

- <sup>15</sup> Schuppan D, Jia JD, Brinkhaus B, Hahn E. Herbal products for liver diseases: a therapeutic challenge for the new millennium. *Hepatology* 1999;30:1099-104.
- <sup>16</sup> Escher M, Desmeules J, Giostra E, Mentha G. Rote Liste 1999. Aulendorf: Editio Cantor Verlag, 1999.
- <sup>17</sup> Escher M, Desmeules J, Giostra E, Mentha G. Hepatitis associated with Kava, a herbal remedy for anxiety. *BMJ* 2001;322:139.
- <sup>18</sup> Stoller R. Leberschadigungen unter Kava-Extrakten. *Schweiz Aerzteztg* 2000;81:1335-6.

- <sup>19</sup> But PP, Tomlinson B, Lee KL. Hepatitis related to the Chinese medicine Shou-wu-pian manufactured from *Polygonum multiflorum*. *Vet Hum Toxicol* 1996;38:280-2.
- <sup>20</sup> Park GJ, Mann SP, Ngu MC. Acute hepatitis induced by Shou-Wu-Pian, a herbal product derived from *Polygonum multiflorum*. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:115-7.

Aanvaard op 6 augustus 2001

## STI571: een nieuwe dimensie in de behandeling van chronische myeloïde leukemie

J.A.E.SOMERS, S.O.A.SHAMELIAN, B.LÖWENBERG, G.J.OSSENKOPPELE EN J.J.CORNELISSEN

Chronische myeloïde leukemie (CML) is een maligniteit die uitgaat van hematopoëtische stamcellen. De ziekte wordt veelal gekenmerkt door een extreme granulocytose met linksverschuiving en splenomegalie. CML kent drie fasen, waarbij een chronische, min of meer stabiele fase wordt gevolgd door een acceleratiefase, waarbij de ziekte toenemend therapieresistent wordt en die uiteindelijk overgaat in een acute leukemie, de blastencrisis.

Bij CML is vrijwel altijd het Philadelphia-chromosoom aanwezig.<sup>1</sup> Dit is het afwijkende chromosoom 22 dat ontstaat door (reciproque) translocatie van een deel van chromosoom 9 naar chromosoom 22.<sup>2</sup> Hierbij ontstaat een fusiegen, waarbij het 'breakpoint cluster region' (*BCR*)-gen en het Abelson (*ABL*)-gen aan elkaar worden gekoppeld.<sup>3-4</sup> Het *BCR-ABL*-gen codeert voor een tyrosinekinase-eiwit met verhoogde kinaseactiviteit.<sup>5</sup> De essentiële rol van dit tyrosinekinase-eiwit bij het ontstaan van CML is inmiddels onomstotelijk vast komen te staan: bij proefdieren veroorzaakt het *BCR-ABL*-gen CML.<sup>6-7</sup>

De standaardbehandeling van CML in de chronische fase bestaat momenteel uit interferon alfa in combinatie met cytarabine subcutaan. Het doel hiervan is uitstel van ziekteprogressie. Met deze behandeling wordt bij 80% van de patiënten een hematologische remissie bereikt, dat wil zeggen normalisatie van bloedwaarden en afwezigheid van orgaanvergroting en ziektesymptomen. Bovendien treedt bij 20-40% van de patiënten een belangrijke daling op van het percentage cellen dat positief is voor Philadelphia-chromosoom, zoals gevonden na cytogenetische analyse van hematopoëtische voorlopercellen uit het beenmerg. Bij 5-10% van de patiënten is het Philadelphia-chromosoom na behandeling niet

### SAMENVATTING

Drie patiënten met chronische myeloïde leukemie (CML), een 36-jarige vrouw met een blastaire crisis, een 64-jarige vrouw en een 60-jarige man in de chronische fase, werden in studieverband behandeld met STI571, een recent ontwikkelde tyrosinekinaseremmer met relatieve specificiteit voor het *BCR-ABL*-kinase. Alle patiënten bereikten binnen 2 maanden na aanvang van therapie een complete hematologische remissie. De patiënt in blastaire crisis onderging vervolgens een allogene stamceltransplantatie. Voor de tweede patiënte, die veel bijwerkingen had ondervonden van de huidige standaardtherapie, leidde STI571 tot een sterk verbeterde kwaliteit van leven. De derde patiënt bereikte 3 maanden na aanvang van de therapie een complete cytogenetische remissie. De ontwikkeling van STI571 is een belangrijke doorbraak voor de behandeling van CML. Het wordt goed verdragen en leidt in specifieke patiëntengroepen op korte termijn tot goede resultaten. Nader onderzoek zal moeten uitwijzen wat de uiteindelijke plaats van STI571 bij de behandeling van CML zal worden.

meer aantoonbaar in het beenmerg; men spreekt dan van complete cytogenetische remissie.<sup>8-9</sup> Met behulp van gevoelige moleculaire diagnostiek, de zogenaamde 'reverse transcriptase polymerase chain reaction' (RT-PCR) blijft het *BCR-ABL*-oncogen echter vrijwel altijd nog aantoonbaar.<sup>10</sup> CML in acceleratiefase of blastencrisis is doorgaans therapieresistent. De enige echt curatieve behandeling is een allogene stamceltransplantatie, die slechts beschikbaar is voor jonge patiënten ( $\leq 55$  jaar) met een geschikte stamcel donor. Alleen na een allogene stamceltransplantatie worden in de regel aanhoudende moleculaire remissies waargenomen.

De universele expressie van het *BCR-ABL*-oncogen bij vrijwel alle patiënten met CML heeft een uniek aangrijpingspunt opgeleverd voor een gerichte therapie. Het afgelopen decennium heeft B.Druker in nauwe samenwerking met de firma Novartis een tyrosinekinaseremmer ontwikkeld met vooral specificiteit voor het *BCR-ABL*-fusie-eiwit.<sup>11</sup> Klinisch onderzoek met deze nieuwe remmer, 'signal transduction inhibitor' (STI)-571, heeft bemoedigende resultaten opgeleverd bij patiënten met CML.

Erasmus Medisch Centrum-Daniel den Hoed Kliniek, afd. Hematologie, Groene Hilledijk 301, 3075 EA Rotterdam.

Mw.J.A.E.Somers, assistent-geneeskundige; S.O.A.Shamelian, internist; prof.dr.B.Löwenberg en dr.J.J.Cornelissen, internisten-hematologen.

VU Medisch Centrum, afd. Hematologie, Amsterdam.

Dr.G.J.Ossenkoppele, internist-hematoloog.

Correspondentieadres: dr.J.J.Cornelissen (cornelissen@hemh.azr.nl).

Aan de hand van de ziektegeschiedenissen van 3 patiënten die onlangs in trialverband een behandeling met STI571 ondergingen, gaan wij in op deze recente ontwikkeling.

#### ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 36-jarige vrouw, was sedert haar 26e bekend wegens CML. Zij werd aanvankelijk behandeld met interferon alfa en hydroxycarbamide, waarmee een hematologische remissie werd bereikt. Patiënte had 2 HLA-identieke 'sibling'-donoren, maar zag destijds van beenmergtransplantatie af wegens kinderwens en overlijdensrisico. Zwangerschappen op haar 28e en 32e verliepen ongecompliceerd.

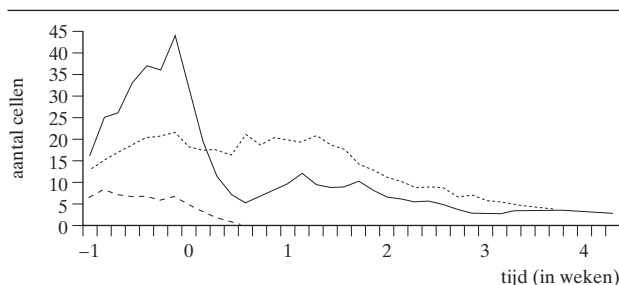
Op haar 35e onderging zij een splenectomie wegens mechanische bezwaren van een vergrote milt. Na 3 maanden presenteerde zij zich met toenemende botpijnklachten. Laboratoriumonderzoek op dat moment gaf de volgende uitslagen: hemoglobine (Hb): 6,0 mmol/l; trombocyten:  $734 \times 10^9/l$ ; en leukocyten:  $159 \times 10^9/l$ , met in de differentiatie 5% basofielen, 34% segmentkernigen, 5% lymfocyten, 3% monocyt, 2% blasten, 2% promyelocyten, 17% myelocyten, 17% metamyelocyten, 15% staven en 8% erytroblasten. Het klinische beeld paste bij een geacceleerde fase van haar CML, hetgeen bevestigd werd door beenmergonderzoek (6% blasten en 16% promyelocyten). Omdat ondanks een hoge dosering hydroxycarbamide de klinische toestand van patiënte niet verbeterde, werd een maand na de presentatie wegens botpijn gestart met intensieve chemotherapie met een hoge dosis cytarabine ( $3000 \text{ mg/m}^2$  2 dd gedurende 4 dagen).

Bij repopulatie bleek er sprake van een refractaire leukemie, waarbij in het perifere bloed 39% blasten en in het beenmerg 65% blasten werden gezien. Flowcytometrie van het perifere bloed toonde cellen van de megakaryocytair reeks met het volgende fenotype: CD45 negatief tot zwak positief, CD61<sup>+</sup>, CD41<sup>+</sup>, CD13<sup>+</sup>, CD33<sup>+</sup>, CD117<sup>+</sup> en CD34<sup>+</sup>. Dit beeld paste het best bij een megakaryoblastencrisis van de bekende CML. Hierbij maakte patiënte een pneumonie door, waarbij haar toestand wegens een dreigende respiratoire insufficiëntie gedurende enkele dagen kritiek was en waarvoor zij uitgebreid behandeld werd met antibiotica.

Een maand na het begin van de intensieve chemotherapie werd gestart met de toediening van STI571, dagelijks 600 mg per os. Wegens spierpijnklachten, die leken samen te hangen met STI571, werd het gebruik daarvan later enige tijd gestaakt en, nadat de klachten verdwenen waren, in een lagere dosering hervat. De algemene toestand van patiënte was inmiddels aanzienlijk verbeterd. Na vier weken behandeling was zij hematologisch in remissie (figuur 1) met in het beenmerg 2,8% blasten en 1,4% promyelocyten. Het beeld paste bij de (tweede) chronische fase en er werd aangevangen met de voorbereiding van een allogene stamceltransplantatie.

Iets meer dan 3 maanden na de start met STI571 onderging patiënte stamceltransplantatie, nadat zij daarop was voorbereid met totaallichaamsbestraling en cyclofosfamide. De transplantatie werd bemoeilijkt door een sepsis met *Staphylococcus capitis* en een geïnfecteerde trombus bij een centraalveneuze lijn, waarvoor zij behandeld werd met antibiotica en orale anticoagulantia. Een mucositis graad II maakte morfinetoediening noodzakelijk. Later ontstond 'graft-versus-host disease' graad I van de huid, die goed reageerde op triamcinolonalf.

Uiteindelijk kon zij 1,5 maand na de stamceltransplantatie in redelijke conditie worden ontslagen. Beenmergonderzoek op dag 50 na transplantatie toonde een complete cytogenetische remissie, maar met behulp van moleculaire diagnostiek (PCR) kon het *BCR-ABL*-oncogen nog in bloed en beenmerg worden aangetoond.



FIGUUR 1. Perifere bloedwaarden van patiënt A na start van behandeling met STI571 (600 mg 1 maal daags per os) op tijdstip 0. Binnen een week normaliseerde het leukocytengetal ( $\times 10^9/l$ ; —) en verdwenen de blastaire cellen uit het perifere bloed ( $\times 10^9/l$ ; - - -); het trombocytengetal normaliseerde na ruim 4 weken ( $\times 10^{11}/l$ ; ·····).

Bij patiënt B, een 64-jarige vrouw, werd op haar 56e CML in de chronische fase gediagnosticeerd. Zij werd aanvankelijk behandeld volgens het HOVON-20-protocol (van de stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)) met in opzet een hoge dosis interferon alfa, echter, de voor haar maximaal te tolereren dosis bleek 3 miljoen eenheden per dag te zijn. Hiermee werd een hematologische, maar geen cytogenetische remissie bereikt. Wegens persisterende ernstige griepachtige klachten werd de toepassing van interferon alfa op haar 59e uiteindelijk gestaakt. Sindsdien gebruikte zij alleen hydroxycarbamide. Wegens ernstige ulceraties aan de hielen (patiënte werd hierdoor rolstoelafhankelijk) moest het gebruik van hydroxycarbamide op haar 61e ook gestaakt worden.

Dientengevolge bestond er op haar 64e een hyperleukocytose met een leukocytengetal van  $213 \times 10^9/l$ . Overige waarden toonden een Hb van 5,7 mmol/l en een trombocytengetal van  $208 \times 10^9/l$ ; in de leukocytdifferentiatie werden 5% basofielen, 3% eosinofielen, 33% segmentkernigen, 2% lymfocyten, 2% monocyt, 4% blasten, 3% promyelocyten, 11% myelocyten, 13% metamyelocyten, 23% staven en 1% erytroblasten gezien. Het beenmergonderzoek toonde het beeld van een CML in de chronische fase met 3,4% blasten.

Wegens duizeligheidsklachten, veroorzaakt door leukostase, onderging patiënte enkele malen leukofereze, waarna deze klachten verdwenen. Er werd gestart met STI571, dagelijks 400 mg per os.

De laboratoriumwaarden verbeterden aanzienlijk: het leukocytengetal daalde van  $255 \times 10^9/l$  op dag 1 naar  $10,8 \times 10^9/l$  op dag 18. Na 6 weken was er een complete hematologische respons met een Hb van 7,0 mmol/l en een trombocytengetal van  $291 \times 10^9/l$ . Beenmergonderzoek na 5 maanden behandeling toonde echter geen cytogenetische respons. De huidafwijkingen aan de hielen waren genezen; patiënte liep weer en voelde zich prima.

Patiënt C, een 60-jarige man met een blanco medische voorgeschiedenis, presenteerde zich met klachten van een vol gevoel in de bovenbuik. Daarnaast was zijn algemene conditie achteruitgegaan, klaagde hij over nachtzweeten en had hij kort tevoren een koortsepisode zonder lokaliserende klachten doorgemaakt. Bij lichamelijk onderzoek was de milt 10 cm palpabel onder de ribbenboog. Laboratoriumonderzoek toonde een Hb van 5,7 mmol/l, een trombocytengetal van  $193 \times 10^9/l$  en een leukocytengetal van  $97 \times 10^9/l$ , met in de differentiatie 3% basofiele granulocyten, 3% promyelocyten, 4% myelocyten, 7% metamyelocyten, 60% neutrofiële granulocyten, 1% eosinofie-

le granulocyten, 11% lymfocyten en 11% monocyt. Morfolo- gisch onderzoek van het beenmerg liet het beeld zien van een myeloproliferatief syndroom, goed passend bij een CML. Bij cytogenetisch onderzoek werd in alle onderzochte metafasen een Philadelphia-chromosoom (46,XY, t(9;22)(q34; q11)) ge- vonden. Met behulp van RT-PCR werd de *BCR-ABL*-translo- catie aangetoond.

De diagnose 'CML in chronische fase' werd gesteld. De be- handeling bestond aanvankelijk uit hydroxycarbamide, waar- mee het perifere bloedbeeld snel normaliseerde. Patiënt parti- cipeerde in een gerandomiseerd onderzoek voor patiënten met een nieuw gediagnosticeerde CML, waarbij STI571 wordt ver- geleken met de huidige standaardtherapie, bestaande uit inter- feron alfa en cytarabine subcutaan. Hij lootte voor behandeling met STI571, 400 mg per dag.

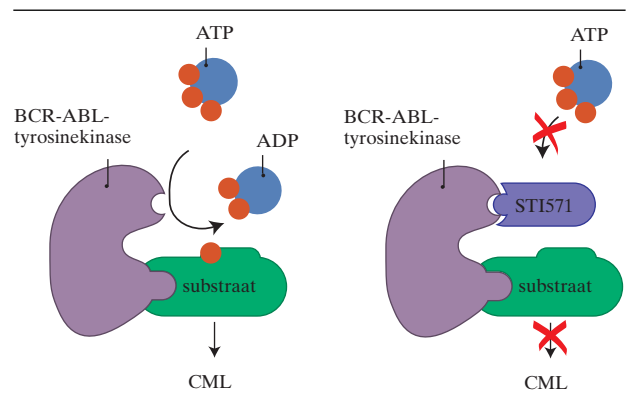
Na 3 maanden was niet alleen een complete hematologische remissie, maar ook een complete cytogenetische remissie bereikt. Ook na een jaar behandeling was er nog steeds een normaal mannelijk karyotype zonder aanwezigheid van het Philadelphia-chromosoom. Echter, met moleculair onderzoek werd het *BCR-ABL*-oncogen nog aangetoond. Patiënt was klachtenvrij en had zijn normale activiteitenpatroon weer opgepakt. Hij had geen bijwerkingen van de experimentele therapie ondervonden.

#### BESCHOUWING

De gepresenteerde patiënten toonden een uitstekende (initiële) reactie op behandeling met de nieuwe tyrosi- nekinaseremmer STI571. De ontwikkeling van STI571 moge model staan voor een nieuwe benadering van the- rapieontwikkeling bij kanker, met eerst de identificatie van het *BCR-ABL*-fusie-eiwit als oorzaak voor de ont- wikkeling van CML en vervolgens de ontwikkeling van een specifieke remmer van dit fusie-eiwit.

*Ontwikkeling.* Deze ontwikkeling begon ongeveer 40 jaar geleden met de ontdekking van het zogenaamde Philadelphia-chromosoom in de leukemische bloedcel- len van patiënten met CML en vervolgens met de iden- tificatie van het *BCR-ABL*-gen als oorsprong van CML. Het *BCR-ABL*-gen codeert voor het fusie-eiwit P210 of een variant hiervan, P185; dit laatste wordt vooral bij patiënten met voor Philadelphia-chromosoom positieve acute lymfatische leukemie (ALL) aangetroffen. Ook dit fusie-eiwit heeft verhoogde tyrosinekinaseactiviteit.<sup>12</sup> Ofschoon in de leukemische cel verschillende signaal- transductieroutes geactiveerd worden, blijken de veran- derde functies toch allemaal afhankelijk van de tyrosi- nekinaseactiviteit van *BCR-ABL*.<sup>13</sup> Het lag in de lijn van het verrichte onderzoek om op zoek te gaan naar een remmer van het *BCR-ABL*-tyrosinekinase en te onder- zoeken of uitschakeling van de kinaseactiviteit tumor- groei zou remmen. De afgelopen 10 jaar is een min of meer specifieke remmer ontwikkeld en deze is in pre- klinische modellen en klinische studies onderzocht. Op basis van de fenylaminopyrimidinen, waarvan kinase- remming bekend was, is een molecuul ontwikkeld, STI571, met (relatieve) specificiteit voor het *BCR-ABL*- kinase.

*Werkingsmechanisme.* Het werkingsmechanisme be- rust op competitieve remming van de binding van ATP aan het *BCR-ABL*-eiwit, waardoor de energieafhanke- lijke kinaseactiviteit wordt stilgelegd (figuur 2).<sup>14, 15</sup> De



FIGUUR 2. Werkingsmechanisme van STI571.<sup>15</sup> Het *BCR-ABL*-tyrosinekinase bindt ATP om vervolgens tyrosineresi- duen van diverse substraten te fosforyleren. Fosforylatie leidt tot eiwitactivatie en tot activatie van signaaltransductie, waar- door celproliferatie kan toenemen. STI571 remt competitief de binding van ATP aan het *BCR-ABL*-tyrosinekinase en voorkomt daarmee fosforylatie van tal van substraten.

kinaseactiviteit van de receptor voor stamcellfactor en 'platelet-derived' groeifactor bleek ook geremd te wor- den door STI571, terwijl vele andere kinasen niet of nauwelijks geremd werden.<sup>16</sup> Uitgebreid laboratorium- onderzoek met leukemische cellen en onderzoek in proefdiernodellen toonden dat STI571 selectieve toxiciteit uitoefende op *BCR-ABL*-positieve cellen. *BCR-ABL*-positieve cellen bleken niet alleen geremd te wor- den in tumorgroei, maar ook na blootstelling aan STI571 in apoptose (celdood) te gaan.<sup>17</sup> Daarnaast bleek ook dat gastro-intestinale stromale tumoren met verhoog- de stamcellfactortyrosinekinaseactiviteit geremd worden door STI571.<sup>18</sup>

*Klinische studies.* In 1998 werden de eerste klinische studies geïnitieerd bij patiënten met CML die niet meer reageerden op de huidige standaardtherapie. Resultaten van de fase-I-studie toonden dat vanaf een dosis van 300 mg daags het merendeel van de patiënten een hemato- logische respons ontwikkelde.<sup>19</sup> Tevens werd bij een dos- is van 400 mg of meer bij de helft van de patiënten een cytogenetische respons gezien, waarbij cytogenetisch onderzoek van het beenmerg een terugkeer van een normaal chromosomenpatroon liet zien, met een gele- delijke afname van het aantal Philadelphia(t(9;22))-posi- tieve metafasen. De bijwerkingen van STI571 bleken betrekkelijk gering en doorgaans voorbijgaand. Klach- ten van misselijkheid, spierkrampen, vochtretentie (met name periorbitaal oedeem) en diarree werden het fre- quentst waargenomen. Daarnaast werd ook hematologi- sche toxiciteit gezien in de vorm van neutropenie, ane- mie en trombopenie, hetgeen echter als een therapeu- tisch effect uitgelegd kan worden, daar de Philadelphia- positieve hematopoëse voor een belangrijk deel aan de bloedaanmaak bij deze patiënten bijdroeg.

Deze fase-I-studie werd gevolgd door fase-II-studies in verschillende patiëntencategorieën: (a) patiënten met CML in de chronische fase, resistent of intolerant voor

interferon; (b) patiënten met CML in acceleratie; (c) patiënten met CML in blastaire crisis of patiënten met een Philadelphia-positieve acute leukemie.

Samengevat werden goede hematologische en cyto-genetische responspercentages waargenomen bij patiënten met CML in de chronische fase. Meer dan 90% van deze patiënten ontwikkelde een complete hematologische respons; een goede cytogenetische respons werd bereikt bij circa 50%.<sup>20</sup> Vooralsnog is echter onduidelijk hoe lang de duur van deze initieel goede respons op STI571 zal zijn.

Ook patiënten met geaccelereerde CML lieten goede responspercentages zien, waarbij zelfs bij 15-25% van de patiënten een goede cytogenetische respons werd waargenomen.<sup>21</sup> Een resultaat dat met geen enkele andere (conventionele) therapie bereikt of zelfs benaderd kan worden.

Tenslotte werd STI571 onderzocht bij patiënten met CML-blastencrisis of Philadelphia-positieve acute leukemie. Ofschoon ook in deze patiëntencategorie responsen werden waargenomen, bleken deze over het algemeen van betrekkelijk korte duur, met een mediane overleving van 6 tot 9 maanden voor patiënten in een CML-blastencrisis.<sup>22 23</sup>

Recent is de inclusie in een fase-III-studie beëindigd, waarin bij 'de novo'-patiënten met CML in de chronische fase de huidige standaardbehandeling (interferon alfa in combinatie met cytarabine subcutaan) wordt vergeleken met STI571. De 1-jaarsresultaten worden begin 2002 verwacht.

**Resistentie.** Hoewel de klinische resultaten tot dusver bemoedigend zijn, is inmiddels in-vitroresistentie van leukemische cellen voor STI571 gemeld. Verschillende mechanismen kunnen hieraan ten grondslag liggen. Het meest voorkomende mechanisme lijkt genamplificatie te zijn, waardoor de verhouding STI571 en de hoeveelheid te remmen BCR-ABL-eiwit in de cel in het nadeel van STI571 uitvalt.<sup>24</sup> Andere gerapporteerde mechanismen zijn onder andere (a) overexpressie van het P-glycoproteïne (dat STI571 uit de maligne cel kan pompen);<sup>25</sup> (b) mutaties in het kinasedomein van BCR-ABL, waardoor STI571 zich niet meer kan binden aan het tyrosinekinase;<sup>26</sup> en (c) verhoogde activiteit van het cytochroom-P450-systeem in de lever, waardoor STI571 versneld geïnactiveerd wordt.

Het voorkómen van resistentie is een volgend hoofdstuk in de ontwikkeling van STI571, waarbij een voor de hand liggende benadering de combinatie met andere (chemo)therapeutica is. Momenteel lopen er fase-I/II-onderzoeken, die nagaan of STI571 in combinatie met interferon alfa of lage dosis cytarabine een (nog) beter responspercentage laat zien en of met combinatietherapie resistentie kan worden voorkomen. Laboratorium-onderzoek heeft sterke aanwijzingen geleverd dat STI571 en cytarabine een potentieel synergistische combinatie vormen.<sup>27 28</sup> Om die reden heeft HOVON recent een fase-I/II-studie geopend, waarin de combinatie van STI571 met een intermediaire dosis cytarabine onderzocht wordt bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerde CML.

## CONCLUSIE

STI571 is een belangrijke stap voorwaarts in de behandeling van voor Philadelphia-chromosoom positieve leukemieën, met name CML. Het leidt in korte tijd tot een goede respons en bij een aantal patiënten zelfs tot een aanzienlijke verbetering van het klinische beeld en de kwaliteit van leven. Door STI571 wordt in sommige gevallen een allogene stamceltransplantatie toch nog mogelijk (patiënt A) en is voor veel patiënten een mogelijke therapie na interferon beschikbaar gekomen (patiënt B).

Het is echter nog te vroeg om dit te vertalen naar een gunstiger prognose op lange termijn of een betere overlevingskans. Om de plaats van STI571 bij de behandeling van CML duidelijk te kunnen vaststellen, zullen de resultaten van de lopende fase-III-studie afgewacht moeten worden.

STI571 is begin 2001 in de VS geregistreerd voor behandeling van patiënten met CML in de chronische fase die refractair of intolerant zijn voor interferon, en voor behandeling van patiënten in de acceleratiefase of met blastencrisis. In Europa (en in Nederland) is STI571 recent (november 2001) geregistreerd onder de naam 'Glivec' voor tweedelijsbehandeling. Ingeschat wordt dat STI571 uiteindelijk ook een plaats zal krijgen in de eerstelijsbehandeling van CML. Aandachtspunten voor nader onderzoek blijven de ontwikkeling van resistentie voor STI571 en de mogelijkheden van combinatietherapie.

---

## ABSTRACT

*STI571: a new dimension in therapy for chronic myelogenous leukaemia.* – Three patients suffering from chronic myelogenous leukaemia (CML), a 36-year-old woman in blast crisis, and a 64-year-old woman and a 60-year-old man in the chronic phase, participated in a clinical trial with STI571, a recently developed tyrosine kinase inhibitor with relative specificity for the BCR-ABL kinase. In all three patients, complete haematologic remission occurred within 2 months of the treatment being initiated. Subsequently the patient in blast crisis underwent allogeneic stem-cell transplantation. For the second patient, who had experienced many side effects with the standard treatment, STI571 led to a better quality of life. The third patient reached complete cytogenetic remission after 3 months of treatment. The development of STI571 is a major breakthrough in the treatment of CML. There are few side effects and the short-term results are excellent in specific patient categories. Further research is needed to establish the eventual role of STI571 in the treatment of CML.

---

## LITERATUUR

- 1 Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human granulocytic leukemia. *Science* 1960;132:1497-501.
- 2 Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;243:290-3.
- 3 Klein A de, Kessel AG van, Grosveld G, et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 1982;300:765-7.
- 4 Heisterkamp N, Stam K, Groffen J. Structural organization of the bcr gene and its role in the Ph<sup>+</sup> translocation. *Nature* 1985;315:758-61.
- 5 Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukaemia. *Nature* 1985; 315:550-4.



- 6 Kelliher MA, McLaughlin J, Witte ON, Rosenberg N. Introduction of a chronic myelogenous leukemia-like syndrome in mice with v-abl and BCR/ABL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:6649-53.
- 7 Daley GQ, Etten RA van, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the p210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990;247:824-30.
- 8 Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:223-9.
- 9 Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;340:1330-40.
- 10 Reiter A, Marley SB, Hochhaus A, Sohal J, Raanani P, Hehlmann S, et al. BCR-ABL-positive progenitors in chronic myeloid leukemia patients in complete cytogenetic remission after treatment with interferon-alpha. *Br J Haematol* 1998;102:1271-8.
- 11 Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2:561-6.
- 12 Clark SS, McLaughlin J, Timmons M, Pendergast AM, Ben-Neriah Y, Dow LW, et al. Expression of a distinctive BCR-ABL oncogene in Ph1-positive acute lymphocytic leukemia (ALL). *Science* 1988;239:775-7.
- 13 Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990;247:1079-82.
- 14 Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000;105:3-7.
- 15 Mauro MJ, Druker BJ. STI571: targeting BCR-ABL as therapy for CML. *Oncologist* 2001;6:233-8.
- 16 Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, Stover D, Ohno-Jones S, Druker BJ, et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:139-45.
- 17 Gambacorti-Passerini C, le Coutre P, Mologni L, Fanelli M, Bertazzoli C, Marchesi E, et al. Inhibition of the ABL kinase activity blocks the proliferation of BCR/ABL+ leukemic cells and induces apoptosis. *Blood Cells Mol Dis* 1997;23:380-94.
- 18 Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052-6.
- 19 Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-7.
- 20 Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Resta D, et al. A phase II study of STI571, a tyrosine kinase inhibitor, in patients with resistant or refractory Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia [abstract]. *Blood* 2000;96:470a.
- 21 Talpaz M, Silver RT, Druker B, Paquette P, Goldman JM, Reese SF, et al. A phase II study of STI571 in adult patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in accelerated phase [abstract]. *Blood* 2000;96:469a.
- 22 Sawyers C, Hochhaus A, Feldman C, Goldman JM, Miller C, Ben-Am M, et al. A phase II study to determine the safety and antileukemic effect of STI571 in patients with Philadelphia chromosome positive leukemia in myeloid blast crisis [abstract]. *Blood* 2000;96:503a.
- 23 Ottmann OG, Sawyers C, Druker B, Reiffers J, Goldman JM, O'Brien SGO, et al. A phase II study to determine the safety and antileukemic effects of STI571 in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute leukemias [abstract]. *Blood* 2000;96:828a.
- 24 Le Coutre P, Tassi E, Varella-Garcia M, Barni R, Mologni L, Cabrita G, et al. Induction of resistance to the Abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. *Blood* 2000;95:1758-66.
- 25 Mahon FX, Deininger MW, Schultheis B, Chabrol J, Reiffers J, Goldman JM, et al. Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance. *Blood* 2000;96:1070-9.
- 26 Schryder T, Bornmann W, Pellicena P, Miller WT, Clarkson B, Kuriyan J. Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science* 2000;289:1938-42.
- 27 Thiesing JT, Ohno-Jones S, Kolibaba KS, Druker BJ. Efficacy of STI571, an abl tyrosine kinase inhibitor, in conjunction with other antileukemic agents against bcr-abl-positive cells. *Blood* 2000;96:3195-9.
- 28 Topaly J, Zeller WJ, Fruehauf S. Synergistic activity of the new ABL-specific tyrosine kinase inhibitor STI571 and chemotherapeutic drugs on BCR-ABL-positive chronic myelogenous leukemia cells. *Leukemia* 2001;15:342-7.

Aanvaard op 19 november 2001

## Bladvulling

### *De schoolarts*

Afgezien van de geregelde controle over den hygiënischen toestand van het schoolgebouw en de voortdurende gedachtenwisseling, die er tusschen medici en onderwijzers kan plaats hebben over allerlei hygiënische zaken in den ruimsten zin, is het systematisch, periodiek onderzoek naar bepaalde ziekten en afwijkingen bij de schoolkinderen afzonderlijk en het ter behandeling wegzenden van de ziek bevondene, de hoofdtek van het stelsel. Over eenige jaren zal men uitgebreide statistieken hebben over de frequentie van acute en chronische schoolziekten en het toe- of afnemen daarvan. Bovendien komen de kinderen bij hun huisdokter of bij de specialisten veel vroeger in behandeling dan anders het geval zou zijn geweest. Het is echter de vraag, of deze eenigszins militaire toepassing der schoolhygiëne, hoe nuttig en verdedigbaar ook, in ons land, waar zelfs de indirecte vaccinatie-dwang en de leerplicht zooveel tegenkanting ondervinden, grooten bijval zou oogsten en zelfs met behulp der politie, zooals te Wiesbaden, even consequent zou zijn door te voeren als bijv. gezondheidsmaatregelen in het leger. Ook is het de vraag, of de school in ons land thans in de

eerste plaats behoefte heeft aan het groote cijfermateriaal, dat bij eenigen sleur wel eens het voornaamste resultaat van een vrij kostbare organisatie kon blijken te zijn. Daarenboven is het schoolkind er niet mede gebaat, dat zijn gebreken alleen worden genoteerd, maar deze moeten ook worden voorkomen en genezen. En dit laatste zal men bij ons, evenmin als in Pruisen, voorloopig nog wel niet aan den schoolarts willen opdragen. Blijft hij daarentegen in plaats van geneesheer meer zuiver hygiënist, dan zal hij zijn aandacht vooral aan de schoolkinderen gezamenlijk wijden en maatregelen voorstellen, die een geheele klasse ten goede komen, al zal hij voor het oplossen van vraagstukken ook dikwijls individuen afzonderlijk moeten nagaan in hun doen en laten. Maar juist bij het Pruisische stelsel wordt uitdrukkelijk vermeld, dat de bezoeken van den schoolarts in de klasse liefst zoo kort mogelijk moeten duren, om geen stoornis te veroorzaken en den onderwijzer op zijn terrein zooveel mogelijk heer en meester te laten blijven.

(Particuliere Correspondentie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1902; 46I:38.)