

Gastrointestinal stromal tümörler ve imatinib (Glivec®) tedavisi

Ömer Dizdar¹, Nilüfer Güler²

¹Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

²Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Ünitesi, Ankara

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleridir. Miyenterik plexusta bulunan pacemaker hücreleri olan “Cajal interstisyel hücreleri”nden ya da öncüllerinden ve sindirim sisteminin düz kas hücrelerinden köken alırlar [1-3]. Önceki yıllarda leyomyom, leyomyosarkom olarak adlandırılan tümörlerin büyük çoğunluğunun aslında GİST olduğu düşünülmektedir [2]. Eski ve yeni terminoloji Tablo 1’de özetlenmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ

GİST’lerin insidansı 100,000’de 2 olup, genellikle dördüncü dekattan sonra ortaya çıkarlar (ortalama 60 yaş). Bazı serilerde erkeklerde daha sık saptanmış olmakla birlikte genelde kadın erkek dağılımı eşittir [1]. GİST’ler bazı tümör sendromlarının bir komponenti olarak da bulunabilirler: Mayo Kliniği’nden endokrin patolog J. Aidan Carney’in tanımladığı Carney triadında, gastrik GİST’ler paragangliomalarla ve akciğer kondromlarıyla birlikte bulunabilirler. GİST’lerin nörofibromatozis tip 1 ile de ilişkili olabileceği gösterilmiştir [2].

Gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde bulunabilirler, ancak sıklıkla mide (%39-70) ve ince bağırsakta (%20-32), daha nadir olarak kolon ve rektumda (%5), özefagusta (%2) ve apendikte bulunurlar. Bazen primer olarak omentum, mezenter veya retroperitondan da köken alabilirler [1-3].

SEMPTOMLAR ve TANI

Hastalık erken evrelerde genellikle asemptomatiktir. İleri evrelerde en sık semptomlar; karın ağrısı (%50-70), gastrointestinal sistemde kanama (%20-30) ve karında kitle palpe edilmesidir [1,2].

Tanıda görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) oldukça önemlidir. Ayrıca, GİST’ler endoskopide ya da kolonoskopide submukozal kitle, çift kontrastlı kolon grafisinde düzgün sınırlı dolma defekti ya da endoskopik ultrasonografide muskularis propria kökenli hipokoik lezyon olarak görülebilir. Bu hastalarda endoskopik veya perkütan biyopsi ekilim yoluyla tümörün yayılımına neden olabileceği için, cerrahi ihtimalini ortadan kaldıracak lenfoma gibi bir ön tanının olduğu durumlar dışında önerilmemektedir. Preoperatif olarak tanı kesin değilse intraoperatif frozen patoloji yoluyla cerrahinin nasıl yönlendirileceğine karar verilmelidir [1,2]. Spesimende muskularis propria kökenli işi-epiteloid hücreler görülmesi ve immünohistokimyasal olarak c-kit ve CD34 pozitif boyanma tanıyı kesinleştirir. Düz kas aktini pozitifliği, desmin ve S100 ile negatif reaksiyon da tanıyı destekler [4].

Genelde hastaların %50’sinde ilk tanıda metastaz mevcuttur. En sık metastaz bölgeleri sırasıyla %60 karaciğer, %20 periton ve daha nadir olarak lenf nodu, kemik ve akciğerlerdir.

Tablo 1. Önceki diagnostik terminoloji ve yeni GIST terminolojisi

Özefageal leyomyiom	Bu tümörlerin çoğu histolojik ve klinik olarak GIST'lerden ayırdır ve gerçek leyomyiomlardır.
Özefageal leyomyosarkomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leyomyosarkomlardır.
Gastrik leyomyiomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leyomyiomlardır.
Gastrik leyomyoblastomlar	Epiteloid GIST'lere karşılık gelir.
Gastrik leyomyosarkomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir.
İnce bağırsak leyomyiom ve leyomyosarkomları	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir.
Kolonik ve rektal leyomyiomlar	Intramural tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leyomyiomlardır.
Kolonik ve rektal leyomyosarkomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leyomyosarkomlardır.
Omentum ve mezenter kökenli leyomyiomlar ve leyomyosarkomlar	Bu tümörlerin çoğu GIST'lerdir. Az bir kısmı gerçek leyomyosarkomlardır.
Retroperitoneal leyomyosarkomlar	GIST'lerin %30'unu oluşturur.

PATOFİZYOLOJİ

KIT proto-onkogeni dördüncü kromozomun uzun kolunda bulunur. c-kit proteini (CD117) KIT proto-onkogeninin ürünü olan bir transmembran büyüme faktörü reseptörüdür. İntraselüler bölgesinde tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Bu reseptör "Stem Cell Factor (SCF)" ya da steel faktörü denen ligandının bağlanmasıyla aktive olur ve bir dizi otofosforilasyon işlemiyle uzak sinyal kaskadlarını aktive eder; hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptoziste düzenleyici rol oynar. GIST'ler çoğunlukla (%85-100) c-kit proteinini eksprese ederler [5,6]. Diğer birkaç tip tümörde de c-kit pozitifliği saptanmış olup, bunlar metastatik melanom, şeffaf hücreli sarkomlar, nöroblastom, Ewing tümörü, anjiyosarkom, mastositom, seminom ve küçük hücreli akciğer karsinomu gibi tümörlerdir [3].

KIT genindeki mutasyonlar, c-kit'in ligandı olmaksızın devamlı sinyal üreterek kontrolsüz hücre proliferasyonuna ve apoptozise direnç gelişmesine yol açar. Özellikle ekzon 11'deki mutasyonlar daha büyük tümör çapı, daha agresif davranış ve dolayısıyla daha kötü prognozla ilişkili olarak bulunmuştur. Tümör boyutu ve mitoz oranı tümör davranışı ile ilgili en önemli belirleyicilerdir. ≤ 5 mitoz/50 HPF (HighPowerField) ve ≤ 2 cm tümörler genelde benign davranış gösterir. Beşten fazla mitoz izlenen tümörlerde yaygın intraabdominal yayılım ve karaciğer metastazı sık görülür (malign GIST). Midede yerleşim iyi prognozlu. Diğer kötü prognoz göstergeleri anöploid, ilk ta-

nıda metastaz olması, rezektabl olmayan tümörler, ileri yaş ve erkek cinsiyettir [1,2,7,8]. Nadir olarak kemik ve akciğer metastazı ya da uzak cilt altı bölgelere de metastaz saptanabilir.

TEDAVİ

Metastatik olmayan hastalıkta primer tedavi cerrahidir. Malign GIST'lerde tam rezeksiyon sonrası nüks sık görülür. Lokal hastalıkta nüks oranı %35 iken, lokal ileri veya yaygın hastalıkta tam rezeksiyon sonrası nüks oranı %90'ı bulmaktadır. Nüks çoğunlukla lokal ya da karaciğer metastazı şeklinde olur ve primer cerrahiden 10-15 yıl sonra bile görülebileceğinden uzun süre takip çok önemlidir. Rezeksiyon sonrası beş yıllık sağkalım değişik merkezlerde %30-50 civarındadır. Metastazektominin faydası tartışmalıdır, ancak nüks eden hastalığın tamamının çıkarılmasının sağkalım üzerine olumlu etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır [9]. Rezektabl olmayan ya da metastatik GIST'ler konvansiyonel sitotoksik tedaviye dirençli tümörlerdir [3]. Radyoterapinin de faydalı olduğunu gösteren veri yoktur. Metastatik GIST olan hastalarda ortanca sağkalım 20 ay, lokal nüksü olanlarda 9-12 ay olarak rapor edilmiştir [6].

İmatinibin tedavide kullanımı

İmatinib mesilat bazı tirozin kinazları, ATP bağlama bölgesini kompetitif olarak bloke ederek selektif olarak inhibe eder. Bunlar intraselüler ABL kinaz (kro-

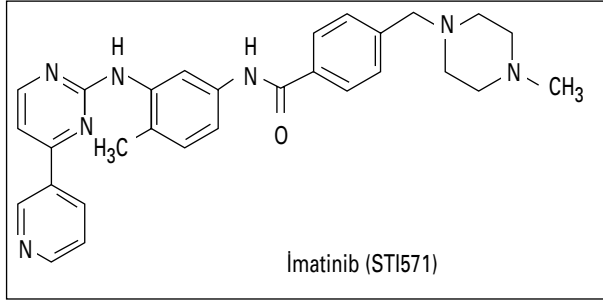
nik miyelositik lösemi), KIT transmembran reseptörü ve "Platelet Derived Growth Factor (PDGF)" reseptörleridir. Bu inhibisyon proliferasyonun durmasına ve apoptotik hücre ölümüne neden olur [10]. Şubat 2002 tarihinde CD117 (c-kit) pozitif rezektabl olmayan ve/veya metastatik malign GİST'lerde imatinib kullanımı "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından onaylanmıştır. Türkiye'de de 7 Ocak 2003 tarihinde Sağlık Bakanlığı tarafından GİST'lerde kullanımı için ruhsat verilmiştir (Şekil 1).

Başlangıç dozu 400-600 mg/gün'dür. Hatta bazı araştırmacılar yapılan bir Faz I doz ayarlama çalışmasına dayanarak tolere edebilen hastalarda 800 mg ile başlanabileceğini savunmaktadır. Ancak şu anda önerilen, 400 mg/gün dozuyla başlanması ve yanıt alınan hastalarda bu dozda devam edilmesi, alınamayanlarda 600-800 mg/gün'e kadar dozun artırılmasıdır. Özel-

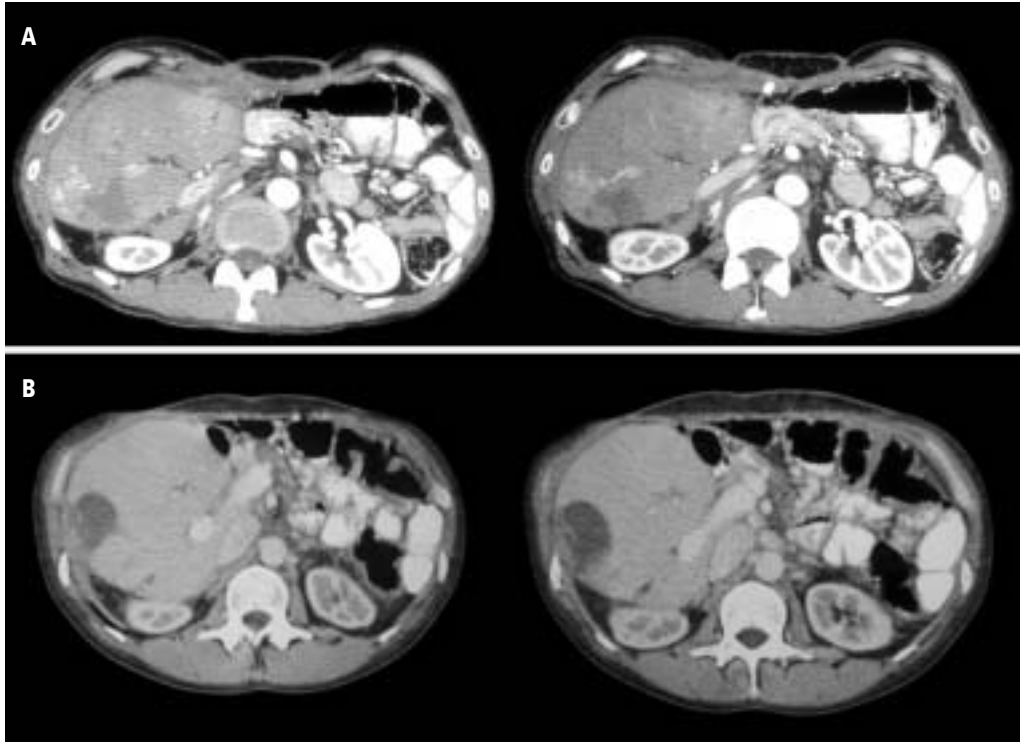
likle performans statusu bozuk ve kaşektik hastalarda 400 mg'dan daha yüksek doz ile başlamak sakıncalı olabilir [11].

İmatinib oral alınımından hemen sonra hızla emilir ve plazmada tespit edilebilir. Plazma yarılanma ömrü 20 saat kadardır. Hastaların çoğunda daha önceden geçirilmiş geniş gastrointestinal cerrahi olduğu halde terapötik plazma düzeylerine tüm hastalarda kolaylıkla ulaşılmıştır [10].

Tedaviye başlandıktan sonra hastalar "F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-pozitron emisyonu tomografisi (FDG-PET)" ile takip edilebilir. PET hastalık yayılımının ve metabolik aktivitesinin takibinde BT'den daha duyarlıdır. BT ve MRG tümörün yerleşimi, boyutu, progresyonu ve invazyonu ile ilgili detaylı bilgi verse de, benign ve malign tümör ayrımı, tümörün metabolik aktivitesi ve skar dokusundan ayrılması konusunda yeterli bilgi sağlayamamaktadır. Bu ayrım imatinib ile tedavi edilmiş GİST olgularında daha da zor olmaktadır, çünkü GİST'lerde metabolik yanıt morfolojik yanıtın daha erken ortaya çıkar ve tümörün metabolik ölümüne her zaman litik selüler yanıt eşlik etmeyebilir. Görüntüleme itibariyle anatomik olarak rezidü tümör görülse de aslında bu doku histolojik olarak dejenerasyon ve fibrozin ibarettir (Resim 1). Bunun değerlendirilmesinde de PET önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, tüm vücut görüntüleme olanağı da olduğundan, uzak metastazların tespitinde de PET kullanılabilir [12].



Şekil 1. İmatinib mesilatın kimyasal yapısı.



Resim 1. Metastatik GİST'li bir hastada imatinib tedavisi öncesi (A) ve sonrasında (B) karaciğerdeki lezyonların görünümü.

Tablo 2. İmatinib ile bağlantılı olabilecek yan etkiler

Yan etkiler	Günlük doza göre görülme sıklığı (%)		
	400 mg	600 mg	Tüm hastalar
Herhangi bir yan etki	97.3	98.6	98
Ödem/sıvı retansiyonu	71.2	77	74.1
Periorbital	45.2	50	47.6
Bacak	26	14.9	20.4
Yüz	8.2	12.2	10.2
Bulantı	50.7	54.1	52.4
İshal	39.7	50	44.9
Miyalji	37	41.9	39.5
Halsizlik	30.1	39.2	34.7
Döküntü	24.7	36.5	30.6
Baş ağrısı	19.2	32.4	25.9
Karın ağrısı	26	25.7	25.9
Flatulans	19.2	24.3	21.8
Kusma	13.7	12.2	12.9
Kanama	11	13.5	12.2
Tümöral kanama	1.4	4.1	2.7
Serebral/subdural kanama	0	0	0
Üst gastrointestinal kanama/perforasyon	4.1	2.7	3.4
Dispepsi	9.6	12.2	10.9
Lakrimasyonda artış	6.8	12.2	9.5
Anemi	5.5	12.2	8.8

2002 yılında yapılmış çok merkezli bir çalışmada, imatinib kullanılan 147 metastatik ya da nüks GİST olan hastada ortalama dokuz aylık izlem sonucunda hiçbir hastada tam remisyon elde edilememiş, ancak hastaların %53.7'sinde parsiyel remisyon (tümör kitesinde %50 veya daha fazla küçülme), %27.9'unda stabil hastalık, %13.6'sında progresyon saptanmıştır. Bu çalışmada tahmin edilen bir yıllık sağkalım %88 düzeyindedir. Tedavi alan hastaların performans statuslarında da belirgin düzelme saptanmıştır. Çalışma yayınlandığı dönemde henüz ortanca sağkalım süresine ulaşamamıştır [6].

Tedavide görülen en ciddi yan etki gastrointestinal ya da intraabdominal kanamadır. Hastaların %5'inde görülebilir. Bunun nedeni ilacın hızlı antikanser etkisine bağlı tümör damarlarında hasar ortaya çıkması olabileceği gibi, ileri evre GİST'lerin doğal seyirinde de kanama görülebileceği bilinmektedir. En sık rastlanan yan etki ise periorbital bölgede, yüzde ve bacaklarda rastlanan ödemdir. Bulantı, ishal, miyalji, halsizlik, döküntü, baş ağrısı, karın ağrısı, flatulans, dispepsi, kusma, lakrimasyonda artış ve anemi diğer yan etkilerdir [10,13] (Tablo 2).

İmatinib; etkinliği, konvansiyonel sitotoksik tedavilere göre belirgin şekilde olumlu yan etki profili ve güvenilirliği göz önüne alındığında molekül hedefli tedavinin önemini ve belki de kanser tedavisinin geleceğini yansıtması açısından çok önemli bir örnektir.

Kaynaklar

1. Sturgeon C, Chejfec G, Espot N. Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of diseases. *Surg Oncol* 2003; 12:21-6.
2. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002; 38(Suppl 5):39-51.
3. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002; 3:655-64.
4. Silva MV, Reid R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): c-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with imatinib. *Pathol Oncol Res* 2003; 9:13-9.
5. Demetri GD. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571). *Eur J Cancer* 2002; 38(Suppl 5):52-9.

Gastrointestinal stromal tümörler ve imatinib (Glivec®) tedavisi

6. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347:472-80.
7. Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, Shimoda T. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer* 2003; 6:39-48.
8. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin HL, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002; 33:478-83.
9. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002; 38(Suppl 5):37-8.
10. Buchdunger E, O'Reilly T, Wood J. Pharmacology of imatinib (STI571). *Eur J Cancer* 2002; 38(Suppl 5):28-36.
11. Siberman S, Joensuu H. Overview of issues related to imatinib therapy of advanced gastrointestinal stromal tumors: a discussion among the experts. *Eur J Cancer* 2002; 38(Suppl 5):66-9.
12. Van Den Abbeele AD, Badawi RD. Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Eur J Cancer* 2002; 38(Suppl 5):60-5.
13. Croom KE, Perry CM. Imatinib mesylate: in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Drugs* 2003; 63:513-22.