



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Proliferationskinetik mutierter BCR-ABL positiver Klone unter Tyrosinkinaseinhibitoren und nach deren Absetzen bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie**

Autor: Benjamin Hanfstein  
Institut / Klinik: Abteilung Leukämieforschung, III. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. A. Hochhaus

Mutationen der Tyrosinkinasedomäne des BCR-ABL-Fusionsgens sind die häufigste Ursache der Resistenz gegen Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML). Im ersten Teil der Arbeit wurden 209 Patienten mit hämatologischer Resistenz auf den Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib auf Mutationen untersucht. Insgesamt wurden bei 42,6% der Patienten 26 verschiedene Mutationen beschrieben. In der Gruppe der Patienten, bei denen die Therapie in chronischer oder akzelerierter Phase begonnen wurde lag die Mutationsinzidenz mit 63% bzw. 64% am höchsten. Eine deutlich niedrigere Inzidenz von 37% ergab sich in der Gruppe der Patienten mit Blastenkrise. Die Mutationen T315I, M244V, M351T, Y253H, E255K und H396R sind in absteigender Reihenfolge die sechs häufigsten Mutationen und machen mit 57% mehr als die Hälfte aller nachgewiesenen Mutationen aus. Mit Ausnahme von M351T handelt es sich dabei um hoch resistente Mutationen, was einen Zusammenhang zwischen Inzidenz und  $IC_{50}$ -Wert nahelegt. Im zweiten Teil der Arbeit wurde bei 20 Patienten der longitudinale Verlauf der Expression mutierter BCR-ABL-Transkripte unter Therapie mit Imatinib bis zum Resistenzzeitpunkt untersucht. Insgesamt lag der Anteil mutierter Transkripte zum Resistenzzeitpunkt bei 96%. Im Median aller Patienten konnte ein Anstieg der mutierten Transkripte um 93% innerhalb eines halben Jahres dokumentiert werden. Dieser rasche Anstieg im Rahmen der klonalen Selektion demonstriert die Notwendigkeit einer frühzeitigen Mutationsdiagnostik bei Anstieg des BCR-ABL-Quotienten. Im dritten Teil der Arbeit wurde bei 19 Patienten der longitudinale Verlauf der Expression mutierter BCR-ABL-Transkripte nach Absetzen verschiedener Tyrosinkinaseinhibitoren untersucht. Insgesamt wurde im Median eine relative Abnahme des Anteils mutierter BCR-ABL-Transkripte um 88% innerhalb von 6 Monaten beobachtet. Bei zwei Patienten mit den Mutationen E255K und Y253H konnte nach wiederholtem An- und Absetzen von Imatinib eine wiederholte rasche Selektion und Deselektion des mutierten Klons beobachtet werden. Patienten mit der Mutation T315I zeigten im Median eine geringere Deselektion und eine heterogene Rückbildungsdynamik: sowohl die Persistenz mutierter Transkripte mit einem Anteil von 100% bis zum Ende des Beobachtungszeitraums als auch eine vollständige Rückbildung wurden beobachtet. Mit der *Größe* des mutierten Klons, welche sich durch Multiplikation des Anteils mutierter BCR-ABL-Transkripte mit dem BCR-ABL/GUS-Quotienten ergibt, wurde ein Maß zur Beschreibung der Absolutzahl mutierter BCR-ABL-positiver Zellen etabliert. Hinsichtlich der *Größe* mutierter Klone ergab sich im Median eine relative Rückbildung um 85%. Auch BCR-ABL-positiv Klone, deren mutierter Anteil nach Umstellung der Therapie auf eine unspezifische Chemotherapie bei 100% persistierte, zeigten eine Rückbildung der *Größe* des mutierten Subklons, verursacht durch eine Abnahme des BCR-ABL/GUS-Quotienten nach Wiederaufnahme einer effektiven Therapie. Insgesamt lässt sich aus diesen Daten schlussfolgern, dass die Deselektion mutierter, TKI-resistenter, BCR-ABL-positiver Klone innerhalb von Monaten nach Absetzen des TKI ein häufiges, ausgeprägtes und reproduzierbares Phänomen darstellt. Im klinischen Kontext könnten somit Patienten nach Rückbildung des mutierten Klons von einer Wiederaufnahme der TKI-Therapie unter engmaschiger Kontrolle des Mutationsstatus profitieren, sofern, wie im Falle der Mutation T315I, kein wirksamer Inhibitor zur Verfügung steht oder eine Unverträglichkeit gegen diesen besteht.