

## **Imatinib als Paradigma für zielgerichtete Therapien**

**Brian J. Druker**

### **Zusammenfassung**

Das zunehmende Wissen über Signalübertragungswege, die das Zellwachstum, den Ablauf des Zellzyklus und den programmierten Zelltod regulieren, hat zu einer dramatischen Verbesserung unseres Verständnisses der molekularen Ereignisse geführt, die an der Entstehung von Krebs beteiligt sind. Dieses Wissen ermöglichte die Identifizierung zahlreicher Zielstrukturen für Präparate zur Krebsbekämpfung. Die Entwicklung von Imatinib (Gleevec, Glivec, früher STI571) hat gezeigt, dass eine Kenntnis der genetischen Defekte, die das Krebswachstum fördern, zur Herstellung wirksamer Präparate genutzt werden kann. Der Optimismus in Zusammenhang mit einer gezielten Behandlung von Krebs erinnert stark an die hoffnungsvolle Stimmung, die vor etwa einem Jahrhundert in Bezug auf eine erfolgreiche Behandlung von Infektionskrankheiten aufkam. Damals beruhte der Optimismus auf der Erregertheorie für Infektionskrankheiten, die Ende des 19. Jahrhunderts von Dr. Robert Koch aufgestellt wurde. Seine Identifizierung von infektiösen Erregern und der Nachweis, dass diese spezifische Erkrankungen verursachten, führten schließlich zur Entwicklung von Methoden zur effektiven Behandlung dieser ehemals tödlichen Krankheiten. Ein Jahrhundert später hat die Gentheorie der Krebserkrankungen gezeigt, dass Krebs auf Mutationen in spezifischen Genen zurückzuführen ist, die zu unkontrolliertem Zellwachstum führen. In dieser Arbeit werden die Weiterentwicklung dieses Wissens und seine Anwendung auf Krebserkrankungen beim Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Imatinib und chronischer myeloider Leukämie (CML) behandelt.

### **BCR-ABL als Zielstruktur bei CML**

Im Zentrum der translationalen Forschung steht die Beschreibung einer klinischen Entität, gefolgt von einer Erschließung ihrer molekularen Pathogenese und anschließender Entwicklung einer spezifischen Therapie auf der Grundlage dieser molekularen Pathogenese. In Zusammenhang mit chronischer myeloider Leukämie (CML) und Imatinib dauerte dieser Prozess über 160 Jahre. Er begann 1845 mit der ersten Beschreibung von CML durch zwei Pathologen, Dr. Robert Virchow und Dr. John Hughes Bennett.<sup>1,2</sup> Inzwischen ist bekannt, dass CML 15 bis 20% aller Fälle von Leukämie ausmacht. CML hat drei erkennbare Phasen. Bei den meisten Patienten wird

die Krankheit in der chronischen Phase diagnostiziert, die durch eine massive Zunahme von weißen Blutkörperchen mit normaler Reife gekennzeichnet ist. Mit der Zeit schreitet die Erkrankung fort und durchläuft eine beschleunigte Phase bis zum Blastenschub, wenn der maligne Klon zunehmend die Fähigkeit zur terminalen Differenzierung verliert.

Das Verständnis der molekularen Pathogenese von CML entwickelte sich ab 1960 mit der Identifizierung eines anomalen Chromosoms im Blut und im Knochenmark von Patienten mit CML. In einem bahnbrechenden Artikel erklärten Peter Nowell und David Hungerford: „Die Ergebnisse weisen auf einen Kausalzusammenhang zwischen der beobachteten Chromosomenabnormalität und chronischer Granulozytenleukämie hin.“<sup>3</sup> 1973 stellte Dr. Janet Rowley fest, dass das verkürzte Chromosom 22, das so genannte Philadelphia-Chromosom, das Produkt einer reziproken Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22, t(9:22)(q34;q11), ist.<sup>4</sup> Inzwischen ist bekannt, dass diese Translokation zu einer Fusion der normalerweise auf Chromosom 9 angesiedelten *c-ABL*-Tyrosinkinase mit dem *BCR*-Gen (*BCR*= breakpoint cluster region oder Bruchpunkt-Clusterregion) führt (Abbildung 1). Das Gen wird transkribiert und in ein *BCR-ABL*-Chimärenprotein überführt, das in Tiermodellen Leukämie verursacht.<sup>5</sup>

## Entwicklung von Imatinib

1993 begannen wir damit, verschiedene Tyrosinkinasehemmer zu testen, die von der Gruppe von Nicholas Lydon und Alex Matter bei Novartis Pharmaceuticals synthetisiert worden waren. Aus unseren Untersuchungen ging als bestes Präparat STI571 (Gleevec, Glivec, Imatinib) hervor, das in der Lage war, CML-Zellen spezifisch abzutöten. Unsere präklinischen Daten zeigten, dass Imatinib *ABL*, Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (*PDGFR* - platelet-derived growth factor receptor) und *KIT*-Tyrosinkinasen wirksam und selektiv hemmte.<sup>6</sup> Imatinib tötete *in vitro* und *in vivo* *BCR-ABL*-exprimierende Zellen selektiv ab, und das Arzneimittel wies in einer oralen Formulierung eine hohe Bioverfügbarkeit auf.

In den ersten klinischen Phase-I-Studien mit Imatinib bei CML wurde ab einer Dosis von 300 mg und höher ein signifikanter therapeutischer Nutzen bei relativ geringen Nebenwirkungen beobachtet.<sup>7,8</sup> Bei 53 von 54 Patienten (98%) in der chronischen Phase der Erkrankung, bei denen eine Behandlung mit *IFN-α* keinen Erfolg hatte, wurde mit einer Dosis von 300 mg und höher ein vollständiges hämatologisches Ansprechen erreicht, und nach einer Nachuntersuchungszeit von einem Jahr kam es nur bei einem dieser Patienten zu einem Rezidiv.<sup>8</sup>

Diese bemerkenswerten Phase-I-Daten führten dazu, dass rasch mit klinischen Phase-II-Studien begonnen wurde. Bei Patienten in der chronischen Phase, bei denen

eine Behandlung mit IFN- $\alpha$  erfolglos war, kam es in 95% der Fälle zu einem vollständigen hämatologischen Ansprechen und in 60% der Fälle zu einem starken zytogenetischen Ansprechen, definiert als Verringerung des Anteils der Philadelphia-Chromosom-positiven Zellen in Metaphase auf weniger als 35%.<sup>9</sup> Während einer mittleren Nachuntersuchungszeit von vier Jahren kam es nur bei 26% dieser Patienten zu einem Rezidiv. Bei Patienten in der beschleunigten Phase und mit Blastenschub waren die Ansprechraten auch relativ hoch, jedoch wurden viel häufiger Rezidive beobachtet, die bei den meisten Patienten mit Blastenschub im ersten Behandlungsjahr eintraten (Abbildung 2).<sup>10,11</sup>

Als nächstes wurde eine klinische Phase-II-Studie mit neu diagnostizierten Patienten in der chronischen Phase durchgeführt, bei der Imatinib mit der Standardtherapie IFN- $\alpha$  plus Cytarabin (Ara-C) verglichen wurde. 553 Patienten wurden in jeden der beiden Behandlungsarme, Imatinib 400 mg pro Tag oder IFN- $\alpha$  plus Ara-C, randomisiert. Während einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 19 Monaten waren die Ergebnisse bei den Patienten in der Imatinib-Gruppe signifikant besser als bei den Patienten in der mit IFN- $\alpha$  plus Ara-C behandelten Gruppe, und zwar in Bezug auf alle der folgenden gemessenen Parameter: vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR – 97% vs. 56%,  $p < 0,001$ ), starkes und vollständiges zytogenetisches Ansprechen (85% bzw. 74% vs. 22% bzw. 8%,  $p < 0,001$ ), Absetzen der zugewiesenen Therapie aufgrund von Unverträglichkeit (3% vs. 31%) und Progredienz der Erkrankung zur beschleunigten Phase oder zu einem Blastenschub (3% vs. 8%,  $p < 0,001$ ) (Tabelle 1, Abbildung 2).<sup>12</sup> Die Patienten sprechen rasch auf Imatinib an, und bei den meisten Patienten kommt es innerhalb der ersten vier bis sechs Wochen der Behandlung zu einem kompletten hämatologischen Ansprechen. Darüber hinaus erreichen über 50% der Patienten innerhalb von drei Monaten ein vollständiges zytogenetisches Ansprechen. Während der Nachuntersuchungszeit von 42 Monaten sprachen nur 16% der Patienten nicht länger auf Imatinib an. Damit haben Patienten in der chronischen Phase bisher dauerhaft auf Imatinib angesprochen. Die dringlichere Frage bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium lautet jedoch: Warum kommt es zu einem Rezidiv?

## **Rezidivmechanismen**

Einer der nützlichsten Ansätze zur Kategorisierung von Rezidivmechanismen besteht in der Einteilung von Patienten in zwei Kategorien: Patienten mit persistierender Hemmung von BCR-ABL-Kinase und Patienten mit einer Reaktivierung der BCR-ABL-Kinase beim Rezidiv (Abbildung 3). Zur Untersuchung der Aktivität von BCR-ABL-Kinase wurde ein Assay entwickelt, der CRKL - das wichtigste tyrosinphosphorylierte

Protein in Patientenproben - untersucht.<sup>8,13</sup> Mit Hilfe dieses Assays wurde festgestellt, dass es bei den meisten Patienten, die auf Imatinib ansprechen und später ein Rezidiv erleben, zu einer Reaktivierung der BCR-ABL-Tyrosinkinase kommt.<sup>14</sup> Zwischen 50 und 90% der Rezidiv-Patienten weisen BCR-ABL-Punktmutationen an über 25 über die gesamte ABL-Kinase-Domäne verstreuten Aminosäuren auf (Abbildung 4).<sup>15</sup> Bei anderen Patienten wird eine Amplifizierung von *BCR-ABL* auf der Genom- oder Transkriptionsebene beobachtet.<sup>16</sup>

Bei Patienten mit einem Rezidiv als Folge einer Reaktivierung der BCR-ABL-Kinase bleibt die BCR-ABL-Kinase weiterhin eine gute Zielstruktur. Es wurden bereits alternative ABL-Kinasehemmer synthetisiert, und zwei befinden sich inzwischen in klinischen Studien. Eine dieser Verbindungen, AMN107, wurde aufgrund der Kenntnis der Kristallstruktur der mit Imatinib komplexierten ABL-Kinase synthetisiert. Diese Informationen wurden zur Synthetisierung eines ABL-Hemmers verwendet, der etwa die dreißigfache Wirksamkeit von Imatinib aufweist.<sup>17,18</sup> Ein Alternativansatz bestand in der Profilierung von bestehenden Präparaten mit Wirkung gegen ABL-Kinase. Dies führte zu der Erkenntnis, dass viele SRC-Hemmer ebenfalls ABL-Kinase hemmen.<sup>19,20</sup> Einer dieser dualen SRC/ABL-Hemmer, Dasatanib (BMS-354825), weist eine etwa 100 Mal stärkere Wirksamkeit gegen ABL auf als Imatinib.<sup>17,21</sup> Sowohl AMN107 als auch Dasatanib hemmen die häufigsten Imatinib-resistenten Mutationen der BCR-ABL-Kinase-Domäne mit Ausnahme von T315I.<sup>17,18,21</sup> Beide Verbindungen zeigten in Phase-I-Studien mit Imatinib-resistenten Patienten eine signifikante Wirkung und befinden sich bereits in Phase-II-Studien.

## **Imatinib und gastrointestinale Stromatumoren**

Außer seiner Wirkung bei CML ist Imatinib auch ein wirksames Präparat zur Behandlung von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST). GIST sind Mesenchymneoplasmen, die in jedem Organ des Magen-Darm-Trakts sowie im Mesenterium oder im Omentum entstehen können. Die jährliche Inzidenzrate beträgt in den USA ca. 5.000 Fälle. Obgleich GIST morphologische Ähnlichkeiten mit Leiomyosarkomen und Neurilemmomen aufweisen, stellen sie eine separate Entität dar.<sup>22</sup> Die meisten GIST exprimieren KIT, und in 90% der Fälle hängt die KIT-Aktivierung mit somatischen Mutationen zusammen, die in der Regel die Exone 9 oder 11 betreffen.<sup>23,24</sup> Veröffentlichte Daten weisen darauf hin, dass die Ansprechrate von GIST auf Chemotherapie mit Einzelpräparaten oder auf Kombinationschemotherapie unter 5% liegt.

Angesichts der Sensitivität von KIT gegenüber Imatinib wurden GIST als weiterer nahe liegender Tumor für klinische Studien mit dieser Substanz betrachtet. In diesen klinischen Studien betrug die objektive Ansprechrate auf Imatinib als Einzelpräparat bei Patienten mit fortgeschrittenem GIST 53 bis 65%, und bei weiteren 19 bis 36% der Patienten kam es zu einer Stabilisierung der Erkrankung.<sup>25,26</sup> Diese klinischen Studien bildeten die Grundlage für eine weitere Erforschung des Nutzens von Imatinib bei GIST, auch als Adjuvans und Neoadjuvans, weil die Rezidivrate bei GIST nach chirurgischer Behandlung recht hoch ist. Interessanterweise wurde bei GIST-Patienten eine Korrelation zwischen dem KIT-Mutationsgrad und dem Ansprechen auf die Behandlung beobachtet. Die meisten Patienten wiesen aktivierende KIT-Mutationen auf Exon 11 auf, und bei diesen Patienten betrug die partielle Ansprechrate fast 80%. Patienten, deren Tumoren Wildtyp-KIT ohne Mutation exprimierten, betrug die Ansprechrate dagegen nur 18%.<sup>27</sup>

### **Wirkung von Imatinib bei anderen Erkrankungen**

Imatinib wurde bei einer großen Anzahl von anderen malignen Tumoren beim Menschen, zum Teil auf der Grundlage einer nachgewiesenen Expression von KIT oder PDGFR, untersucht, und zwar bei Prostatakrebs, Brustkrebs, (kleinzelligem) Lungenkrebs, adenoid zystischem Karzinom, Melanom und verschiedenen nicht-GIST-Sarkomen. Diese Krebsarten, die keine *KIT*- oder *PDGFR*-Mutationen beinhalten, reagierten nicht auf Imatinib als Einzeltherapie.

Dagegen wirkt Imatinib bei Neoplasmen, die durch eine onkogene Aktivierung von PDGFR verursacht werden, z.B. bei Patienten mit chronischer myelomonozytischen Leukämie, die durch eine Verschmelzung der *EVT6 (TEL)*- und *PDGFRB*-Gene verursacht wird.<sup>28,29</sup> Auch Patienten mit Dermatofibrosarcoma protuberans, einem geringgradigen Sarkom der Dermis, sprechen auf Imatinib an, weil dieser Tumor durch eine (17;22)-Translokation gekennzeichnet ist, die zu einer Überproduktion des Liganden der COL1A1-PDGF-BB-Fusion und damit zur einer Hyperaktivierung von PDGFRB führt.<sup>30-32</sup> Ein weiteres Beispiel für eine Imatinib-sensitive Erkrankung ist das hypereosinophile Syndrom. In diesem Fall ist die aktivierte Zielstruktur ein Genprodukt aus der Fusion von *PDGFRA (FIP1L1-PDGFRA)*.<sup>33</sup> Interessanterweise sprechen Patienten mit dieser Erkrankung bereits auf eine Imatinib-Dosis von 100 mg, also ein Viertel der wirksamen Dosis bei CML und GIST, an. Dies ist ein weiteres Beispiel für den entscheidenden Zusammenhang zwischen Kinasemutationstyp und Arzneimittelsensitivität.

Außer GIST gehen noch weitere humane Krebsarten mit *KIT*-Mutationen einher, z.B. Mastozytose, Seminom und akute myeloide Leukämie (AML). Es ist zu bemerken, dass die häufigsten bei diesen Erkrankungen nachgewiesenen *KIT*-Mutationen biochemisch gegen Imatinib resistent sind.<sup>34</sup> Deshalb ist es erforderlich, andere Tyrosinkinasehemmer zu entwickeln, die gegen diese besonderen Mutationen wirken. *KIT*-Mutationen liegen zwar in den meisten Fällen von Mastozytose vor, jedoch werden sie nur bei 35% der Patienten mit Seminom und bei weniger als 5% der erwachsenen Patienten mit AML beobachtet.<sup>35</sup> Daher sollte die Bestimmung des *KIT*-Mutationsstatus zur Bedingung für die Aufnahme in klinische Studien mit *KIT*-Hemmern für diese Erkrankungen gemacht werden.

### **Lehren aus klinischen Studien mit Imatinib**

Die wichtigste Lektion aus klinischen Studien mit Imatinib ist vielleicht, dass der entscheidende Faktor für den Erfolg einer klinischen Studie die Definition einer geeigneten Zielstruktur ist. Aufgrund der Tatsache, dass BCR-ABL die molekulare Abnormität ist, die CML verursacht, und vielleicht das einzige onkogene Ereignis im Frühstadium der Erkrankung ist, war BCR-ABL eine ideale Zielstruktur. Da ein ABL-Hemmer untersucht wurde, beschränkte sich die Patientenauswahl für die Studie auf Personen mit aktiviertem ABL als Ursache der Krebserkrankung. Diese Patienten konnten aufgrund des vorhandenen Philadelphia-Chromosoms leicht identifiziert werden. Darüber hinaus war – wie bei den meisten Tumoren – die Ansprechrate umso höher, je früher mit der Behandlung begonnen wurde. Aus der Untersuchung des Ansprechens von CML-Patienten in der chronischen, beschleunigten oder Blastenschub-Phase geht eindeutig hervor, dass bei Patienten in der chronischen Phase die Ansprechraten signifikant höher und dauerhafter waren (Abbildung 2).

Zur Übertragung des erfolgreichen Einsatzes von Imatinib auf andere maligne Erkrankungen ist es also entscheidend, die geeigneten therapeutischen Zielstrukturen zu identifizieren. Im Idealfall wären dies frühe molekularpathogenetische Ereignisse. Zur Maximierung des klinischen Nutzens muss die Behandlung in einem frühen Stadium der Erkrankung einsetzen, und deshalb müssen extrem zuverlässige Techniken für einen frühzeitigen Nachweis entwickelt werden. Letztlich muss aufgrund der spezifischen Kenntnis der kritischen Läsionen im Tumor eines Patienten der richtige Patient das richtige Arzneimittel erhalten.

Im Rahmen der Bemühungen um eine Verbesserung des Therapieergebnisses für Krebspatienten im 21. Jahrhundert ist ein breit gefächelter Ansatz zur Findung von Krebspräparaten erforderlich. Im Zusammenhang mit der Erforschung der

Infektionskrankheiten gab es drei aus Robert Kochs Arbeiten abgeleitete Strategien, mit deren Hilfe Infektionskrankheiten behandelt, verhindert und in einigen Fällen eliminiert werden konnten. Im 20. Jahrhundert bestanden diese in der Chlorierung des Wassers, der Pasteurisierung von Milch und in der Kühlung von Nahrungsmitteln. Diese öffentlichen Gesundheitsmaßnahmen machten unsere Nahrung und unser Trinkwasser sicher. Die Einführung von Antibiotika in den 30er und 40er Jahren des 20. Jahrhunderts brachte dramatische Verbesserungen bei der Behandlung spezifischer Infektionen mit sich. Und schließlich führte die Einführung von wirksamen Impfstoffen gegen Krankheiten wie Polio in den 50er Jahren zu einem Rückgang und sogar zur Ausrottung einiger Infektionen. Im 21. Jahrhundert ist ein ähnlicher Ansatz in Bezug auf Krebs erforderlich. Wir werden mit Sicherheit viele weitere spezifische Präparate wie Imatinib für alle anderen Krebsarten benötigen. Außerdem ist es entscheidend, Präventivmaßnahmen, Techniken zur Frühdiagnose und immunbasierte Therapien sowie zusätzliche gegen Moleküle gerichtete Präparate zu entwickeln. Mit Hilfe dieser Ansätze müssten erhebliche Fortschritte in unserer Fähigkeit zur Behandlung von Krebs möglich sein.

## **Danksagungen**

Ich danke den Hunderten von Menschen, die an diesem Projekt teilgenommen und mich in meiner beruflichen Laufbahn unterstützt haben. Hierzu gehören alle meine derzeitigen und ehemaligen Labormitarbeiter, meine Kolleginnen und Kollegen und meine Mentoren am OHSU, das klinische Personal sowie unsere Pflegekräfte und EDV-Experten. Ich danke ebenfalls meinen Mentoren vom Dana-Farber Cancer Institute und den engagierten wissenschaftlichen und klinischen Mitarbeitern bei Novartis, die dieses Arzneimittel durch die klinischen Studien begleitet haben. Mein Dank gilt auch den zahlreichen Prüfärzten, die Patienten in unsere klinischen Studien aufgenommen haben. In dieser Zeit wurde ich von verschiedenen Sponsoren unterstützt, wie z.B. dem National Cancer Institute, der Leukemia and Lymphoma Society, dem Burroughs Wellcome Fund, der T. J. Martell Foundation, und der Doris Duke Charitable Foundation. Ich bin für diese Unterstützung sehr dankbar. Abschließend danke ich der Robert-Koch-Stiftung für diese ehrenvolle Auszeichnung sowie meinen Patienten, viele von ihnen Phase-I-Patienten, die diese unglaubliche Reise gemeinsam mit mir zurückgelegt haben.

## Literatur

1. Bennett JH: Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. *Edinb Med Surg J* 64:413-423, 1845
2. Virchow R: Weisses Blut. *Frorieps Notizen* 36:151-156, 1845
3. Nowell PC, Hungerford DA: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 132:1497, 1960
4. Rowley JD: A new consistent abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. *Nature* 243:290-293, 1973
5. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV: The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 96:3343-3356, 2000
6. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al: Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL positive cells. *Nature Med* 2:561-566, 1996
7. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al: 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* 344:1038-1042, 2001
8. Druker BJ, Talpaz M, Resta D, et al: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 344:1031-1037, 2001
9. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 346:645-652, 2002
10. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al: Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 99:3530-3539, 2002
11. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al: Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 99:1928-1937, 2002
12. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 348:994-1004, 2003
13. Oda T, Heaney C, Hagopian J, et al: CRKL is the major tyrosine phosphorylated protein in neutrophils from patients with chronic myelogenous leukemia. *J Biol Chem* 269:22925-22928, 1994



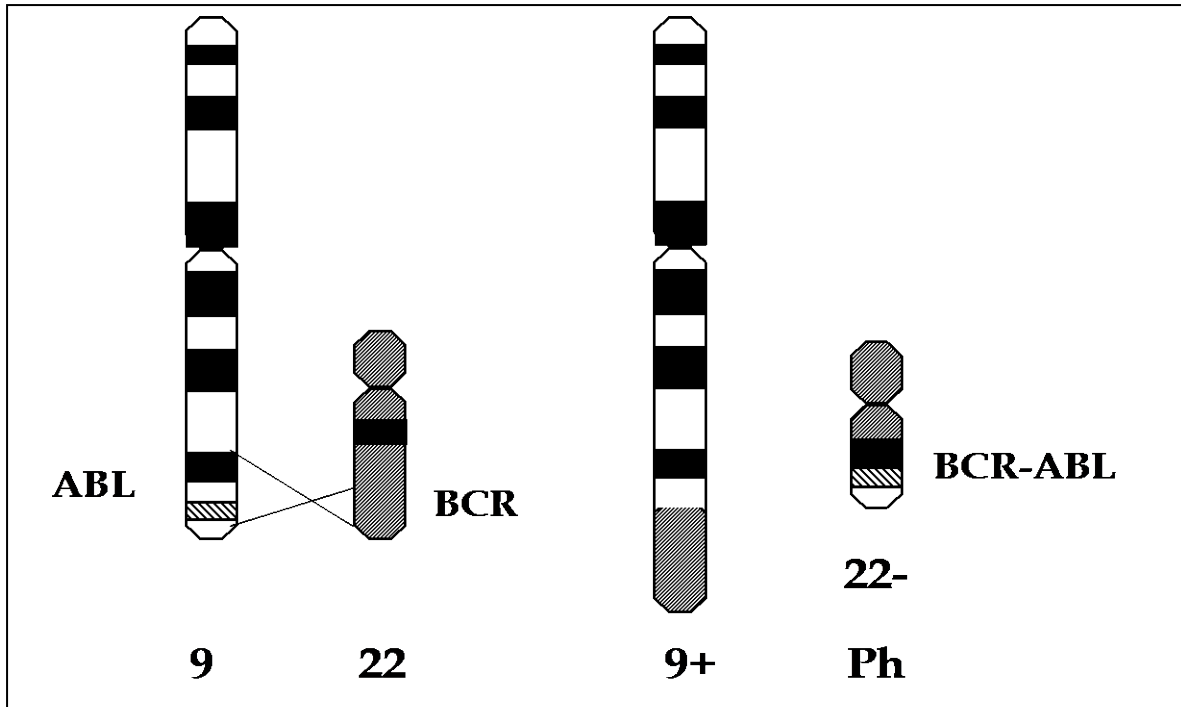
14. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, et al: Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 293:876-880, 2001
15. Shah NP, Nicoll JM, Nagar B, et al: Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2:117-125, 2002
16. Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, et al: Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia* 16:2190-2196, 2002
17. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al: In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 65:4500-5, 2005
18. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al: Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 7:129-41, 2005
19. Dorsey JF, Jove R, Kraker AJ, et al: The pyrido[2,3-d]pyrimidine derivative PD180970 inhibits p210Bcr-Abl tyrosine kinase and induces apoptosis of K562 leukemic cells. *Cancer Res* 60:3127-3131, 2000
20. La Rosee P, Corbin AS, Stoffregen EP, et al: Activity of the Bcr-Abl kinase inhibitor PD180970 against clinically relevant Bcr-Abl isoforms that cause resistance to imatinib mesylate (Gleevec, STI571). *Cancer Res* 62:7149-7153, 2002
21. Shah NP, Tran C, Lee FY, et al: Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 305:399-401, 2004
22. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 33:459-65, 2002
23. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279:577-580, 1998
24. Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al: KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Can Research* 61:8118-8121, 2001
25. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 347:472-480, 2002
26. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al: Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 358:1421-1423, 2001
27. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al: Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 21:4342-9, 2003

28. Apperley JF, Gardembas M, Melo JV, et al: Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. *N Engl J Med* 347:481-7, 2002
29. Magnusson MK, Meade KE, Nakamura R, et al: Activity of STI571 in chronic myelomonocytic leukemia with a platelet-derived growth factor beta receptor fusion oncogene. *Blood* 100:1088-91, 2002
30. Maki RG, Awan RA, Dixon RH, et al: Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma arising from dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Cancer* 100:623-626, 2002
31. Rubin BP, Schuetze SM, Eary JF, et al: Molecular Zielstrukturung of platelet-derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 20:3586-91, 2002
32. Simon MP, Pedeutour F, Sirvent N, et al: Deregulation of the platelet-derived growth factor B-chain gene via fusion with collagen gene COL1A1 in dermatofibrosarcoma protuberans and giant-cell fibroblastoma. *Nat Genet* 15:95-98, 1997
33. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al: A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic Zielstruktur of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 348:1201-14, 2003
34. Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD, et al: The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations. *Blood* 99:1741-4, 2002
35. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, et al: Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol* 20:1692-703, 2002

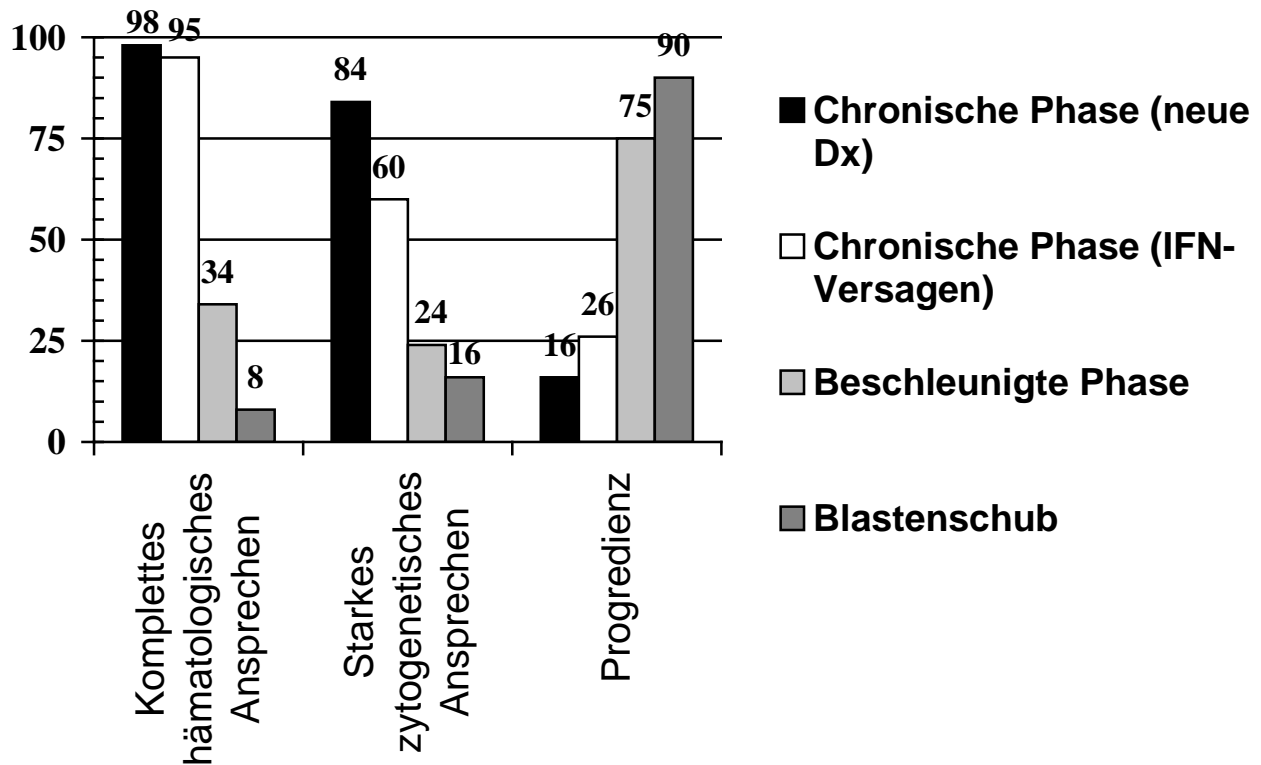
**Tabelle 1.** Phase-III-Ergebnisse mit Imatinib im Vergleich zu IFN- $\alpha$  plus Cytarabin bei neu diagnostizierten Patienten in der chronischen Phase von CML.<sup>12</sup>

	<b>Imatinib 400 mg/Tag N = 553</b>	<b>IFN-<math>\alpha</math> + Ara-C N = 553</b>
CHR	97%	69%
MCR	87%	35%
CCR	76%	14%
Unverträglichkeit	3%	31%
Progredienz	3%	8.5%

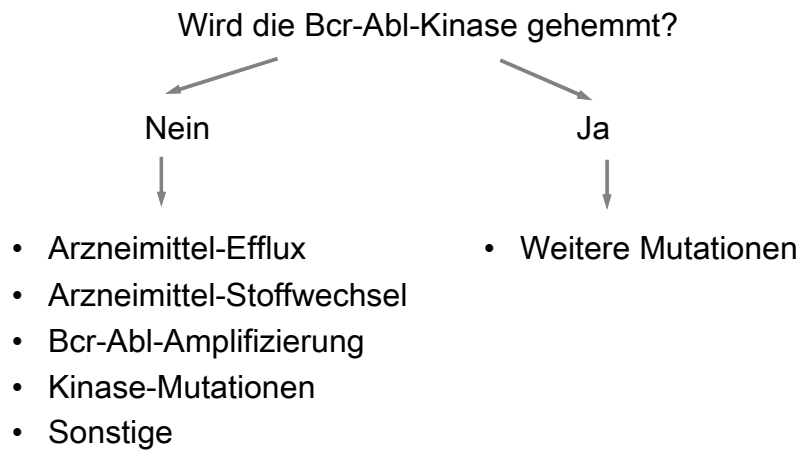
Die Ergebnisse wurden mit einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 18 Monaten ermittelt. Abkürzungen: CHR = complete hematological response (komplettes hämatologisches Ansprechen); MCR = major cytogenetic response (starkes zytogenetisches Ansprechen); CCR = complete cytogenetic response (komplettes zytogenetisches Ansprechen). Unverträglichkeit führte zu Absetzen der First-Line-Therapie, Progredienz zu beschleunigter Phase oder Blastenschub. (Alle diese Unterschiede sind statistisch hochsignifikant mit  $P < 0,001$ ).



**Abbildung 1.** Schematische Darstellung der Bildung des Ph-Chromosoms. Es sind die normalen Chromosomen 9 und 22 sowie die abgeleiteten Chromosomen 9q+ und 22q-(Ph) abgebildet. Außerdem werden die ungefähren Positionen des normalen *ABL*-Gens bei 9q34 und von *BCR* bei 22q11 und das in Folge der Translokation gebildete *BCR-ABL*-Fusionsgen gezeigt.



**Abbildung 2.** Phase-II- und Phase-III-Ergebnisse für Imatinib bei CML. Die gezeigten Ergebnisse stammen von neu diagnostizierten Patienten in der chronischen Phase mit einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 42 Monaten. Die Ergebnisse für die Phase-II-Studien bei Patienten in der chronischen Phase, die ohne Erfolg mit IFN- $\alpha$  behandelt wurden, sowie bei Patienten in der beschleunigten Phase und mit Blastenschub wurden nach einer Nachuntersuchungszeit von 48 Monaten ermittelt. Ein starkes zyto genetisches Ansprechen lag vor, wenn bei den Patienten maximal 35% P-Chromosom-positive Zellen in Metaphase festgestellt wurden.



**Abbildung 3.** Unterscheidung zwischen potenziellen Rezidivmechanismen.

