

Gastrointestinal Stromal Tümörlerin Medikal Tedavisinde Güncel Açılımlar

Yüksel Küçükzeybek^{*}, Betül Bolat Küçükzeybek^{**}, Abdullah Altıntaş^{*}, Cengiz Demir^{***}

Özet

Gastrointestinal stromal tümör, gastrointestinal kanalın en sık görülen mezenkimal tümürüdür. Lokalize gastrointestinal stromal tümör tedavisi cerrahidir. Metastatik ya da inoperabl gastrointestinal stromal tümör tedavisinde imatinib kullanımından önce kemoterapi ajanları ile oldukça sınırlı yanıtlar alınmaktaydı. İmatinibin kullanım onayı almasından sonra sağkalım oranlarında belirgin artış meydana gelmiştir. İmatinib tedavisi ile progresyon gelişen hastalarda sunitinib kullanılması uygun olacaktır. İkinci basamak tedavi sonrası progresyon gelişen hastalarda faz 2 çalışmalarından elde edilen sonuçlar ile nilotinib veya sorafenib gibi diğer reseptör tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımını düşünebilir.

Anahtar kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör, imatinib, sunitinib, sorafenib, nilotinib

Gastrointestinal stromal tümör (GİST) gastrointestinal kanalın en sık görülen mezenkimal tümürüdür (1). İnterstisyel Cajal hücrelerinden köken alır. Bu hücreler intestinal motor fonksiyondan sorumludur (2,3). GİST yıllık insidensi milyonda 6-15 olduğu bildirilmektedir (4-8). GİST, özefagustan anüse kadar, gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. En sık mide de (%50-60), daha az sıklıkla ince barsak (%25-30), özefagus (%5), kolon-rektumda (%5) yerleşir (9). Daha nadiren mezenter, periton, omentum, karaciğer, pankreas, over ve uterus gibi karın içi organların membranlarında da izlenebilir (10). GİST'lerin en sık metastaz yerleri karaciğer ve abdominal membranlardır (periton, mezenter, omentum). Tanı yaşı ortalama 60' tır (11).

GİST tanımı 1998' de, Hirota ve ark. tarafından KIT mutasyonunun çoğu hastada gösterilmesi ile ortaya konulmuştur (12). Günümüzde en geçerli immunohistokimyasal yöntem, CD117 olarak bilinen KIT mutasyonunun gösterilmesidir. KIT proteini, hücre membranında sinyal iletiminde önemli bir rolü olan reseptör tirozin kinazdır. GİST'lerin yaklaşık %95'i CD117 pozitifdir. Bir diğer

immunohistokimya göstergesi CD34' tür. CD34 normalde hematopoetik prekürsör hücrelerden eksprese edilen bir proteindir. KIT' in önemi tanımlanmadan önce CD34 pozitifliği GİST tanısı için en önemli parametreydi. Ancak CD34 spesifik bir gösterge değildir. %60-70 CD34 pozitifliği saptanmaktadır. Düz kas aktin pozitifliği ise %30-40 oranında saptanmaktadır (13-15). GİST' lerde KIT negatifite oranı yaklaşık olarak %5'tir. Bu hastalarda GİST tanısı koymak güçtür. Diğer immunohistokimyasal analizler, hücre karakteristikleri ile tanıya gidilmeye çalışılmaktadır. Ancak son yıllarda Protein kinaz C theta (PKC theta)' nın KIT negatif tümörlerde bile yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir (16). ASCO 2009' da KIT negatif hastaların değerlendirildiği çalışmada PKC theta KIT mutasyonu görülmeyen hastalarda, görülen hastalara göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (17). Bu hastalarda kullanılan bir diğer gösterge ise DOG1' dir (18).

GİST' de saptanan iki önemli mutasyon KIT ve PDGFRA geninde meydana gelmektedir. KIT mutasyonu ilk kez Hirota tarafından, PDGFRA mutasyonu ilk kez Heinrich tarafından gösterilmiştir. KIT gen mutasyonları GİST de %85-90 oranında saptanır. PDGFRA gen mutasyonları, %5-7 oranında saptanmaktadır (12,19,20). KIT gen mutasyonları çoğunlukla ekzon11' de, daha az oranda ekzon 9' da, nadiren de ekzon 13 ve 17' de meydana gelmektedir.

Yazışma Adresi: Dr. Yüksel Küçükzeybek
Van Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji ABD
VAN

Normal şartlarda KIT reseptör tirozin kinaza ligand bağlanması ile reseptör dimerizasyonu meydana gelir. Tirozin kinaz aktivasyonu ve hücre içi sinyal yolları aracılığıyla hücre çoğalmasına neden olur. KIT ya da PDGFRA reseptörlerinde meydana gelen mutasyonlar nedeniyle liganda ihtiyaç duymadan, hücre içine çoğalma sinyalleri gönderilmekte, onkojenik sinyallere ve neoplastik transformasyona neden olmaktadır (14,15,20,21).

Hedefe Yönelik Tedavi Yaklaşımları

İmatinib:

İmatinib, GİST medikal tedavisinin ilk etkili ajanıdır. FDA tarafından, 2002' de metastatik ya da inoperabl GİST' te kullanım onayı almıştır (22). GİST' te meydana gelen mutasyonlar nedeni ile reseptör, ligandı olmadan da, otoaktivasyon yolu ile hücreye büyüme sinyali gönderir. İmatinib, KIT ve PDGFRA' nın intrasellüler bölümünde ATP bağlayan bölgeye bağlanarak, hücreye sinyal iletisini bloke eder (23). İmatinibin KIT ve PDGFRA reseptör tirozin kinaz aktivitesini inhibe etişinin gösterilmesinden sonra GİST tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlamıştır (24). Oosterom ve ark. tarafından imatinibin metastatik veya inoperabl GİST tanılı hastalarda kullanıldığı faz I çalışma sonuçları açıklanmıştır (25). Ardından Demetri ve ark. tarafından faz II B2222 çalışması sonuçları açıklanmıştır. İmatinib, B2222 çalışması sonuçlarına dayanarak inoperabl veya metastatik GİST tedavisinde kullanım onayı almıştır. B2222 çalışmasına CD117 pozitif inoperabl ya da metastatik GİST tanılı 147 hasta dahil edilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılarak birinci gruba günlük 400 mg imatinib, ikinci gruba günlük 600 mg imatinib uygulanmıştır. 400 mg imatinib kullanan hastalarda, progresyon geliştiğinde doz 600 mg'a yükseltilmiştir. 400 mg imatinib kullanan grupta parsiyel yanıt (PY) ve stabil hastalık yanıt (SHY) oranları sırasıyla %36 ve %23 saptanırken, 600 mg imatinib kullanan grupta %43 ve %18 saptanmıştır. Çalışmaya katılan hastalarda en fazla görülen yan etkiler, sıklığına göre ödem, bulantı, diare, miyalji, eklem ağrısı, dermatit, rash, karın ağrısı olarak sıralanmıştır (26). Aynı grup tarafından B2222 çalışmasına katılan ve çalışmayı tamamlayan 56 hastanın uzun dönem izlem sonuçları açıklanmıştır. 71 aylık izlem sonunda çalışmaya dahil edilen düşük ve yüksek doz imatinib kullanan hastaların tümü değerlendirildiğinde tam yanıt (TY), PY oranları sırasıyla %1,4 ve %66,7 olarak saptanmış, iki grup arasında yanıt oranları açısından fark saptanmamıştır. Ortalama yanıt

kadar geçen süre 2,7 ay olarak hesaplanırken iki grup arasında fark istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Yanıt ortalama 29 ay sürerken, 400 mg ve 600 mg doz kullanan hastalar için ortalama progresyona kadar geçen süre sırasıyla 20 ay ve 26 ay olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistik olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı değerlendirildiğinde ortalama tüm sağ kalım (TSK) 57 ay olarak hesaplanırken, iki grup arasında istatistik fark saptanmamıştır. İmatinib ile PY ve SHY elde edilen hastaların TSK' ları birbirinden farklı saptanmamıştır. Çalışma sonunda imatinib 400 mg ve 600 mg kullanan gruplar arasında değerlendirilen bütün parametreler birbirinden farklı saptanmamıştır. Progresyon gelişerek doz artırımı yapılan hastaların %16' sında PY, %9' unda SHY elde edilmiştir. Mutsyonel analizler değerlendirildiğinde, ekzon 11 ve ekzon 9 mutasyonuna sahip hastaların ortalama TSK' ları sırasıyla 63 ay ve 44 ay olarak saptanmıştır. Yapılan çok değişkenli analiz sonrasında iyi prognoz göstergeleri olarak ekzon 11 mutasyonu, kadın cinsiyet, normal serum albümin düzeyi ve normal nötrofil sayısı saptanmıştır (27). Verweij ve ark. tarafından sonuçları açıklanan inoperabl veya metastatik GİST tanılı hastalarda düşük ve yüksek doz imatinib kullanımının değerlendirildiği diğer çalışmada, hastalar iki gruba ayrılarak bir gruba 400 mg imatinib, ikinci gruba 800 mg imatinib uygulanmıştır. 400 mg imatinib kullanan hastalarda progresyon saptandığında 800 mg imatinib dozuna çıkılmıştır. Ortalama 760 günlük izlem sonunda düşük doz alan grupta %56 hastada progresyon saptanırken, yüksek doz alan grupta %50 hastada progresyon saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistik olarak anlamlı saptanmıştır. Performansı iyi olmayan hastalar analiz dışında bırakıldığında ise iki grup arasında progresyonsuz sağkalım (PSK) eşit saptanmıştır. İki grup arasında yanıt oranları eşit saptanmıştır (28). 2005 yılında aynı çalışmada düşük doz kullanarak progresyon gelişen ve yüksek doz ile devam eden hastaların sonuçları açıklanmıştır. %2 hastada PY, %27 hastada SHY elde edilmiştir. Hastalarda ortalama 81 günlük PSK sağlanmıştır (29). Düşük ve yüksek doz imatinibin metastatik ya da inoperabl GİST tanılı hastalarda kullanımının değerlendirildiği diğer çalışma ise Blanke ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayınlanmıştır. Hastalar iki gruba ayrılarak 400 mg ya da 800 mg günlük dozda imatinib uygulanmıştır. Düşük doz imatinib kullanan hastalarda progresyon geliştiğinde yüksek doz ile devam edilmiştir. Ortalama 4,5 yıllık izlem

sonunda ortalama TSK düşük ve yüksek doz kullananlar için 55 ay ve 51 ay olarak saptanırken, ortalama PSK 18 ay ve 20 ay saptanmıştır. İki grup arasında elde edilen sağ kalım süreleri istatistik olarak anlamlı değildi. Düşük doz kullanırken progresyon gelişerek yüksek doz imatinib ile devam eden hastaların %3'ünde PY, %27,9 SHY elde edilmiştir. Çok değişkenli analiz sonucunda kötü prognostik göstergeler olarak, kötü performans skoru, yüksek bazal nötrofil sayısı saptanmıştır. TSK açısından yapılan çok değişkenli analizde ise, ileri yaş, kötü performans skoru, düşük serum albümin düzeyi, bazal nötrofil sayısının yüksek olması, erkek cinsiyet kötü prognostik gösterge olarak belirlenmiştir (30). Debiac-Richter ve ark. yaptıkları çalışmaya metastatik ya da inoperabl GİST tanılı hastalar dahil edilerek hastalara günlük 400 mg ya da 800 mg dozunda imatinib uygulanmış, düşük doz kullanırken progresyon gelişen hastalara yüksek dozda imatinib uygulanmıştır. Hastalar ayrıca KIT gen mutasyonlarına göre değerlendirilmiştir. Ekzon 11 mutasyonuna sahip olan hastaların, ekzon 9 mutasyonuna sahip olan hastalar ve KIT ya da PDGFRA mutasyonuna sahip olmayan hastalardan daha iyi prognoza sahip oldukları saptanmıştır. Ekzon 9 mutasyonuna sahip hastaların düşük ya da yüksek doz imatinib ile tedaviye başlamaları değerlendirildiğinde, yüksek doz ile başlanan hastaların istatistiki olarak anlamlı daha uzun PSK'a sahip olduğu saptanmıştır. Ekzon 11 mutasyonuna sahip olanlar ile KIT ya da PDGFRA mutasyonuna sahip olmayanlar için düşük ya da yüksek doz ile tedaviye başlanması arasında fark saptanmamıştır. Düşük dozdan yüksek doza geçen hastalarda, yüksek doza yanıt; ekzon 9 mutasyonuna sahip hastalarda ekzon 11 mutasyonuna sahip olanlardan istatistik olarak anlamlı sayıda fazla saptanmıştır. Bu çalışmadan çıkan bir sonuç da mutasyon tipinin en önemli prognostik faktör olarak gösterilmesidir. Çalışmanın sonuçları ekzon 9 mutasyonuna sahip hastaların yüksek doz imatinib ile tedaviye başlamasını desteklemektedir (31). Düşük ve yüksek doz imatinibin karşılaştırıldığı iki çalışmanın sonuçlarını kombine olarak değerlendiren meta analizde çalışmaya dahil edilen hastalar mutasyonlarına bakılmaksızın değerlendirildiğinde 800 mg doz ile başlanması 400 mg ile başlanmasına göre istatistik olarak anlamlı PSK avantajı sağlamıştır. KIT ekzon 9 mutasyonu saptanan hasta alt grubunda da yüksek doz ile başlandığında PSK avantajı gösterilmiştir. TSK açısından ise düşük ve yüksek doz ile imatinib tedavisine başlanması istatistik olarak

anlamlı fark sağlamamıştır (32). Heinrich ve ark. 2008 yılında daha önce düşük doz ve yüksek doz imatinibin karşılaştırıldığı çalışmalara dahil edilen hastaların sonuçlarını kinaz genotiplerine göre yeniden değerlendirdiler. Ekzon 9 mutasyonuna sahip hastalar yanıt oranları açısından değerlendirildiğinde, yüksek doz ile tedaviye başlayanların yanıt oranları, düşük doz ile tedaviye başlayanlara göre istatistik olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Fakat Debiac-Richter ve ark. açıkladığı sonuçların aksine, ekzon 9 mutasyonuna sahip hastalarda tedaviye başlanan doz ile sağ kalımlar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Buna rağmen düşük doz ve yüksek doz ile tedaviye başlayan ve ekzon 9 mutasyonuna sahip hastaların PSK süreleri istatistik olarak anlamlı olmasa da iki grup arasında fark gözükmemektedir. Düşük ve yüksek doz kullananlarda PSK süreleri sırasıyla 9,4 ay ve 18 ay saptanmıştır. Ekzon 11 mutasyonuna sahip hastalarda başlangıç dozu ile tedaviye yanıt ve sağ kalımlar arasında ilişki saptanmamıştır. Ekzon 11 mutasyonuna sahip hastaların, ekzon 9 mutasyonuna sahip olanlar ve KIT mutasyonu olmayan hastalara göre daha yüksek yanıt oranları, daha uzun sağ kalım sürelerine sahip oldukları saptanmıştır. Çalışma sonunda yapılan çok değişkenli analizlerde, erkek cinsiyet, ileri yaş, kötü performans skoru, ekzon 9 mutasyonuna sahip olma, KIT-PDGFRA mutasyonuna sahip olmama, düşük hemoglobin düzeyi, yüksek nötrofil sayısı TSK için kötü prognoz göstergeleri olarak saptanmıştır (33).

Yapılan çalışmalar intolerans ya da progresyona kadar imatinib devam edilmesi planlanmasına rağmen, imatinib tedavisi başladıktan sonra ne kadar süre devam edileceği net değildir. Blay ve ark. yaptıkları çalışmada, imatinib kullanan metastatik ya da inoperabl GİST tanılı hastalar tedavi başlangıcından bir yıl sonra iki gruba ayrılarak, bir grup aynı tedaviye devam ederken, ikinci grup progresyon gelişinceye kadar izlenmiştir. Progresyon geliştiğinde imatinib tekrar 400 mg günlük dozda başlanmıştır. Tedaviye ara veren grupta %81 progresyon saptanırken, tedaviye devam eden grupta %31 progresyon saptanmıştır. Ortalama PSK süresi tedaviye ara veren grupta 6 ay saptanırken, tedaviye devam eden grupta 18 ay olarak saptanmıştır. TSK iki grup arasındaki farklı saptanmamıştır (34). Aynı grup 2008 ASCO' da tedaviye 3 yıl sonunda ara verildiğinde ortaya çıkan sonuçları açıkladılar. 50 hastanın dahil edildiği çalışmada tedaviye ara verilen ve tedaviye devam eden grubun 1 yıllık PSK'ları sırasıyla %23,7 ve %87,7 saptanmıştır. TSK oranları iki grup arasında benzer saptanmıştır(35)

De Matteo ve ark. tarafından, opere GİST tanısı olan ve tümör boyutu 3 cm'den büyük olan hastaların dahil edildiği çalışmada, imatinibin adjuvan kullanımını değerlendirilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılarak bir gruba imatinib ikinci gruba plasebo uygulanmıştır. Plasebo kolundaki hastalara progresyon geliştiğinde imatinib koluna geçiş izni verilmiştir. Ortalama 19,7 aylık izlem sonunda imatinibin plaseboya göre istatistik olarak anlamlı PSK süresini uzattığı gösterilmiştir (36).

Sunitinib (SU11248):

Sunitinib küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörüdür. Selektif olarak KIT, PDGFRA, PDGFRB, VEGFR1-2-3, FMS benzeri tirozin kinaz3, koloni stimüle edici faktör 1 reseptörü, RET reseptör inhibitörüdür (14,20,37-39).

Maki ve ark. 2005 ASCO da sundukları çalışmada imatinib intoleransı gelişen ya da imatinib ile progresyon saptanarak faz1-2 sunitinib çalışmasına dahil edilmiş olan 97 hastadan 6 aydan uzun süre klinik fayda gözlenen 32 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama 1 yıllık tedavi sonrasında hastalardan sadece 6' sında progresyon saptanmıştır. Hastalarda saptanan evre3-4 yan etkiler, hipertansiyon, asemptomatik lipaz yükselmesi, nötropeni, halsizlik olarak sıralanmıştır (40). Demetri ve ark. 2006 yılında 312 metastatik, inoperabl, imatinib intoleransı gelişen ya da imatinib ile progresyon gelişen GİST tanılı hastaları değerlendirdikleri çalışmada hastalar iki gruba ayrılarak, bir gruba sunitinib diğer gruba plasebo uygulanmış, plasebo grubunda olan hastalarda progresyon saptandığında, sunitinib ile devam edilmesi planlanmıştır. Ortalama PSK sunitinib kolunda 24,1 hafta, plasebo kolunda 6,0 hafta saptanmış ve iki grup arasındaki fark istatistik olarak anlamlı saptanmıştır. PY, SHY, progresif hastalık, sunitinib kolunda sırasıyla %7, %58, %19 saptanırken, plasebo kolunda 0%, %48, %37 saptanmıştır. İki grubun yanıt oranları arasındaki fark istatistik olarak anlamlı saptanmıştır. Plasebo kolunda iken progresyon gelişen ve sunitinib kullanmaya başlayan hastalarda %10,2 oranında PY, %7 oranında SHY elde edilmiştir. Sunitinib kolunda yanıt kadar geçen süre ortalama 10,4 hafta olarak saptanmıştır. Ciddi yan etki sunitinib kolunda %20, plasebo kolunda %5 oranında saptanmıştır. Hastalarda evre 4 hematolojik yan etkiler dışında evre 4 yan etki gözlenmemiştir. Sunitinib kolunda en fazla grade 3 halsizlik saptanırken, el-ayak sendromu, diare, hipertansiyon, gelişen diğer ciddi yan etkiler olarak sıralanmıştır (41). Aynı hastaların uzatılmış izlem sonuçları ASCO 2008'de

açıklanmıştır. Plasebo ve sunitinib kolunda sağ kalım farkının devam ettiği açıklanmıştır (42). Heinrich ve ark. faz 1-2 sunitinib çalışmasına dahil edilen hastaların bloklarını KIT ve PDGFRA mutasyonu yönünden değerlendirdiler. Sonuçta 97 hastanın 78 i genotip için değerlendirilebilir durumdaydı. %83 KIT mutasyonu, %5 PDGFRA mutasyonu saptanmıştır. Objektif yanıt oranı, ortalama PSK süresi, ortalama TSK süresi KIT ekzon 9 mutasyonu saptananlarda ekzon 11 mutasyonu saptananlardan istatistiki olarak anlamlı fazla saptanmıştır (43).

Nilotinib (AMN107):

Nilotinib, KML' de Bcr-Abl füzyon gen inaktivasyonuna neden olduğu gösterilen yeni bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Ayrıca KIT, PDGFRA inhibisyonu yapmaktadır (44). Nilotinibin, imatinib ile kombine ya da tek başına kullanıldığı faz 1 çalışmada, nilotinib kolunda ortalama PSK süresi 168 gün, ortalama hastalık kontrol süresi 158 gün olarak saptanmıştır (45). Montemurro ve ark. imatinib ve sunitinib rezistansı ya da intoleransı gelişen hastaları değerlendirdikleri çalışmada hastalara günlük 800 mg nilotinib uygulanmıştır. Hastaların %69 unda hastalık progresyonu ve %12 sinde yan etkiler nedeniyle tedavi durdurulmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların %10 unda (1 hastada TY 4 hastada PY) objektif yanıt, %37 sinde SHY elde edilmiştir. Ortalama PSK 12 hafta, ortalama TSK 34 hafta olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %12 si, anoreksi, karın ağrısı, diare, iskemi, QT uzaması nedeniyle nilotinib kullanımını durdurdıkları belirtilmiştir (46).

Sorafenib:

Sorafenib, multitirozin kinaz inhibitörüdür. RAF kinaz, VEGF reseptör 2 ve 3, PDGFRB, KIT, FLT-3 ve RET proto-onkojen reseptörü blokajı yapar. Wiebe ve arkadaşları tarafından 2008 yılında ASCO da imatinib ve sunitinib dirençli ya da intolerans gelişen metastatik ya da inoperabl GİST tanılı hastalara sorafenibin tek ajan kullanıldığı faz 2 çalışmanın ilk sonuçları açıklanmıştır. SHY oranı %58, PY oranı %13 olarak saptanmıştır (47). Reichardt ve ark. tarafından 2009 ASCO'da sorafenibin, imatinib, sunitinib, nilotinib dirençli hastalara 4.basamak tedavi olarak uygulandığı çalışmanın ilk sonuçları açıklanmıştır. %19 PY, %44 SHY elde edilmiştir. (48)

RAD001 (Everolimus):

mTOR kinaz (mammalian Target Of Rapamycin) inhibitörüdür. Dumez ve ark.

tarafından 2008 ASCO da everolimusun daha önce imatinib veya imatinib ve sonrasında ikinci basamakta tirozin kinaz inhibitörü dirençli hastalarda kullanıldığı faz 1-2 çalışma sonuçları açıklanmıştır. Hastalara everolimus ve imatinib kombine olarak uygulanmıştır. 4 haftalık PSK yalnızca imatinib dirençli hastalarda %17,4 saptanırken, imatinib ve ikinci basamak tirozin kinaz dirençli hastalarda %37,1 olarak saptanmıştır (49).

Perifosine:

Perifosine Akt yolağının aktivasyonunu inhibe eder. Bu nedenle KIT ilişkili imatinib direncini kırabileceği düşünülmektedir. Conley ve ark. 2009 ASCO da sundukları faz2 çalışmada, imatinib dirençli hastalara imatinib ve perifosine kombine uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 36 hastadan 16' sında SHY elde edilmiştir (50).

Motesanib (AMG706):

Motesanib, multitirozinkinaz inhibitördür. Yamada ve ark. 2008 gastrointestinal kanserler sempozyumunda imatinib dirençli hastalara motesanibin uygulandığı faz 2 çalışmanın ilk sonuçlarını açıkladılar. Çalışmaya dahil edilen ve en az bir doz motesanib kullanan 35 hasta yanıt açısından değerlendirildiğinde 1 hastada PY, 7 hastada SHY elde edilmiştir. Ortalama PSK süresi 113 gün olarak saptanmıştır (51).

IPI504:

Isı şok protein 90' ı (Hsp90) hedef alan bir moleküldür. Hsp90, şaperon proteinler ailesinde yer almaktadır. Kanser hücrelerinde aşırı ekspresyonu ile bu hücrelerin yaşamasını sağlamaktadır. Laboratuvar çalışmalarında, Hsp90 protein inhibisyonu ile mutasyon olan KIT selektif inhibisyonu meydana geldiği gösterilmiştir. Wagner ve arkadaşlarının 2008 ASCO' da sundukları faz 1 çalışmaya tirozin kinaz dirençli GİST ve metastatik yumuşak doku sarkomu tanılı hastalar dahil edildiği ve çalışma sonunda %22 PY, %66 SHY elde edildiği açıklanmıştır (52).

Vatalanib (PTK787/ZK222584):

Vatalanib oral multitirozin kinaz (VEGFR1-2-3, KIT, PDGFR) inhibitörüdür (53). İmatinib dirençli metastatik GİST tanılı hastalara vatalanibin uygulandığı faz 2 çalışmada, %13 PY, %53 SHY sağlandı. PY elde edilen hastalarda yanıt devam süresi 10,1 ay olarak saptanırken, ortalama PSK süresi 8,5 ay saptanmıştır. Hastalarda en sık gözlenen yan etkiler halsizlik, bulantı, asteni, proteinüri, karın ağrısı, ateş olarak saptanmıştır (54).

Masatinib (AB1010):

Masatinib invitro olarak, KIT mutasyonu olmayan ya da KIT reseptör tirozin kinazın juxtramembran bölgesinde mutasyonu olanlarda imatinibden daha etkin olduğu gösterilmiş olan tirozin kinaz inhibitörüdür. Cesne ve ark. ASCO 2009'da sundukları faz2 çalışmaya daha önce tirozin kinaz inhibitörü kullanmamış, metastatik ya da lokal ileri GİST tanılı hastalar dahil edilmiştir. Ortalama 23,7 aylık izlem sonunda %6,7 TY, %43,3 PY, %46,7 SHY elde edilmiştir. Yanıt kadar geçen ortalama süre 5,7 ay, ortalama PSK süresi 27,2 ay, 2 yıllık PSK oranı %60,2 olarak saptanmıştır (55).

Sonuç

Lokalize GİST tedavisi cerrahidir. Uygulanan cerrahi tedavi ile tümörün tam olarak çıkarılması planlanmaktadır. Fakat hastaların yalnızca %40-60'ında cerrahi tedavi mümkün olmaktadır. Karaciğer ve periton metastazı hastalarda sıklıkla saptanmaktadır (11). Metastatik ya da inoperabl GİST tanılı hastalarda kemoterapi ya da radyoterapi etkin tedavi yöntemi değildir. İmatinibin kullanılmaya başlamasından sonra, metastatik ya da inoperabl GİST tanılı hastalarda yaklaşık %80 oranında hastalık kontrol oranı elde edilmektedir. Günümüze kadar yapılmış olan çalışma sonuçları değerlendirildiğinde inoperabl ya da metastatik GİST tanılı hastaların tedavisine günlük 400 mg imatinib ile başlanması uygun olacaktır (26,27). Fakat düşük ve yüksek dozları karşılaştıran çalışmalar ve metaanaliz sonucu değerlendirildiğinde özellikle ekzon 9 mutasyonuna sahip hastalarda günlük 800 mg imatinib dozu standart kullanım olmasa da PSK avantajı gösterilmiş olması nedeniyle akılda tutulması gerekmektedir (28,32). Düşük dozda imatinib ile tedaviye başlanmış olan hastalarda progresyon geliştiğinde kullanılan imatinib dozunun artırılması uygun olacaktır (28,30,31). İmatinib ile yanıt elde edilen hastalarda yapılan çalışmalar progresyon gelişene kadar ya da intolerans gelişene kadar tedaviye devam edilmesi planlanmış olmasına rağmen, tedavi süresi net değildir. Yapılan iki çalışma sonucunda tedaviye bir yıl ya da üç yıl sonunda ara verilerek progresyon gelişen hastalarda yeniden tedaviye aynı dozda başlandığında tedaviye ara vermeyen grupta PSK avantajı sağlanmıştır. İmatinib tedavisine ara verilmesi kısa zamanda progresyona neden olması nedeniyle progresyon gelişimine ya da intolerans gelişimine kadar imatinib tedavisine devam edilmesi uygun tercih olacaktır (34,35).

Sunitinibin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışma sonunda, imatinib ile progresyon gelişen

hastalarda, sunitinib kullanım onayı almıştır. İmatinib ile progresyon gelişen hastalarda yüksek doz imatinibe geçilmesi ve sonrasında progresyon geliştiğinde sunitinib başlanması uygun seçenek olacaktır (41,42). Meydana gelen imatinib direncini ortadan kaldırabilmek için imatinib ile progresyon gelişen hastalarda imatinibin, everolimus ya da perifosine ile kombine kullanıldığı çalışmalar da bulunmaktadır (49,50). Ayrıca imatinib ile progresyon gelişen hastalarda IPI504, vatalanib, motesanib ile yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (51,52,54). Fakat plasebo kontrollü çalışma yalnızca sunitinib için yapılmıştır (41). Bu nedenle imatinib ile progresyon gelişen ya da imatinib intoleransı gelişen hastalarda sunitinib kullanılması uygun seçenek olacaktır. Sunitinib ile progresyon gelişen hastalarda standart tedavi yaklaşımları bulunmamaktadır. Fakat faz 2 çalışmalar değerlendirildiğinde nilotinib ya da sorafenib kullanılması düşünülebilir (46,47). Ayrıca daha önce iki basamak tirozin kinaz inhibitörü ile progresyon gelişen hastalarda everolimus ve imatinibin kombine olarak kullanıldığı faz1-2 çalışma bulunmaktadır (49). Üçüncü basamak tirozin kinaz inhibitörü ile progresyon gelişen hastalarda yapılan yalnızca bir adet faz2 çalışma bulunmaktadır. Daha önceki basamaklarda imatinib, sunitinib, nilotinib ile progresyon gelişen hastalarda sorafenibin etkinliğinin gösterildiği faz 2 çalışma bulunmaktadır. Dördüncü basamak tedavi düşünülebilecek hastalarda daha önce kullanılmadıysa, sorafenib kullanımı akılda tutulması gerekmektedir (48).

Current options in Medical Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors

Abstract

Gastrointestinal stromal tumor is the most common mesenchymal tumor of the gastrointestinal tractus. The main treatment of localized gastrointestinal stromal tumor is surgery. Before the utilization of imatinib, there had been very limited efficacy of conventional chemotherapeutic agents in the treatment of inoperable and metastatic gastrointestinal stromal tumor. After the approval of imatinib in the treatment of gastrointestinal stromal tumor, a dramatic improvement in the survival of this disease was achieved. However if progression occurs while using imatinib, it will be appropriate to change the treatment into sunitinib. If progression is observed after the second line treatment, then other tyrosine kinase inhibitors like nilotinib or sorafenib can be an option depending on the available data from phase II trials.

Key words: *Gastrointestinal stromal tumor, imatinib, sunitinib, sorafenib, nilotinib*

Kaynaklar

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438:1–12.
2. Joensuu H, Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors: a review. *Acta Orthop Scand Suppl* 2004; 75: 62–71.
3. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33:459–465.
4. Goettsch WG, Bos SD, Breckveldt-Postma N, Casparie M, Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005; 41:2868–2872.
5. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. *Cancer* 2005; 103:821–829.
6. Rubio J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR, Miró J, Vilardell L, Gironès J, et al. Populationbased incidence and survival of gastrointestinal stromal tumours (GIST) in Girona, Spain. *Eur J Cancer* 2007; 43:144–148.
7. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:162–168.
8. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990–2003: the Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005; 117:289–293.
9. Van der Zwan SM, Dematteo RP. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. *Cancer* 2005; 104:1781–1788.
10. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastric (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol*. 2000; 13(5):577-585.
11. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognosis in the imatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103:821–829.
12. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-

- function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577–580.
13. Blackstein ME, Blay JY, Corless C, Driman DK, Riddell R, Soulières D, et al. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2006; 20:157–163.
 14. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22:3813–3825.
 15. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al. NCCN Task Force Report: Management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN Clinical Practice Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5(Suppl 2):1–29.
 16. Duensing A, Joseph NE, Medeiros F, Smith F, Smith F, Hornick JL, et al. Protein Kinase C theta (PKCtheta) expression and constitutive activation in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Cancer Res* 2004; 64(15):5127-5131.
 17. Braggio DA, Romano S, Small IA, Soares FA, Ferreira CG, Guimarães DP. Protein kinase C teta (PKCteta) expression as a potential diagnostic marker for KIT-negative GIST. *J Clin Oncol* 2009; 27: abstr 10561.
 18. Wrest RB, Corless CL, Chen X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 2004; 165(1):107-113.
 19. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21:4342–4349.
 20. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299:708–710.
 21. Yuzawa S, Opatowsky Y, Zhang Z, Mandiyan V, Lax I, Schlessinger J. Structural basis for activation of the receptor tyrosine kinase KIT by stem cell factor. *Cell* 2007; 130:323–334.
 22. Cohen MH, Dagher R, Griebel DJ, Ibrahim A, Martin A, Scher NS, et al. US. Food and Drug Administration Drug Approval Summaries: Imatinib Mesylate, Mesna Tablets, and Zoledronic Acid. *The Oncologist* 2002; 7:393-400.
 23. 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; 344:1052-1056.
 24. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Zigler AJ. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000; 96:925-932.
 25. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358:1421-1423.
 26. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347(7):462-463.
 27. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, et al. Long-Term Results From a Randomized Phase II Trial of Standard- Versus Higher-Dose Imatinib Mesylate for Patients With Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26:620-625.
 28. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364:1127–134.
 29. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41:1751–1757.
 30. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, et al. Phase III Randomized, Intergroup Trial Assessing Imatinib Mesylate At Two Dose Levels in Patients With Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Expressing the Kit Receptor Tyrosine Kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26:626-632.
 31. Debiec-Rychtera M, Sciotb R, Le Cesne A, Schlemmere M, Hohenbergerf P, van Oosteromc AT, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42:1093–1103.
 32. Van Glabbeke M, Owzar K, Rankin C, Simes J, Crowley J. GIST metaanalysis Group. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis based on 1640 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007:abstr 10004.
 33. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CD, et al. Correlation

- of Kinase Genotype and Clinical Outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of Imatinib Mesylate for Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:5360-5367.
34. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Delbaldo C, et al. Prospective Multicentric Randomized Phase III Study of Imatinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Comparing Interruption Versus Continuation of Treatment Beyond 1 Year: The French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:1107-1113.
 35. Adenis A, Cassier PA, Bui BN, Rios M, Duffaud F, Bertucci F, et al. Does interruption of imatinib (IM) in responding patients after three years of treatment influence outcome of patients with advanced GIST included in the BFR14 trial? *J Clin Oncol* 2008; abstr 10522.
 36. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, George D Demetri, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1097-1104.
 37. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26:620-625.
 38. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21:4342-4349.
 39. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al: Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor - gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2003; 125:660-667.
 40. Maki RG, Fletcher JA, Heinrich MC, Morgan JA, George S, Desai J, et al. Results from a continuation trial of SU11248 in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2005; abstr 9011.
 41. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1329-1338.
 42. Demetri GD, Huang X, Garrett CR, Schöffski P, Blackstein ME, Shah MH, et al. Novel statistical analysis of long-term survival to account for crossover in a phase III trial of sunitinib vs. placebo in advanced GIST after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2008; 26; abstr 10524.
 43. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and Secondary Kinase Genotypes Correlate With the Biological and Clinical Activity of Sunitinib in Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumor. *J Clin Oncol* 2008; 26:5352-5359.
 44. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Brügger J, Cowan-Jacob SW, Ray A, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 2005; 7:129-141.
 45. Blay JY, Casali PG, Reichardt P, von Mehren M, Debiec-Rychter M, Bailey S, et al. A phase I study of nilotinib alone and in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors: Study update. *J Clin Oncol* 2008; 26:abstr 10553.
 46. Montemurro M, Schöffski P, Reichardt P, Gelderblom H, Schutte J, Hartmann JT, et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. *Eur J Cancer* 2009; 45:2293-2297.
 47. Wiebe L, Kazsa KE, Maki RG, D'Adamo DR, Chow WA, Wade JL, et al. Activity of sorafenib in patients with imatinib and sunitinib-resistant gastrointestinal stromal tumors: A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *J Clin Oncol* 2008; 26:abstr 10502.
 48. Reichardt P, Montemurro M, Gelderblom H, Blay JY, Rutkowski P, Bui B, et al. Sorafenib fourth-line treatment in imatinib-, sunitinib-, and nilotinib-resistant metastatic GIST: A retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27:abstr 10564.
 49. Dumez H, Reichardt P, Blay JY, Schöffski P, Morgan JA, Ray-Coquard IL, et al. A phase I-II study of everolimus (RAD001) in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: abstr 10519.
 50. Conley AP, Araujo D, Ludwig J, Ravi V, Samuels BL, Choi H, et al. A randomized phase II study of perifosine plus imatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2009; 27:abstr 10563.
 51. Yamada Y, Sawaki A, Nishida T, Komatsu Y, Kanda T, Doi T, et al. Phase II study of motesanib diphosphate (AMG 706) in Japanese patients with advanced

- gastrointestinal stromal tumors who developed progressive disease or relapsed while on imatinib mesylate. Gastrointestinal Cancers Symposium 2008; abstr 107.
52. Wagner AJ, Morgan JA, Chugh R, Rosen LS, George S, Gordon MS, et al. Inhibition of heat shock protein 90 with the novel agent IPI-504 in metastatic GIST following failure of tyrosine kinase inhibitors or other sarcomas: Clinical results from phase I trial. *J Clin Oncol* 2008; 26:abstr 10503.
 53. Wood JM, Bold G, Buchdunger E, Cozens R, Ferrari S, Frei J, et al. PTK787/ZK 222584, a novel and potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, impairs vascular endothelial growth factor-induced responses and tumor growth after oral administration. *Cancer Res* 2000; 60:2178–2189.
 54. Joensuu H, De Braud F, Coco P, De Pas T, Putzu C, Spreafico C, et al. Phase II, open-label study of PTK787/ZK222584 for the treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumors resistant to imatinib mesylate. *Ann Oncol* 2008; 19:173–177.
 55. Le Cesne A, Blay J, Bui NB, Bouché O, Adenis A, Domont J, et al. Masatinib mesylate in imatinib-naive locally advanced or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results of the French Sarcoma Group phase II trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:abstr 10507.