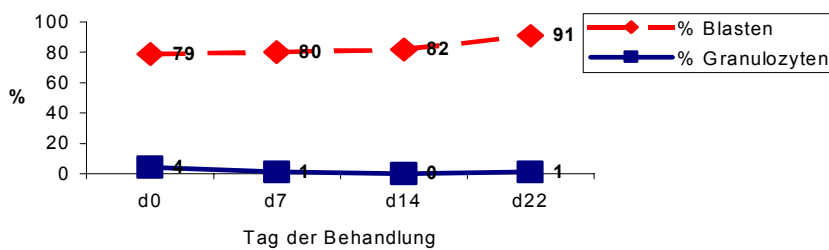
#### 4.2.2 Patient 2

Bei diesem Patienten zeigte sich kein Ansprechen auf die Therapie. Hier kam es zu einem Anstieg des Blastenanteils im Knochenmark bei gleichzeitigem Abfall der neutrophilen Granulozyten von 1665/ $\mu$  auf 920/ $\mu$ l absolut.

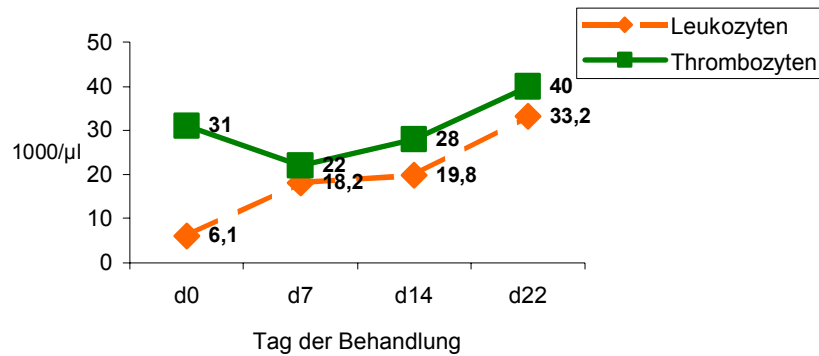
**Abbildung 9**  
**Patient 2: Blastenkinetik im Knochenmark**



**Abbildung 10**  
**Patient 2: Blasten und Granulozyten im peripheren Blut**



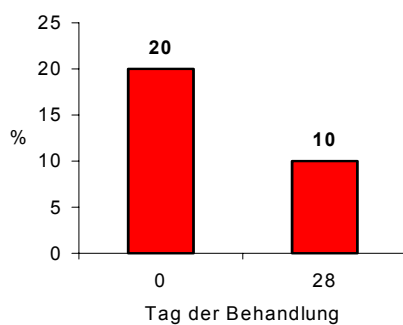
**Abbildung 11**  
**Patient 2: Leukozyten und Thrombozyten im peripheren Blut**



#### 4.2.3 Patient 3

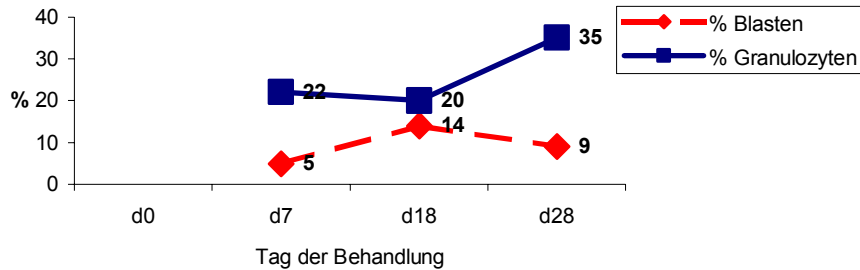
Bei diesem Patienten kam es zu einem geringen Abfall des Blastenanteils im Knochenmark bei zunächst signifikanter Reduktion der peripheren Blastenzahlen und einer geringen Erholung der Granulopoese. Die Therapie musste jedoch bei erneut steigenden Blastenzahlen abgebrochen werden.

**Abbildung 12**  
**Patient 3: Blastenkinetik im Knochenmark**

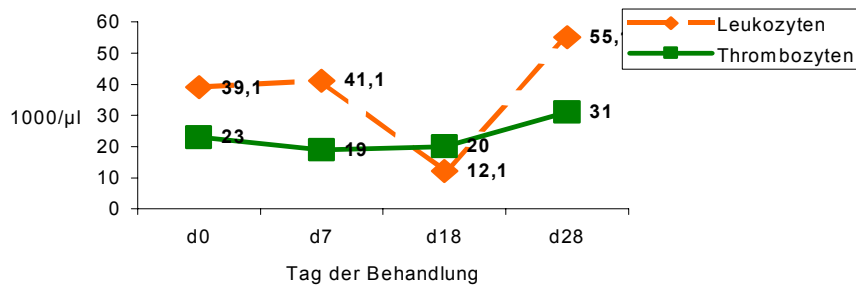




**Abbildung 13**  
**Patient 3: Blasten und Granulozyten im peripheren Blut**



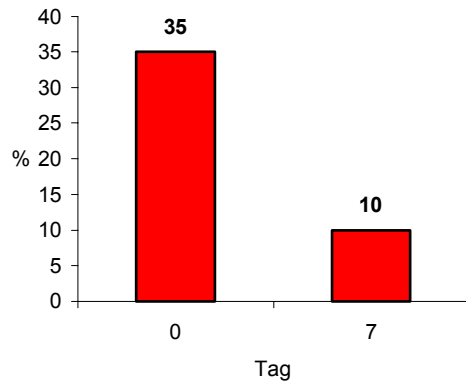
**Abbildung 14**  
**Patient 3: Leukozyten und Thrombozyten im peripheren Blut**



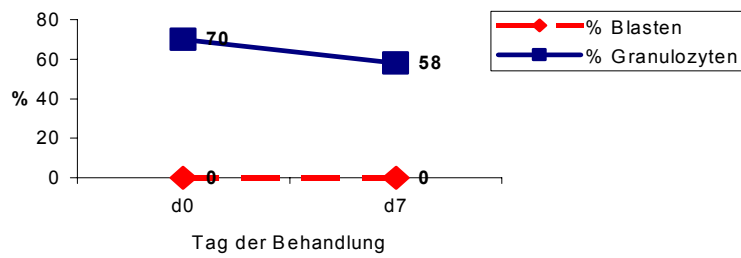
#### 4.2.4 Patient 4

Diese 62 jährige Patientin mit multiplem Myelom als Primärmalignom und tAML kompliziert durch eine pulmonale Aspergillose zeigte einen Abfall der Blasten im Knochenmark von 35% auf 10% bei gleichzeitigem Abfall der neutrophilen Granulozyten von 8260/ $\mu$ l auf 387/ $\mu$ l innerhalb von 5 Tagen. Aufgrund der unter der Therapie erneut auftretenden infektiösen Komplikationen musste hier die Therapie abgebrochen werden.

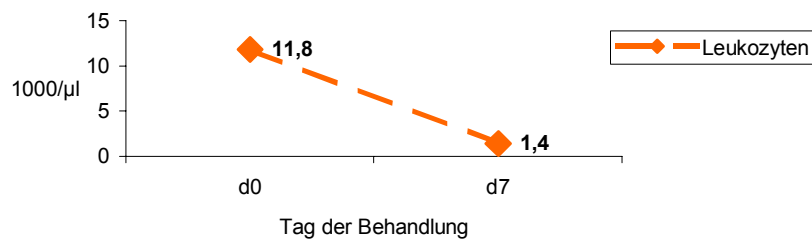
**Abbildung 15**  
**Patient 4: Blastenkinetik im Knochenmark**



**Abbildung 16**  
**Patient 4: Blasten und Granulozyten im peripheren Blut**



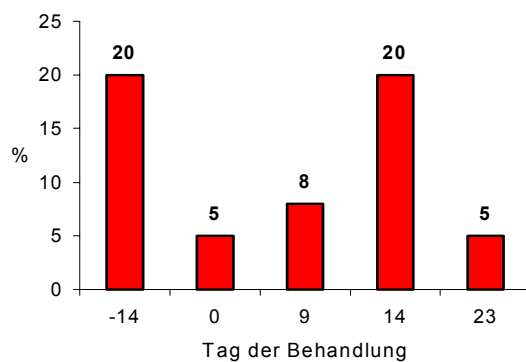
**Abbildung 17**  
**Patient 4: Leukozyten im peripheren Blut**



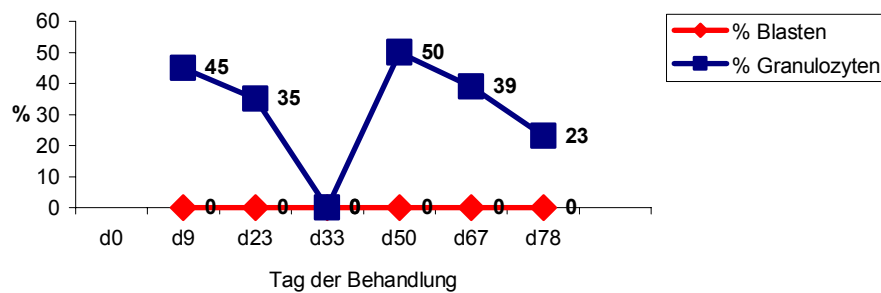
#### 4.2.5 Patient 5

Die Behandlung dieser Patientin erfolgte aufgrund einer an Tag -14 vor Beginn der Therapie mit STI571 durchgeführten Knochenmarkpunktion und einem resultierenden Blastenanteil von 20%.

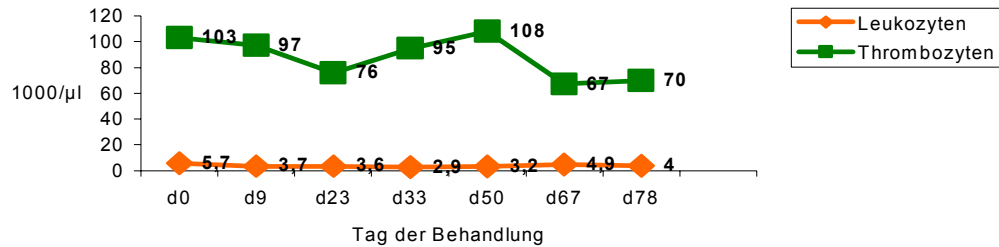
**Abbildung 18**  
Patient 5: Blastenkinetik im Knochenmark



**Abbildung 19**  
Patient 5: Blasten und Granulozyten im peripheren Blut



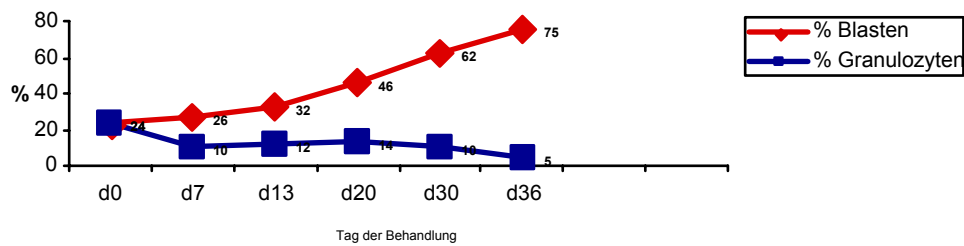
**Abbildung 20**  
**Patient 5: Leukozyten und Thrombozyten im peripheren Blut**



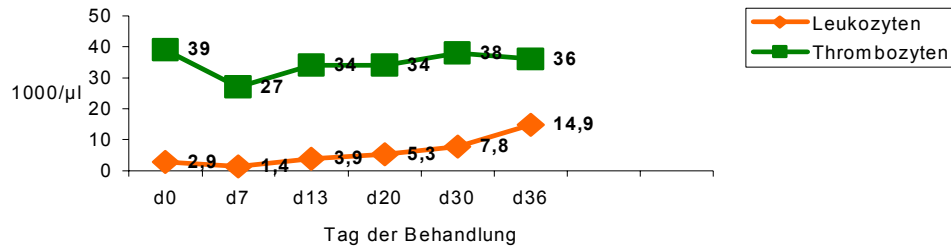
#### 4.2.6 Patient 6

Dieser Patient zeigte unter der Therapie steigende periphere Blastenzahlen bei progredienter Neutropenie. Die Therapie wurde daher an Tag 36 abgebrochen.

**Abbildung 21**  
**Patient 6: Blasten und Granulozyten im peripheren Blut**



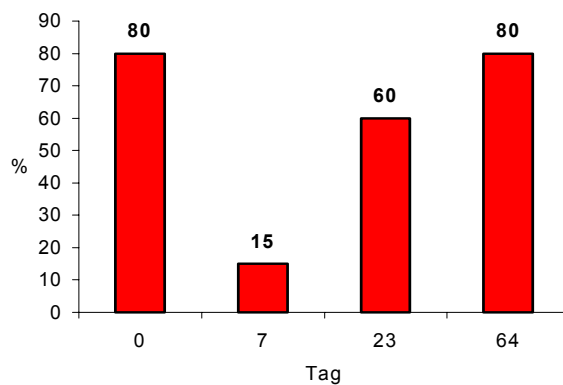
**Abbildung 22**  
**Patient 6: Leukozyten und Thrombozyten im peripheren Blut**



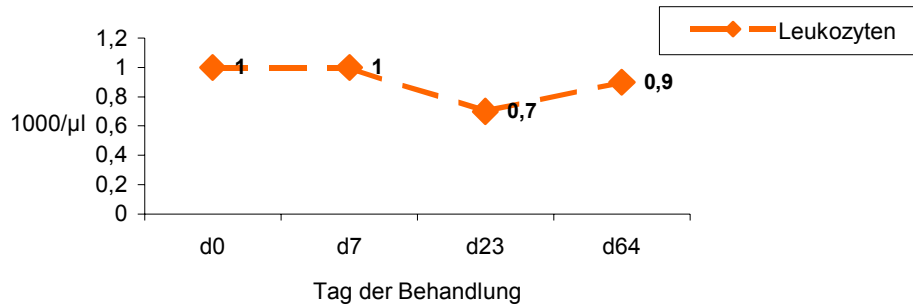
#### 4.2.7 Patient 7

Dieser 73 jährige Patient mit sekundärer AML und komplexem Karyotyp zeigte auf die Therapie mit STI571 einen Abfall der Blasten im Knochenmark von 80% auf 15% (Abbildung 8) unter gleichzeitiger Regeneration der Thrombozyten von 21 000/µl auf 83 000/µl an Tag 7 bei dann langsamem Abfall in den folgenden drei Wochen, so dass die Dosis auf 300 mg reduziert werden musste. Es folgte eine schnelle Progression der Erkrankung nach einem Monat.

**Abbildung 23**  
**Patient 7: Blastenkinetik im Knochenmark**



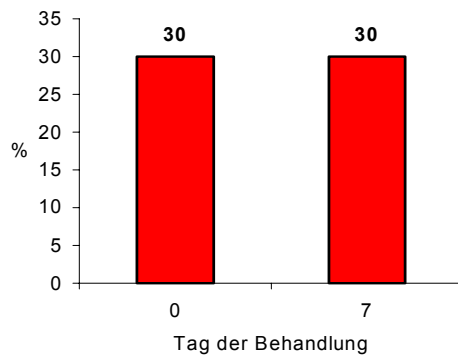
**Abbildung 24**  
**Patient 7: Leukozyten im peripheren Blut**



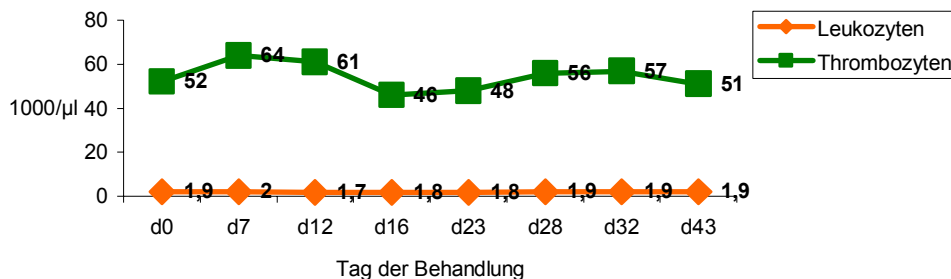
#### 4.2.8 Patient 8

Es handelte sich um eine 75 jährige Patientin mit refraktärer AML M5, die auf die Therapie mit STI571 einen unveränderten Blastenanteil im Knochenmark bei konstanter Neutropenie zeigte. Bei fehlendem Ansprechen wurde die Therapie an Tag 46 abgebrochen.

**Abbildung 25**  
**Patient 8: Blastenkinetik im Knochenmark**



**Abbildung 26**  
**Patient 8: Leukozyten und Thrombozyten im peripheren Blut**



### 4.3 Ansprechen

Zwei Patienten (Patient 1 und Patient 5) zeigten eine anhaltende Blastenreduktion auf  $\leq 5\%$  im Knochenmark. Bei beiden Patienten waren zu diesem Zeitpunkt auch keine Blasten im peripheren Blut nachzuweisen. In einem dieser Fälle (Patient 5) kam es zu einem Krankheitsprogress, so dass die Behandlung nach insgesamt 14 Wochen beendet wurde. Im anderen Fall (Patient 1) wurde an Tag 73 ein erneuter Krankheitsprogress beobachtet.

Nach einer Woche Therapie mit 400mg STI571 war bei drei Patienten (Patient 1, 4 und 7) eine signifikante Reduktion der Blasten im Knochenmark festzustellen, während bei einem Patienten die Anzahl unverändert blieb (Patient 8) und ein Patient einen Krankheitsprogress zeigte (Patient 2). Tabelle 9 fasst die Kinetik der Blasten im Knochenmark sowie im peripheren Blut der einzelnen Patienten zusammen.

**Tabelle 9**  
**Kinetik der Blasten im Knochenmark (KM) und im peripheren Blut**

Patient	Blasten im KM	Periphere Blasten
1	70 => <5%	32 => 0%
2	50 => 90%	79% => 91%
3	20 => 10%	5% => 9%
4	35 => 10%	0% => 0%
5	20% => <5%	0% => 0%
6	nd => 90%	24% => 75%
7	80 => 15%	Nd
8	0% => 0%	30% => 30%

*nd: nicht durchgeführt*

#### 4.4 Nebenwirkungen

Auffallend war bei den meisten der Patienten eine Reduktion der Zellularität des Knochenmarkes, die in einem Fall (Patient 4) auch zu einem so starken Abfall der peripheren Leukozyten führte (11.800/µl auf 1.400/µl), so dass die Behandlung bei gleichzeitig bestehender Sepsis (invasive Aspergillose) in dieser palliativen Situation nach einer Woche abgebrochen werden musste.

In einem anderen Fall (Patient 7) kam es zu einem deutlichen Anstieg der Thrombozyten (21.000/µl auf 83.000/µl) am Tag 7, bei dann langsamem Abfall in den folgenden 3 Wochen, so dass hier die Dosis auf 300mg reduziert werden musste. Auch bei Patient 1 wurde die Dosis wegen einer progredienten Pancytopenie auf 200mg reduziert.

Die Patienten haben die Therapie mit STI571 insgesamt gut vertragen. Die häufigsten Komplikationen waren neben der erwähnten Knochenmarksuppression Übelkeit, selten mit Erbrechen, und Gewichtszunahme mit leichten Knöchelödemen.



## **5 Diskussion**

### **5.1 Die therapierefraktäre AML**

Für AML-Patienten, die sich auf die erste zytostatische Behandlung als therapierefraktär erweisen, sind die therapeutischen Optionen sehr eingeschränkt, und die Prognose dieser Patienten ist sehr schlecht. Dasselbe gilt für rezidierte Patienten, insbesondere für solche, bei denen das Rezidiv früh auftritt, oder bei den Patienten, bei denen eine weitere intensive Chemotherapie wegen der Komorbidität oder dem Alter des Patienten nicht mehr möglich ist. Das mediane Überleben in dieser Patienten-Gruppe liegt bei ca. 3 Monaten (Keating, Kantarjian et al. 1989).

Wesentliches Prinzip in dieser Patientengruppe ist die in der Regel ambulante, supportive Therapie mit Substitution von Blutprodukten, kombiniert mit einer symptomorientierten niedrig dosierten zytostatischen Therapie.

Die Patienten in dieser Krankheitssituation lassen sich in zwei unterschiedliche Gruppen einteilen. Zum einen Patienten mit Panzytopenie und geringen peripheren Blastenzahlen, bei nur langsamer oder ohne Zunahmekinetik; zum anderen Patienten, die sich durch eine schnelle Verdopplungsrate ihrer peripheren Blasten auszeichnen. Die Patienten dieser Gruppe können in der Regel allenfalls durch eine regelmäßige zytostatische Therapie für einige Zeit stabilisiert werden.

Relevante Verbesserungen in der Therapie dieser beiden Patientengruppen haben sich in den letzten zwanzig Jahren nicht ergeben. Die in der Praxis eingesetzten Chemotherapeutika sind niedrig-dosiertes Cytarabin, Thioguanin, 6-Mercaptopurin, Etoposid, Hydroxyurea und Mitoxantrone. Während die Gabe dieser Substanzen in der oben genannten Krankheitsphase in vielen Fällen üblich ist, fehlen prospektive klinische Studien hierzu. In einer retrospektiven Analyse von Funke et al. von 72 Patienten, die palliativ behandelt wurden, zeigte Mitoxantron (5mg/wöchentlich) die zuverlässigste Blastenreduktion im Vergleich zu Cytarabin, Thioguanin, 6-Mercaptopurin und Etoposid als Monosubstanzen und auch in verschiedenen Kombinationen. Bei 73% der Patienten, die mit Mitoxantron behandelt wurden, konnte hier eine suffiziente Blastenkontrolle erreicht werden, ohne dass Toxizitäten III°-IV° auftraten (Funke, Wiesneth et al. 2000).

## 5.2 Neue therapeutische Perspektiven

Während die Grenzen verfügbarer zytostatischer Therapieformen erkennbar sind, eröffnen sich neue therapeutische Perspektiven aus einem zunehmenden Verständnis der pathogenetischen Mechanismen, die zur malignen Transformation und Tumorprogression führen. Durch die Kenntnis spezifischer Störungen in Signalwegen von Tyrosinkinasen und die Möglichkeit der gezielten Unterbrechung dieser deregulierten Signalwege eröffnen sich vielversprechende Perspektiven in der Therapie maligner Erkrankungen.

In den letzten Jahren wurden eine Reihe neuer Substanzen mit alternativen Wirkmechanismen entwickelt und für unterschiedliche Indikationen in die Standardtherapie integriert. Zum einen sind hier spezifische Antikörper, wie z.B. Mabthera bei NHL(Non-Hodgkin-Lymphome)-Erkrankungen zu nennen und zum anderen die Gruppe der Rezeptortyrosinkinaseinhibitoren, deren klinisch eingesetzter Vertreter STI571 bei der bcr-abl positiven ALL und CML bereits erfolgreich eingesetzt wird. (Sawyers, Hochhaus et al. 2002) (Talpoz, Silver et al. 2002) (Ottmann, Sawyers et al. 2000; Kantarjian, Sawyers et al. 2002). Die bisherigen Studienergebnisse (s.o.) zeigen, dass diese Hemmung von Signaltransduktionswegen bei malignen Erkrankungen sehr effektiv sein kann. Sie belegen außerdem das günstige Nebenwirkungsprofil.

Auch für die AML werden verschiedene spezifisch wirksame Tyrosinkinaseinhibitoren entwickelt; klinische Prüfungen sind jedoch bis auf wenige Einzelfallbeschreibungen bisher enttäuschend gewesen (Mesters, Padro et al. 2001).

Die Klasse III Rezeptor Tyrosinkinase c-kit wird von ca. 70% der Blasten von AML Patienten exprimiert. In vitro Versuche konnten zeigen, dass aufgrund der Wirkung von STI571 auf c-kit eine antileukämische Wirksamkeit von STI571 auch in vivo zu erwarten ist.

Anhand dieser retrospektiven Analyse einer kleinen Patientenpopulation, die mit einer Dosis von 400 mg STI571 täglich als Monosubstanz behandelt wurde, konnten wir zeigen, dass STI571 einen Effekt auch auf die akute myeloische Leukämie hat. Insgesamt 3 von 8 Patienten reagierten mit einer signifikanten Reduktion der

Blasteninfiltration im Knochenmark; bei einem Patienten kam es sogar zu einer kompletten Blastenfreiheit mit gleichzeitiger Knochenmarkregeneration. Zwei Patienten entwickelten eine Neutropenie CTC Grad 3 – 4; in einem Fall wurde die Therapie mit STI571 abgebrochen, im anderen Fall wurde die Therapie mit reduzierter Dosis STI571 fortgeführt. Letztlich kam es bei beiden Patienten zu einer Krankheitsprogression. Diese Ergebnisse decken sich mit den Daten von Fischer et al., die von einer Ansprechrate von 29% bei 800mg STI571 täglich berichten (Fischer and al. 2002; Mohr 2002) (Fischer and al. 2002).

### **5.3 Dosierung**

In einer Phase 2 Studie bei CML-Patienten ließ sich nachweisen, dass 600 mg STI571 im Vergleich zu 400 mg zu einer höheren zytogenetischen Ansprechrate, einer längeren Ansprechdauer, einer längeren Zeitspanne bis erneuter Progression und höherer Gesamtüberlebensrate führen, ohne dass es zu einem wesentlichen klinisch relevanten Anstieg der Toxizität kommt (Talpaz, Silver et al. 2002). Auch die noch höhere Dosis von 800 mg STI571 hatte bei der CML in Blastenkrise im Vergleich zu 400 mg einen signifikant stärkeren Effekt auf die Blasten.

Auch in unserer Klinik wird zur Zeit eine Gruppe von AML-Patienten mit 800 mg STI571 behandelt, um durch die Dosissteigerung eine verstärkte c-kit Inhibition nachzuweisen.

### **5.4 Resistenzentwicklung**

Die hohe Rückfallrate in den STI571-Studien bei Patienten mit Blastenkrise bei CML verdeutlicht, dass es gegenüber STI571 eine Resistenzentwicklung in vivo gibt. Bei den meisten STI571 resistenten CML-Patienten konnte eine Reaktivierung der Tyrosinkinaseaktivität nachgewiesen werden (Gorre, Mohammed et al. 2001).

Da die Pathogenese der AML, im Gegensatz zur CML und auch Ph+ALL durch eine komplexe Sequenz von Ereignissen mit dem Resultat einer Differenzierungs-Blockade, sowie ungehemmter Proliferation und Überlebensvorteilen (Klasse I und II Mutationen)

gekennzeichnet ist, ist eine Krankheitskontrolle oder sogar eine langfristige cytogenetische Remission mit einer STI771 Monotherapie nicht sehr aussichtsreich.

Der größere Teil der Patienten zeigt bereits eine primäre Resistenz auf STI571 und ob der Effekt der C-Kit Hemmung überhaupt der Mechanismus für das Ansprechen der übrigen Patienten ist oder ob hier evt. auch die Blockade anderer Klasse II Rezeptortyrosinkinasen, wie z.B. PDGF eine Rolle spielt ist unklar. Sicher ist, dass viele Patienten mit AML C-kit exprimieren, und dass die Hemmung meist keine messbaren Effekte hat, da die Erkrankung nicht auf C-Kit angewiesen ist. Dennoch sind die Ergebnisse ermutigend, da sie zeigen, dass eine biologische Wirkung durch die Tyrosinkinasen Blockade möglich ist. Insbesondere rechtfertigt sich hieraus die Durchführung prospektiver Studien, insbesondere in Kombination mit einer cytotoxischen Therapie.

Aufgrund der bereits geschilderten Häufigkeit und auch der bekannten Bedeutung von Mutationen der RTK Flt3 erscheint grundsätzlich eine Inhibition mit einem Signaltransduktionsinhibitor, der Spezifität für Flt3 hat, in der AML aussichtsreicher. Auch für diese Substanzen ist aufgrund der Pathogenese der AML ein schneller Erfolg bereits in der Monotherapie nicht zu erwarten.

## **5.5 Kombinationstherapien**

Bei in-vitro-Untersuchungen wurden additive und synergistische Effekte beobachtet, wenn STI571 mit Interferon  $\alpha$ , Cytosinarabinosid, Daunorubicin, Vepesid, Mitoxantrone oder einem Farnesyltransferaseinhibitor L-744,832 kombiniert wurde (Fang, Kim et al. 2000; Thiesing, Ohno-Jones et al. 2000; Fruehauf, Steiger et al. 2001).

Es liegen Arbeiten vor, die zeigen, dass die Kombination von Tyrosinkinaseinhibitoren mit Zytostatika zu synergistischen antiproliferativen Effekten führt, beispielsweise in nicht kleinzelligen Lungentumorzelllinien, die HER2 überexprimieren (Zhang and Hung 1996).

Ob die Kombination von Signaltransduktionsinhibitoren mit konventionellen Therapiemodalitäten ein kuratives Potential besitzt, wird zum Beispiel bei der CML

durch die kombinierte Behandlung von STI571 und einer Chemotherapie in laufenden Studien überprüft.

Ein Problem in der Therapie der AML mit STI571 ist, neben der primären Resistenz vieler Erkrankungen, dass einige Patienten eine zu schnelle Anstiegskinetik der peripheren Blasten unter der Monotherapie zeigen und so eventuelle längerfristige Effekte nicht zum Tragen kommen. Die Kombination von STI571 mit einer zusätzlichen zytostatischen Therapie, könnte dieses eventuell verhindern helfen.

## **5.6 Schlussfolgerung**

In unserem Kollektiv von 8 Patienten mit refraktärer und rezidivierter und multipel vortherapierter AML konnten wir ein Ansprechen auf die Monotherapie mit STI571 bei 3 von 8 Patienten zeigen. Eine Patientin zeigte eine komplette Blastenfreiheit nach 7 tägiger Therapie; erst in der dritten Folgepunktion an Tag 72 waren wieder leukämische Blasten im Knochenmark nachweisbar. Bei dieser Patientin kam es bei fortbestehendem Substitutionsbedarf für Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate zu einer anhaltenden Regeneration der Granulopoese, so dass hier auch von einem klinischen Benefit ausgegangen werden kann.

Die von uns gewählte Dosis von 400 mg STI571 täglich hat sich bei der CML in der Blastenkrise einer höheren Dosierung gegenüber als signifikant unterlegen herausgestellt, so dass auch bei der AML Therapieversuche mit höheren Dosierungen sinnvoll erscheinen.

Für die Zukunft erscheint es zudem sinnvoll, die Therapie mit STI571 als zusätzliches Element in bekannte und etablierte Therapien zu integrieren. Interessant wäre dieses vor dem Hintergrund, dass durch Wegnahme eines Survival-Signales die Effizienz der Chemotherapie gesteigert werden könnte. Hierfür eignet sich z.B. die Induktionstherapie bei Erstdiagnose. Zielpunkt könnte in diesem Zusammenhang die Erhöhung der CR-Rate bzw. der Rate an blastenfreien Patienten in der Aplasiekontrolle.

## 6 Zusammenfassung

STI571 ist ein selektiver Inhibitor der Rezeptortyrosinkinasen c-abl, Bcr/Abl, Platelet-derived-growth-factor-Receptor (PDGF-R) und c-kit. Es kommt bereits bei der Bcr/Abl-positiven chronischen myeloischen Leukämie sowie bei der Bcr/Abl-positiven akuten lymphatischen Leukämie zum klinischen Einsatz, was in der Behandlung maligner hämatologischer Erkrankungen einen der größten Fortschritte der letzten Jahre darstellt. Da auch bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) die meisten Blasten die Rezeptortyrosinkinase c-kit auf ihrer Oberfläche exprimieren, erscheint die gezielte Hemmung dieser Tyrosinkinase sinnvoll.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der klinische Verlauf von Patienten mit einer nach konventioneller Chemotherapie refraktären oder rezidierten AML, die mit STI571 behandelt wurden, retrospektiv analysiert. Insgesamt acht Patienten erhielten STI571 oral in einer Dosis von 400 mg täglich. Vor der Gabe von STI571 wurde der Anteil der Blasten im Knochenmark und im peripheren Blutbild ermittelt, zudem wurden im weiteren Verlauf wöchentliche Differentialblutbild-Kontrollen durchgeführt. Bei Verdacht eines Progresses oder Erreichen peripherer Blastenfreiheit erfolgte zur Ermittlung der Ansprechrate eine weitere Knochenmarkpunktion. Bei nachgewiesenem Progress wurde die Behandlung mit STI571 abgebrochen.

Insgesamt 3 von 8 Patienten reagierten mit einer signifikanten Reduktion der Blasteninfiltration im Knochenmark; in einem Fall kam es zu einer kompletten Blastenfreiheit bei gleichzeitiger Knochenmarkregeneration mit Abfall der peripheren Blasten von maximal 70% an Tag 7 der Behandlung auf 0% und einem Anstieg der neutrophilen Granulozyten von 8% (900/ $\mu$ l) auf 85% (3500/ $\mu$ l) mit einem Maximum an Tag 48. Zwei Patienten entwickelten im Laufe der Therapie eine Neutropenie Grad 3 – 4, weswegen in dem einem Fall die Behandlung mit STI571 abgebrochen und in dem anderen Fall die verabreichte Dosis reduziert werden musste.

Obwohl der klinische Vorteil einer Monotherapie mit STI571 für die meisten der stark vortherapierten Patienten als marginal anzusehen ist, rechtfertigen diese Ergebnisse die Durchführung größerer klinischer Studien, um eine mögliche Rolle von Tyrosinkinaseinhibitoren in der Behandlung der AML zu überprüfen.

## Literatur

- Alves, F., W. Vogel, et al. (1995). "Distinct structural characteristics of discoidin I subfamily receptor tyrosine kinases and complementary expression in human cancer." Oncogene **10**(3): 609-18.
- Arber, D. A., R. Tamayo, et al. (1998). "Paraffin section detection of c-kit gene product (CD117) in human tissues: Value in the diagnosis of mast cell disorders." Hum Pathol **29**: 498-504.
- Beck, D., N. Gross, et al. (1995). "Expression of stem cell factor and its receptor by human neuroblastoma cells and tumors." Blood **86**(8): 3132-8.
- Beghini, A., R. Cairoli, et al. (1998). "In vivo differentiation of mast cells from acute myeloid leukemia blasts carrying a novel activating ligand-independent C-kit mutation." Blood Cells Mol Dis **24**(2): 262-70.
- Bennett, J. M., D. Catovsky, et al. (1985). "Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia." Ann Intern Med **103**: 626-629.
- Besmer, P., J. E. Murphy, et al. (1986). "A new acute transforming feline retrovirus and relationship of its oncogene v-kit with the protein kinase gene family." Nature **320**(6061): 415-21.
- Birg, F., O. Rosnet, et al. (1994). "The expression of FMS, KIT and FLT3 in hematopoietic malignancies." Leuk Lymphoma **13**(3-4): 223-7.
- Bokemeyer, C., M. A. Kuczyk, et al. (1996). "Expression of stem-cell factor and its receptor c-kit protein in normal testicular tissue and malignant germ-cell tumors." J Cancer Res Clin Oncol **122**: 301-306.
- Broudy, V. C., F. O. Smith, et al. (1992). "Blasts from patients with acute myelogenous leukemia express functional receptors for stem cell factor." Blood **80**: 60-67.
- Broudy, V. C., F. O. Smith, et al. (1992). "Blasts from patients with acute myelogenous leukemia express functional receptors for stem cell factor." Blood **80**(1): 60-7.
- Buchner, T., W. Hiddemann, et al. (2002). "Prolonged maintenance treatment is superior to intensive consolidation and improves long-term prognosis even in the poor prognostic subgroup of patients with acute myeloid leukemia (AML)." Proc ASCO **21**: 262a.
- Buchner, T., W. Hiddemann, et al. (1999). "Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group." Blood **93**(12): 4116-24.

- Buchner, T., W. Hiddemann, et al. (1999). "One single course of sequential high dose Ara C/Mitoxantone (S-HAM) has the same long-term effect as three years of maintenance in AML patients after TAD-HAM double induction. Randomized trial by the German AMLCG." Blood **Suppl. 1**: 383a.
- Buechner, S. A., C. Y. Li, et al. (1985). "Leukemia cutis. A histopathologic study of 42 cases." Am J Dermatopathol **7**(2): 109-19.
- Carow, C. E., M. Levenstein, et al. (1996). "Expression of the hematopoietic growth factor receptor FLT3 (STK-1/Flk2) in human leukemias." Blood **87**(3): 1089-96.
- Carroll, M., S. Ohno-Jones, et al. (1997). "CGP 57148, a tyrosine kinase inhibitor, inhibits the growth of cells expressing BCR-ABL, TEL-ABL, and TEL-PDGFR fusion proteins." Blood **90**(12): 4947-52.
- Cheson, B. D., P. A. Cassileth, et al. (1990). "Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia." J Clin Oncol **8**(5): 813-9.
- Chui, X., H. Egami, et al. (1996). "Immunohistochemical expression of the c-kit proto-oncogene product in human malignant and non-malignant breast tissues." Br J Cancer **73**: 1233-1236.
- Cole, S. R., G. W. Aylett, et al. (1996). "Increased expression of c-Kit or its ligand Steel Factor is not a common feature of adult acute myeloid leukaemia." Leukemia **10**(2): 288-96.
- Cornelissen, J. J., M. Carston, et al. (2001). "Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome." Blood **97**: 1572-1577.
- DaSilva, N., Z. B. Hu, et al. (1994). "Expression of the FLT3 gene in human leukemia-lymphoma cell lines." Leukemia **8**(5): 885-8.
- DiPaola, R. S., W. I. Kuczynski, et al. (1997). "Evidence for a functional kit receptor in melanoma, breast, and lung carcinoma cells." Cancer Gene Ther **4**(3): 176-82.
- Dolci, S., D. E. Williams, et al. (1991). "Requirement for mast cell growth factor for primordial germ cell survival in culture." Nature **352**(6338): 809-11.
- Druker, B. J. (2002). "Druker BJ for the IRIS (International Trial of IFN vs. STI571) Study Group. STI571 (Gleevec/Glivec, imatinib) versus interferon (IFN) + cytarabine as initial therapy for patients with CML: results of a randomized study." Proc Am Soc Clin Oncol **21**: 1a.



- Druker, B. J. and N. B. Lydon (2000). "Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia." J Clin Invest **105**(1): 3-7.
- Druker, B. J., C. L. Sawyers, et al. (2001). "Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome." N Engl J Med **344**(14): 1038-42.
- Elmore, L. W., K. Domson, et al. (2001). "Expression of c-kit (CD117) in benign and malignant human endometrial epithelium." Arch Pathol Lab Med **125**: 146-151.
- Fang, G., C. N. Kim, et al. (2000). "CGP57148B (STI-571) induces differentiation and apoptosis and sensitizes Bcr-Abl-positive human leukemia cells to apoptosis due to antileukemic drugs." Blood **96**(6): 2246-53.
- Fischer, T. and e. al. (2002). Blood(Suppl.).
- Fruehauf, S., S. Steiger, et al. (2001). "Pulmonary artery hypertension during interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia." Ann Hematol **80**(5): 308-10.
- Funke, I., M. Wiesneth, et al. (2000). "Palliative cytoreduction in refractory acute leukemia: a retrospective study of 57 adult patients." Ann Hematol **79**: 132-137.
- Gilliland, D. G. and J. D. Griffin (2002). "The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia." Blood **100**(5): 1532-42.
- Goldman, J. M. and J. V. Melo (2001). "Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia." N Engl J Med **344**(14): 1084-6.
- Gorre, M. E., M. Mohammed, et al. (2001). "Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification." Science **293**(5531): 876-80.
- Hibi, K., T. Takahashi, et al. (1991). "Coexpression of the stem cell factor and the c-kit genes in small-cell lung cancer." Oncogene **6**(12): 2291-6.
- Hines, S. J., C. P. Organ, et al. (1995). "Coexpression of the c-kit and stem cell factor genes in breast carcinomas." Cell Growth Differ **6**: 769-779.
- Hirota, S., K. Isozaki, et al. (1998). "Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors." Science **279**(5350): 577-80.
- Holst, V. A., C. E. Marshall, et al. (1999). "KIT protein expression and analysis of c-kit gene mutation in adenoid cystic carcinoma." Mod Pathol **12**: 956-960.
- Hongyo, T., T. Li, et al. (2000). "Specific c-kit mutations in sinonasal natural killer/T-cell lymphoma in China and Japan." Cancer Res **60**: 2345-2347.

- Hu, Q., M. Trevisan, et al. (1995). "c-KIT expression enhances the leukemogenic potential of 32D cells." *J Clin Invest* **95**(6): 2530-8.
- Huizinga, J. D., L. Thuneberg, et al. (1995). "W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity." *Nature* **373**(6512): 347-9.
- Ishikawa, K., T. Komuro, et al. (1997). "Ultrastructural identification of the c-kit-expressing interstitial cells in the rat stomach: a comparison of control and Ws/Ws mutant rats." *Cell Tissue Res* **289**(1): 137-43.
- Izquierdo, M. A., P. AVan der Valk, et al. (1995). "Differential expression of the c-kit proto-oncogene in germ cell tumours." *J Pathol* **177**: 253-258.
- Jeng, Y. M., C. Y. Lin, et al. (2000). "Expression of c-kit protein is associated with certain subtypes of salivary gland carcinoma." *Cancer Lett* **154**: 107-111.
- Joensuu, H. and S. Dimitrijevic (2001). "Tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) as an anticancer agent for solid tumours." *Ann Med* **33**(7): 451-5.
- Kantarjian, H., C. Sawyers, et al. (2000). "Phase II study of STI 571, a tyrosine kinase inhibitor, in patients with resistant or refractory Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+CML)." *Blood* **96**(470a): 2022.
- Kantarjian, H., C. Sawyers, et al. (2002). "Imatinib mesylate (Gleevec) induces hematologic and cytogenetic responses in the majority of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase." *N Engl J Med* **346**: 645-652.
- Kantarjian, H., C. Sawyers, et al. (2002). "Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia." *N Engl J Med* **346**(9): 645-52.
- Keating, M. J., H. Kantarjian, et al. (1989). "Response to salvage therapy and survival after relapse in acute myelogenous leukemia." *J Clin Oncol* **7**(8): 1071-1080.
- Kilic, T., J. A. Alberta, et al. (2000). "Intracranial inhibition of platelet-derived growth factor-mediated glioblastoma cell growth by an orally active kinase inhibitor of the 2- phenylaminopyrimidine class." *Cancer Res* **60**(18): 5143-50.
- Kitayama, H., Y. Kanakura, et al. (1995). "Constitutively activating mutations of c-kit receptor tyrosine kinase confer factor-independent growth and tumorigenicity of factor-dependent hematopoietic cell lines." *Blood* **85**(3): 790-8.
- Kitayama, H., T. Tsujimura, et al. (1996). "Neoplastic transformation of normal hematopoietic cells by constitutively activating mutations of c-kit receptor tyrosine kinase." *Blood* **88**(3): 995-1004.

- Kraggerud, S. M., A. Berner, et al. (1999). "Spermatocytic seminoma as compared to classical seminoma: An immunohistochemical and DNA flow cytometric study." APMIS **107**: 297-302.
- Krystal, G. W., P. Carlson, et al. (1997). "Induction of apoptosis and inhibition of small cell lung cancer growth by the quinoxaline tyrophostins." Cancer Res **57**(11): 2203-8.
- Krystal, G. W., S. J. Hines, et al. (1996). "Autocrine growth of small cell lung cancer mediated by coexpression of c-kit and stem cell factor." Cancer Res **56**(2): 370-6.
- Longley, B. J. J., D. D. Metcalfe, et al. (1999). "Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis." Proc Natl Acad Sci U S A **96**: 1609-1614.
- Lowry, P. A., K. M. Zsebo, et al. (1991). "Effects of rrSCF on multiple cytokine responsive HPP-CFC generated from SCA+Lin- murine hematopoietic progenitors." Exp Hematol **19**(9): 994-6.
- Lux, M. L., B. P. Rubin, et al. (2000). "KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors." Am J Pathol **156**: 791-795.
- Mesters, R. M., T. Padro, et al. (2001). "Stable remission after administration of the receptor tyrosine kinase inhibitor SU5416 in a patient with refractory acute myeloid leukemia." Blood **98**(1): 241-3.
- Miettinen, M. and J. Lasota (2001). "Gastrointestinal stromal tumors: Definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis." Virchows Arch **438**: 1-12.
- Miettinen, M., M. Sarlomo-Rikala, et al. (2000). "KIT-expression in angiosarcomas and fetal endothelial cells: Lack of mutations of exon 11 and exon 17 of C-kit." Mod Pathol **15**: 536-541.
- Migliaccio, G., A. R. Migliaccio, et al. (1991). "Stem cell factor induces proliferation and differentiation of highly enriched murine hematopoietic cells." Proc Natl Acad Sci U S A **88**(16): 7420-4.
- Mohr, M. (2002). "Treatment of relapsed acute myeloid leukemia with imatinib." Onkologie **25 (Sonderheft 4)**(XII): 19.
- Montone, K. T., P. van Belle, et al. (1997). "Proto-oncogene c-kit expression in malignant melanoma: protein loss with tumor progression." Mod Pathol **10**: 939-944.

- Natkunam, Y. and R. V. Rouse (2000). "Utility of paraffin section immunohistochemistry for C-KIT (CD117) in the differential of systemic mast cell disease involving the bone marrow." Am J Pathol **24**: 81-91.
- Ning, Z.-Q., J. Li, et al. (1999). "Activating mutations of c-kit at Asp816 are associated with constitutive activation of stat signal transduction pathways in acute myeloid leukemia." Blood **94**(264a).
- Nishida, T. and S. Hirota (2000). "Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract." Histol Histopathol **15**(4): 1293-301.
- Nocka, K., S. Majumder, et al. (1989). "Expression of c-kit gene products in known cellular targets of W mutations in normal and W mutant mice--evidence for an impaired c-kit kinase in mutant mice." Genes Dev **3**(6): 816-26.
- Ohashi, A., Y. Funasaka, et al. (1996). "C-kit receptor expression in cutaneous malignant melanoma and benign melanotic naevi." Melanoma Res **6**: 25-30.
- Ottmann, O., C. Sawyers, et al. (2000). "A phase II study to determine the safety and antileukemic effects of STI571 in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute leukemias." Blood **96**(828a): 3580.
- Pinto, A., A. Gloghini, et al. (1994). "Expression of the c-kit receptor in human lymphomas is restricted to Hodgkin's disease and CD30+ anaplastic large cell lymphomas." Blood **83**: 785-792.
- Rajpert-De, M. E. and N. E. Skakkebaek (1994). "Expression of the c-kit protein product in carcinoma-in-situ and invasive testicular germ cell tumours." Int J Androl **17**: 85-92.
- Reckmann, A., T. Fischer, et al. (2001). "Effect of food on Glivec (STI571) pharmacokinetics and bioavailability." J Clin Oncol **20 (Part I)**(307a): 1223.
- Russell, E. S. (1979). "Hereditary anemias of the mouse: a review for geneticists." Adv Genet **20**: 357-459.
- Sawyers, C., A. Hochhaus, et al. (2000). "A phase II study to determine the safety and antileukemic effects of STI571 in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis." Blood **96**(503a): 2165.
- Sawyers, C. L., A. Hochhaus, et al. (2002). "Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study." Blood **99**(10): 3530-9.
- Schlessinger, J. and A. Ullrich (1992). "Growth factor signaling by receptor tyrosine kinases." Neuron **9**(3): 383-91.

- Schnittger, S., B. Wormann, et al. (1998). "Partial tandem duplications of the MLL gene are detectable in peripheral blood and bone marrow of nearly all healthy donors." Blood **92**(5): 1728-34.
- Schoch, C., T. Haferlach, et al. (2001). "Patients with de novo acute myeloid leukaemia and complex karyotype aberrations show a poor prognosis despite intensive treatment: a study of 90 patients." Br J Haematol **112**(1): 118-26.
- Simak, R., P. Capodieci, et al. (2000). "Expression of c-kit in benign and malignant prostatic tissues." Histol Histopathol **15**: 365-374.
- Small, D., M. Levenstein, et al. (1994). "STK-1, the human homolog of Flk-2/Flt-3, is selectively expressed in CD34+ human bone marrow cells and is involved in the proliferation of early progenitor/stem cells." Proc Natl Acad Sci U S A **91**(2): 459-63.
- Song, W. J., M. G. Sullivan, et al. (1999). "Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia." Nat Genet **23**(2): 166-75.
- Stacchini, A., L. Fubini, et al. (1996). "Expression of type III receptor tyrosine kinases FLT3 and KIT and responses to their ligands by acute myeloid leukemia blasts." Leukemia **10**(10): 1584-91.
- Tajima, F., T. Kawatani, et al. (1998). "Serum soluble c-kit receptor and expression of c-kit protein and mRNA in acute myeloid leukemia." Eur J Haematol **60**(5): 289-96.
- Talpaz, M., R. T. Silver, et al. (2000). "A phase II study of STI571 in adult patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in accelerated phase." Blood **96**(469a): 2021.
- Talpaz, M., R. T. Silver, et al. (2002). "Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study." Blood **99**(6): 1928-37.
- Tenen, D. G. (2003). "Disruption of differentiation in human cancer: AML shows the way." Nat Rev Cancer **3**(2): 89-101.
- Thiesing, J. T., S. Ohno-Jones, et al. (2000). "Efficacy of STI571, an abl tyrosine kinase inhibitor, in conjunction with other antileukemic agents against bcr-abl-positive cells." Blood **96**(9): 3195-9.
- Tian, Q., H. F. Frierson, Jr., et al. (1999). "Activating c-kit gene mutations in human germ cell tumors." Am J Pathol **154**(6): 1643-7.

- Timeus, F., N. Crescenzo, et al. (1997). "Stem cell factor suppresses apoptosis in neuroblastoma cell lines." Exp Hematol **25**(12): 1253-60.
- Tomeczkowski, J., D. Frick, et al. (1998). "Expression and regulation of c-kit receptor and response to stem cell factor in childhood malignant T-lymphoblastic cells." Leukemia **12**: 1221-1229.
- Tonary, A. M., E. A. Macdonald, et al. (2000). "Lack of expression of c-KIT in ovarian cancers is associated with poor prognosis." Int J Cancer **89**: 242-250.
- Tsai, M., T. Takeishi, et al. (1991). "Induction of mast cell proliferation, maturation, and heparin synthesis by the rat c-kit ligand, stem cell factor." Proc Natl Acad Sci U S A **88**(14): 6382-6.
- Turner, A. M., K. M. Zsebo, et al. (1992). "Nonhematopoietic tumor cell lines express stem cell factor and display c-kit receptors." Blood **80**(2): 374-81.
- van Oosterom, A. T., I. Judson, et al. (2001). "Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study." Lancet **358**(9291): 1421-3.
- Wang, W. L., M. E. Healy, et al. (2000). "Growth inhibition and modulation of kinase pathways of small cell lung cancer cell lines by the novel tyrosine kinase inhibitor STI 571." Oncogene **19**(31): 3521-8.
- Ward, S. M., A. J. Burns, et al. (1995). "Impaired development of interstitial cells and intestinal electrical rhythmicity in steel mutants." Am J Physiol **269**: C1577-C1585.
- Worobec, A. S., T. Semere, et al. (1998). "Clinical correlates of the presence of the Asp816Val c-kit mutation in the peripheral blood mononuclear cells of patients with mastocytosis." Cancer **83**(10): 2120-9.
- Yarden, Y., W. J. Kuang, et al. (1987). "Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand." Embo J **6**(11): 3341-51.
- Zhang, L. and M. C. Hung (1996). "Sensitization of HER-2/neu-overexpressing non-small cell lung cancer cells to chemotherapeutic drugs by tyrosine kinase inhibitor emodin." Oncogene **12**(3): 571-6.