

## TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ VE TEDAVİDE KULLANIMLARI

Sevgi KALAYOĞLU-BEŞİŞİK

İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İSTANBUL  
sevgikalayoglu@yahoo.com

### ÖZET

*Kronik miyeloid lösemi (KML) habis hematopoetik progenitör bir hücrenin klonal proliferasyonudur. 1960 yılında, KML hastalarının kemik iliği hücrelerinde bu hastalığa özgü, tipik olmayan bir kromozom tespit edilmiştir. İlerleyen yıllarda Ph kromozomu olarak isimlendirilen söz konusu kromozom anormalliğinin KML'li hastaların % 95'inde bulunduğu ve gen ürününün yapısal aktif bcr-abl tirozin kinaz oluşturduğu belirlenmiştir. Son 5 yılda hastalığın patogenezinin sorumlu olan bcr-abl'nin dahil olduğu tirozin kinaz ailesinin inhibisyonu ile hastalığın tedavi basamaklarında belirgin değişiklik ortaya çıkmıştır. İmatinib bcr-abl'nin dahil olduğu tirozin kinaz ailesini inhibe eden sentetik bir üründür, lösemik gelişimi indükleyen sinyal transdüksiyon yollarının aktivasyonunu fosforilasyona engel olarak önler. Özellikle abl kinaz üzerindeki ATP'nin bağlanma bölgesini bloke eder. Tirozin kalıntılarınun substrat proteinler üzerindeki fosforilasyonunu önler. Bcr-abl için seçici değildir; aynı zamanda trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) için reseptör tirozin kinazları ve öncü hücre faktörünü (SCF), Kit'i ve PDGF ve SCF aracılı hücrel olayları da inhibe eder. Gastrointestinal stromal tümörler (GIST) sindirim kanalında mezenkimal dokudan kaynaklanan yumuşak doku sarkomlarıdır. Sindirim kanalı kanserlerinin yaklaşık % 0.1 – 3'ünü oluştururlar. Genellikle 40 yaş üstünde, ortanca 58 yaş civarında, ortaya çıkarlar ve erkeklerde daha sık görülürler. Oldukça habis seyirli, radyoterapi ve kemoterapiye dirençli olan hastalıkta tek etkili tedavi şekli tümörün geniş lenf düğümü örnekleme yapılmadan tamamen çıkarılmasıdır. Ancak çıkarılmayı takiben hastaların % 90'ında tümör yeniden ortaya çıkar. Tümör c-kit pozitifdir. GIST'de de imatinib ile adjuvan ve neoadjuvan tedavileri kapsayan çalışmalar halen sürmektedir. İlk çalışmalarda saatler içerisinde metabolik yanıt gelişmesi şeklinde etkileyici sonuçlar elde edilmiştir. Halen imatinib lokal ilerlemiş hastalık hali ya da metastaz yapmış hastalıkta standart tedavide kullanılma endikasyonuna sahiptir.*

**Anahtar sözcükler:** gastrointestinal stromal tümör, imatinib, kronik miyeloid lösemi

### SUMMARY

#### Tyrosine Kinase Inhibitors: Novel Strategies in Cancer Therapeutics

*Chronic myeloid leukemia (CML) was the first human malignancy to be associated with a specific genetic lesion, the Philadelphia chromosome, harboring the BCR-ABL oncogene. The BCR-ABL fusion gene encoding a chimeric Bcr-Abl protein with a deregulated tyrosine kinase activity which has been shown to be necessary and sufficient for the transformed phenotype of CML cells. Therefore the Bcr-Abl oncoprotein itself is the best molecular target presented by CML cells because it is not expressed by normal cells. Imatinib, a synthetic ATP-binding inhibitor is effective at inhibiting the autophosphorylation of Abl, the platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), the Kit receptor and the Arg (ABL-related gene) tyrosine kinases at submicromolar concentrations. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are soft tissue sarcomas arising from mesenchymal tissue. GISTs make up approximately 0.1 %-3 % of all GI cancers and is diagnosed in patients at a median of 58 years of age (range 40–80 years) with higher frequency in men. GISTs are highly malignant. Surgery has been the only effective treatment because GISTs are resistant to radiation therapy and chemotherapy. However, surgery alone is often inadequate, with up to 90 % of patients eventually relapsing after resection. Adjuvant and neoadjuvant therapies with imatinib mesylate are still investigational. Based on early clinical trials with the metabolic responses occurring within hours imatinib should be considered the standard of care in metastatic or locally advanced GIST.*

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, gastrointestinal stromal tumors, imatinib

### **Kronik miyeloid lösemide imatinib**

Kronik miyeloid lösemi (KML), habis özellik kazanmış progenitör bir hücrenin klonal proliferasyonu ile ortaya çıkan habis bir hematolojik hastalıktır. Hastalığın alışılmış seyri kronik faz ile başlangıç göstermesi ve yılları kapsayabilen süre içerisinde blastik krize ilerlemesidir. KML'in tanıtıcı sitogenetik özelliği 9 ve 22. kromozomların uzun kolları arasında karşılıklı translokasyondur; t(9;22)(q34;q11). İlk kez 1960 yılında KML hastalarının kemik iliği hücrelerinde bu hastalığa özgül, tipik olmayan bir kromozom tespit edilmiştir. 22.kromozomun uzun kolundan ayrılan kısmın ("Bcr" geni bulunur) 9.kromozomun uzun koluna ("Abl" geni; Abelson fare lösemi proto-onkogeni) gelerek oluşturduğu değişmiş bu kromozoma Philadelphia (Ph) kromozomu ismi verilmiştir<sup>(18)</sup>. KML hastalarının % 95'inde Ph kromozomu mevcuttur<sup>(24)</sup>. Blastik kriz sırasında genellikle KML hücrelerinde *Bcr-Abl* dışında ikincil genetik anormallikler gelişir<sup>(8)</sup>.

Ph kromozomunda değişen gen bölgesi *Bcr-Abl* kısımlarını biraraya getirdiğinden *Bcr-Abl* füzyon geni ismini alır. Söz konusu füzyon gen *Bcr-Abl* proteinini kodlar. Bu protein, bir enzim-tirozin kinaz-aktivitesi göstermektedir ve normal dışı olarak aktivitesinin kontrolü olmamaktadır<sup>(13)</sup>.

### **Kronik miyeloid lösemide moleküler tedavi için hedefler:**

KML, patolojisinde tek bir onkogenin başlıca rolü oynadığı bildirilen ilk insan kanseridir. Habis transformasyonun ortaya çıktığı öncül hücre düzeyinde eritrositler, granülositler, monositler, megakaryositler ve bazı lenfositik kökenli hücreler de dahil olmak üzere tüm KML hücrelerinde var olması (hem kronik hem de akselere fazda) diğer hücrelerde bulunmaması ile *Bcr-Abl* onkoproteini mantıklı bir ilaç tasarımı için ilgi çekici bir moleküler hedef haline gelmiştir<sup>(7)</sup>. Ayrıca *Bcr-Abl* ile ortaya çıkan sinyal iletilişinin bozulması diğer ek ya da yerine geçebilecek sinyal ileti yollarının ortaya konulmasında bilgi sağlayıcı olmuştur.

**Moleküler hedef olarak *Bcr-Abl* gen ürünü:** 1990'lı yılların başında önceleri *Bcr-Abl* geninin işlev görmesi durdurulmaya çalışılmış ancak bu yaklaşım KML'de etkili bir tedavi şekli sağlayamamıştır. Daha sonra çalışmalar genin kodladığı proteinle ilgili olmaya başlamıştır. Çabalar bu gen ürünü ile etkileşime girecek ve onu durdurabilecek küçük moleküllerin bulunması yönünde yoğunlaştırılmıştır.

***Bcr-Abl* onkoproteini:** *Abl* geninin kırılma noktası ekson 2'in 5 no'lu bölgesinde gerçekleşir. *Bcr* geni üzerindeki kırılma noktası değişebilir (örneğin ekson b1 ve b2, b3 ya da b4 arasında) ve sonuçta değişik moleküler kütlelere sahip füzyon protein tirozin kinazlar için kodlama yapan değişik boylarda füzyon gen ürünleri meydana gelebilir. p210<sup>Bcr-Abl</sup> protein tirozin kinaz esas olarak KML'de, p190<sup>Bcr-Abl</sup> Ph + akut

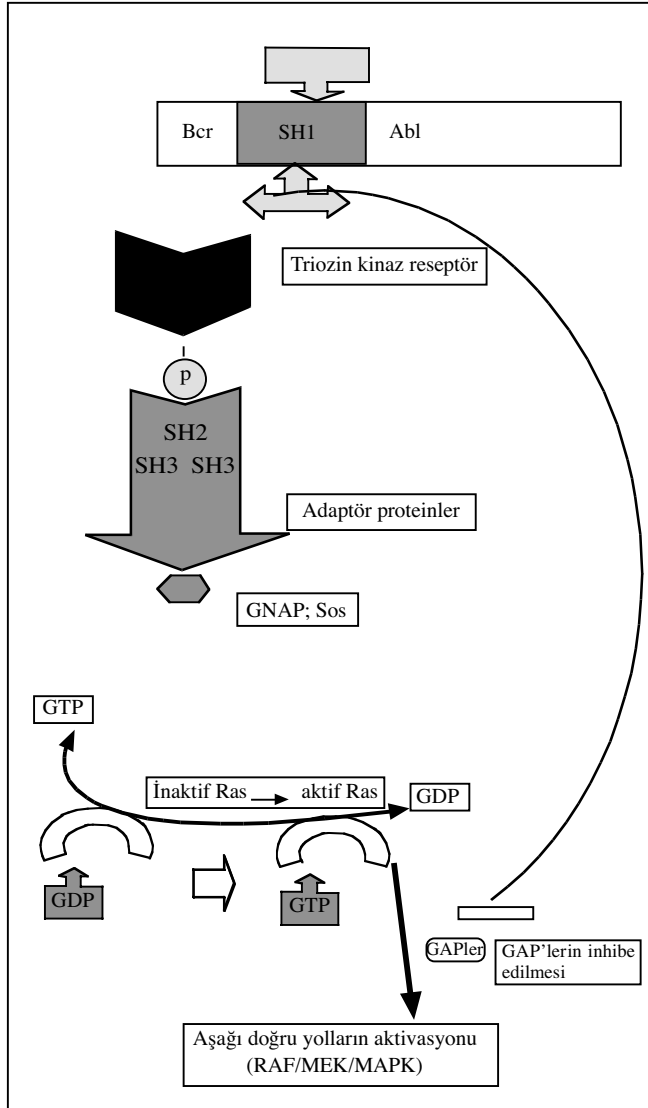
lenfoblastik lösemide (ALL) ve p230<sup>Bcr-Abl</sup> ise KML hastalarının bir alt grubunda eksprese edilir. KML'de hibrid genden transkripsiyonu olan mRNA molekülünde her zaman iki *Bcr-Abl* birleşim tipinden biri bulunur. Bu birleşim tipleri e13a2 (önceden b2a2) ve e14a2 (önceden b3a2) olarak belirtilir. Her iki mRNA'nın da translasyonu sonucu 210kDA molekül ağırlığında bir onkoprotein ortaya çıkar<sup>(17)</sup>.

Normalde kontrol edilebilir özellikte tirozin kinaz aktivitesine sahip ABL proteinine BCR dizisi eklendiğinde aktivitesi kontrolsüz hale geçmekte ve p210<sup>Bcr-Abl</sup>'nin lökomojenik özelliği ortaya çıkmaktadır. BCR onkoproteinlerin dimerizasyonu ile iki *Bcr-Abl* molekülü kendilerine uyan kinaz aktivasyonu bölümünde tirozin eklerini fosforlar. Bundan sonraki basamaklar normal ABL enziminin bir seri proteinle etkileşmesi basamaklarıdır. Ama sonuç kontrolsüz hücre çoğalması, lösemik hücrelerin kemik iliği stromasına adersanın ve mutajenik uyarılara apoptoz şeklinde yanıt verilmesi olgusunun azalmasıdır. Aslında bu etkilerin KML kliniğine katkısı hâlâ tam anlaşılammıştır<sup>(3)</sup>.

***Bcr-Abl* protein yapısı:** *Bcr-Abl* geninde Abl kısmının Src-homolog 1 (SH1) bölümü onkojenik dönüşüm için en gerekli kısımdır. Abl kısmında diğer önemli kısımlar SH2 protein etkileşme ve C-terminal nukleusa lokalize sinyal (NLS), DNA ve aktine bağlanan kısımlardır. Onkoprotein dimerize olmasından sorumludur. 177.pozisyonda yer alan tirozin, Grb-2 gibi adaptör proteinlere bağlanma için çok önemlidir. Amino terminal fosfoserin/fosfotreonin ekleri Abl'in kendisi de dahil olmak üzere SH2 içeren proteinler için gereklidir<sup>(1)</sup>.

***Bcr-Abl*'in tirozin kinaz aktivitesinin önlenmesi:** *Bcr-Abl*'de SH1 kısmı onkojenik dönüşümde başlıca rolü oynamasından dolayı moleküler bir hedeftir. ATP, tirozin kinaz kısmına (SH1) bağlanır. Araştırmalar izoflavinoid, genistein, ve bir antibiyotik olan herbimisin-A'nın bu katalitik etkiyi antogonize eden doğal ürünler olduğunu ortaya koymuştur. Daha sonra çabalar adenosin trifosfat (ATP) ile ya da kinaz kısmına bağlanan substrat ile yarışacak kimyasal yapıda sentetik bileşik elde edilmesine yönelik olmuştur (Şekil). Geliştirilen en başarılı sentetik inhibitör, ATP'ye bağlanarak etkiyen daha önceden STI571 (İsviçre, Novartis firması ürünü Glivec ya da Gleevec) isimlendirilen 2-fenilaminoprimidin, imatinib mesilat olmuştur. Klinik öncesi çalışmalar imatinibin Abl otofosforilasyonunu, trombosit kaynaklı büyüme faktörünü, Kit reseptörü ve Arg (ABL ile ilgili gen) tirozin kinazlarını mikromolar düzeyin altında önlediğini göstermiştir. Ürünün en çarpıcı özelliği son derece özgül olmasıdır. Nitekim diğer tirozin kinazlar üzerine etkisi yok sayılabilir. KML'in öncül hücrelerinin çoğalması imatinib ile önenebilir iken normal kontrol hücreleri neredeyse yok denecek şekilde etkilenmektedir. Ürünün özgül etkisi aynı

zamanda farelerde ve *BCR-ABL*+ hücre serilerinde in-vitro çalışmalarda gösterilmiştir<sup>(20)</sup>.



Şekil: İmatinib ile sinyali yollarının önlenmesi.

**KML tedavisinde imatinib:** İmatinib, klinik çalışmalarda klinik öncesi çalışmaların ürünün tedavi edici olabileceğini göstermesini takiben ilk kez 1998’de kullanılır hale gelmiştir. Bugün ise 60.000’in üstünde hasta tedavi edilmiş durumdadır. Gıda ve İlaç Uygulamaları Kurumu (Food and Drug Administration; FDA) imatinib mesilatın IFN- $\alpha$  tedavisine dirençli, ya da IFN- $\alpha$  tedavisini tolere edemeyen Ph+KML hasta grubunda kullanılmasını Mayıs 2001’de onaylamıştır. Aralık 2002’de FDA Ph+KML’in her fazında (kronik, akselere ya da blastik faz) imatinib mesilatın (ABD’de Gleevec diğer ülkelerde Glivec) ilk basamak tedavisi olarak kullanılmasını onaylamıştır. İmatinib ile ilgili bilimsel araştırmalar yeni tip tedaviler için bilimsel birikimin hızlanmasını amaç edinerek yapılandırılmış kâr gütmeyen özel bir araştırma programı

içerisinde iletirilmiş, KML’de diğer uygulama alanları ve diğer hematolojik habis hastalıklarda kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

**İmatinib etkisinin izlenmesi:** İmatinibin yaygın kullanımına rağmen uzun süreli etki sağladığı bilgisi için hangi göstergelerin kullanılabilmesi henüz netleşmemiştir. İnterferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) tedavisinde beklenen hedefler sitogenetik çalışmaların sonuçlarına dayalıdır. Nitekim IFN- $\alpha$  tedavisi ile ulaşılabilen en iyi sitogenetik anormallik azalması yanıtı [MCR (major cytogenetic response); kemik iliğinde Ph+ metafazda hücre sayısı < % 35] ve tam sitogenetik yanıt [CCR (complete cytogenetic response) kemik iliğinde Ph+ metafazda hücrenin bulunmaması] elde edilmesi uzun süreli sağ kalım sağlanacağı bilgisi verir. Bugünkü bilgilerimizle imatinibin kısa vadede ilerlemesiz sağ kalım sağladığı bilgisi çıkarılabilmektedir. İmatinib ile MCR elde edilmiş hastalarda bu etkinin sağlanmadığı hastalara göre ilerlemenin ilk 24 ay içerisinde anlamlı olarak daha az olduğu gösterilmiştir. Çok merkezli olarak düzenlenmiş ortanca takip süresi 18 ay olan bir Faz 3 çalışması Novartis IRIS çalışmasında yeni KML tanısı konulmuş 1106 hastaya günde 400 mg imatinib ya da IFN- $\alpha$  ile sitozin arabinozid (ARA-C) verilmiş, imatinib kolunda CCR oranı % 76 bulunur iken IFN- $\alpha$  ve ARA-C kolunda bu rakam % 15’de kalmıştır. IFN- $\alpha$  tedavisi ile elde edilen CCR durumunda olduğu gibi imatinib ile elde edilen CCR uzun süreli sağ kalım sağlayacaksa çalışma sonucu imatinibin daha iyi sonuç sağladığını gösterecektir. Ancak bu son durum kanıtlanmamıştır<sup>(14)</sup>.

İmatinib tedavisinde bir diğer önemli sorun direnç gelişimidir. Sonradan direnç gelişiminde en sık neden BCR-ABL kinaz bölgesinde mutasyon gibi gözükmektedir. Bu mutasyon riski özellikle imatinib tedavisi başlandığı sırada hastalık yaşı fazla olan kronik faz KML hastalarında daha yüksektir<sup>(19)</sup>.

İmatinib tedavisine en iyi yanıt yeni tanı konulmuş hastalarda elde edilmektedir. Bu durum bu güne kadar bilinen tek tam iyileşme (“kür”) sağlayıcı tedavi olan allogeneik transplantasyon tedavisinin bir seçenek olarak ilk basamakta yer almasını sarsmış ve tedavi kılavuzlarının değişmesine yol açmıştır. Ancak giderek bir sorun olarak beliren imatinib direnci göz önüne alınırsa allogeneik transplantasyonun geciktirilmemesini direncin erkenden belirlenmesi önleyecektir. Tersinden ele alınırsa tümör yükünün imatinib ile azaltılması ile uzun süreli hastalık kontrolü sağlanırsa morbidite ve mortalitesi fazla olan transplantasyon seçeneğinden kaçınılmış olunacaktır.

**İmatinib tedavisine yanıtın izlenmesi:** IFN- $\alpha$  kullanılan hastalarda çevre kanında *BCR-ABL* transkript düzeyi ile kemik iliğindeki Ph+ metafaz oranı arasında ilişki olduğu

gösterilmiştir. Allogeneik transplantasyon sonrası *BCR-ABL* transkript düzeyinde artış sitogenetik ve hematolojik nüks habercisidir. Çoğu laboratuvarında artık kompetitif kantitatif PCR'ın yerini real-time kantitatif PCR almıştır. Real-time kantitatif PCR sonuçları kalite kontrol çalışmalarına bağlıdır. İşlemin her yönüyle geçerliliğinin sağlanması gereklidir. RNA kalitesindeki değişiklikleri uygun bir kontrol geni ile karşılaştırarak düzeltmek gereklidir. *BCR* ve *ABL* bu amaçla kullanılan iki kontrol genidir. İkisi de düşük düzeyde bulunan genlerdir. Stabiliteleri *BCR-ABL*'ye benzer. Son çalışmalar imatinib tedavisindeki hastalarda Ph+ metafaz oranı ile kemik iliği ve çevre kanı kantitatif PCR ile ölçülen *BCR-ABL* sonuçlarının genellikle uyum içerisinde olduğunu göstermiştir. İmatinib tedavisi altında Ph+ hücrelerde ek kromozom anormallikleri gelişebilir. Bu ek anormalliklerin her zaman klinik öneminin olup olmadığı henüz bilinmemektedir ancak bazen progresyon habercisi olabilirler. Son zamanlarda bazı çalışmalarda metafazdaki Ph- hücrelerde de ek sitogenetik anormallik saptandığı gösterilmiştir. İmatinib tedavisi ile sitogenetik yanıt gelişmiş hastalarda klonal özelliğe karyotipik anormallik geliştiği görülmüştür. Erken dönem kronik fazda olan hastalarda Ph- klonal anormallik gelişmesi daha seyrek. Sonuç olarak henüz net olamayan bu konular göz önüne alınırsa en azından 6 ayda bir kemik iliğinden sitogenetik anormallik izlenmesi gerektiği açıktır<sup>(2)</sup>.

#### **İmatinib tedavisi ile yanıt elde edilmiş hastaların takibi:**

IRIS çalışmasında en iyi moleküler yanıt tedavi başlangıcındaki ortalama değere göre *BCR-ABL/BCR* düzeyinde >3 log azalma olarak tanımlanmıştır. Diğer çalışmalarda *BCR-ABL/ABL* oranının % 0.045 olması en iyi yanıt olarak alınmıştır. Ortanca değer alınması ile hem tam tedavi öncesi değer mutlaka bilinmesi gereği ortadan kaldırılmış hem de laboratuvarın bir bazal düzey belirlemesinin sonraki çalışmalarda uluslararası kullanılabilir ortak bir ölçüt oluşturacağından avantajlı gözükmektedir. Laboratuvar ve örnekler açısından kantitatif PCR ve nested PCR arasında duyarlılık farkı vardır. Yine teknoloji geliştikçe daha düşük düzeydeki *BCR-ABL* transkript oranlarını belirleme imkanı da çıkmaktadır.

Bugünkü teknoloji ile duyarlılık bazal düzeyden >4.5 log azalmayı tespit edebilmektedir. IRIS çalışmasında *BCR-ABL* transkript düzeyinde bazal düzeye göre 4.5 log azalma ölçülebilir en iyi yanıt olarak değerlendirilmiştir. Bu azalma 4.5 log yanıtı olarak ifade edilmiştir.

IRIS çalışmasında yeni KML tanısı konulmuş hastalarda bazal düzeye göre *BCR-ABL* transkript düzeyinde > 3 log azalma oranı 12 ay imatinib tedavisi sonrası % 39, IFN- $\alpha$  ve ARA-C tedavisi sonrası % 2 olarak tespit edilmiştir. 18 ay takip süresi içerisinde tam sitogenetik yanıt gelişmiş hastalarda en azından bir incelemede 4.5 log yanıtı olan hasta oranı ise % 3.6 olarak bulunmuştur. Daha az sayıda hastayı kapsayan

çalışmalarda da benzer *BCR-ABL* transkripti saptanmayan hasta oranları bildirilmiştir. Bir çalışmada günde 400 mg imatinib dozu kullanılmış kronik fazda KML hastalarında *BCR-ABL* transkripti saptanmayan hasta oranı % 13, günde 800 mg imatinib kullanan hastalarda ise % 41 olarak bulunduğu bildirilmiştir (ortalanca takip süresi 14 ay)<sup>(11)</sup>.

#### **Sitogenetik ve moleküler yanıt elde edilmiş hastalarda prognoz:**

IRIS çalışmasında tam sitogenetik yanıt elde edilmemiş hastalarda progresyon (akut faz, tam hematolojik yanıt ya da MCR'a dönüşüm) olasılığı 12 ay içerisinde % 15, bir sonraki 12 ay için ise % 3 oranında olduğu belirlenmiştir. Kronik fazdaki hastalarda erkenden *BCR-ABL* transkript düzeyinde azalmanın görülmesi sitogenetik yanıtın habercisidir. IRIS çalışmasında CCR elde edilmiş ve *BCR-ABL* transkript düzeyinde bazal düzeye göre > 3 log azalma olmuş hasta grubunda prognoz daha iyi olduğu bulunmuştur. Bu durum CCR elde edilmiş hastaların % 58'inde gözlenmiş ve bir sonraki 12 ay içerisinde % 100 oranında progresyonsuz seyir ile birliktelik olasılığı tespit edilmiştir. CCR elde edilmiş ve *BCR-ABL* transkript düzeyinde bazal düzeye göre azalma olmayan hasta grubunda ise progresyonsuz seyir ile birliktelik olasılığı % 5 oranında kalmıştır. > 3 log azalma gözlenmiş hastaların % 95'inde bir sonraki 3-12 ay içerisinde yanıt idame edilmiş ya da daha iyi hale gelmiştir.

#### **Gastrointestinal stromal tümörler**

Gastrointestinal stromal tümörler (GIST'ler), sindirim kanalında mezenkim kaynaklı dokulardan gelişen yumuşak doku sarkomlarıdır. GIST'ler tüm sindirim kanalı kanserlerinin % 0.1-3'ünü ve yumuşak doku sarkomlarının ise yaklaşık % 5'ini oluşturmaktadır. Öte yandan tanı kargaşası nedeni ile daha düşük de bildirilmiş ve görülme sıklığının daha fazla olma olasılığı vardır. Çünkü bir çok GIST'ler son zamanlara kadar histolojik bulguları nedeni ile habis ya da selim leiomyosarkom başlığı altında sınıflandırılmıştır<sup>(22)</sup>. 40 ile 80 yaşları arasında görülebilir, ancak genellikle ortaya çıkış yaşı 58'dir ve erkeklerde daha sık görülür<sup>(4)</sup>. Nadir rastlanılan kötü seyirli tümörlerdir. Eski çalışmalarda 5 yıllık sağ kalım olasılığının % 28-60 olabileceği bildirilmiştir<sup>(12)</sup>. Sağ kalım yüzdelerinin bu kadar geniş olarak farklı sonuçlar halinde olması tümörün biyolojik davranışının değişken olması ile ilişkilidir. Ayrıca kötü değerlerin çoğu tanı konulduğu sırada ilerlemiş hastalık hali ya da metastatik hastalık halinde olan hastalara ait sonuçlardır. GIST'lerin başlıca metastaz yerleri karaciğer ve peritondur<sup>(5)</sup>.

Tümör barsağın kasılmasının sağlanmasında görevli interstisyel hücrelerden kaynaklanır<sup>(15)</sup>. Hastalık genellikle sistemik tedavilere dirençlidir. Çeşitli tek ya da birlikte verilen kemoterapötiklere yanıt oranları düşüktür<sup>(5)</sup>. İlaç direnci kısmen p-glikoproteini ve MDR-1 gibi dışarı pompalama

proteinin fazla miktarda ekspresyonuna bağlanabilir<sup>(21)</sup>. Tanı konulduğunda genellikle fazla miktarda hedef tümör yükü bulunması öte yandan karın içi organların radyasyona duyarlılığı göz önüne alındığında radyoterapinin tedavide kullanımı sınırlıdır. O nedenle tedavide son zamanlara kadar cerrahi kullanılmıştır. Ancak tümörün çıkartılmasını takiben hastaların % 90'ında yakın ya da uzak metastaz şeklinde nüks gözlenmiştir<sup>(25)</sup>. Cerrahi olarak tümörün çıkartılmasını takiben erken nüks olgularında ortanca sağ kalım süresi ciddi olarak (9-16 ay) kısalmaktadır<sup>(25)</sup>.

**GIST'lerde imatinib:** Hemen bütün GIST'ler Kit aracılığıyla anormal sinyal iletiliminde bulunur. Kit, 145-kD ağırlığında membranda yer alan bir glikoproteindir. Bu glikoproteinin ligandı öncü hücre (SCF) faktörüdür<sup>(23)</sup>. SCF aynı zamanda hazırlayıcı faktör olarak ta bilinir. c-kit onkogeninde ekson 11, daha nadiren de ekson 9 ya da 13'de ortaya çıkan aktive edici bir mutasyonun yol açtığı gen ürünü ile ilişkili, yapısal olarak ligandan bağımsız kinaz aktivasyonu sinyal iletiliminde değişmesi ve kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açar<sup>(16)</sup>. Imatinib, kinaz aktivitesinin ortadan kaldırılması ve apoptozun başlatılması ile etkisini göstermektedir. Gıda ve İlaç Araştırmaları Kurumu, 2002'de cerrahi olarak çıkarılmayan ilerlemiş metastatik hastalık halinde ya da nüks GIST'lerde imatinib kullanılmasını onaylanmıştır<sup>(6)</sup>.

İmatinib tedavisi % 14 primer ilaç direnci ve tedavi sırasında kazanılmış direnç sorunu ile karşı karşıyadır<sup>(10)</sup>. Direnç mekanizmaları çok iyi açıklanamamıştır. Ancak c-kit geninde gelişen hem primer hem de kazanılmış mutasyonlar bildirilmiştir. Çok nadir olarak başka bir kinaz aktivasyonu ile tümör hücresinde kit ekspresyonunun kaybolması da bildirilmiştir<sup>(20)</sup>.

**Cerrahi olarak çıkartılabilen GIST'lerde imatinib:** İlerlemiş hastalık halinde olan GIST'lerde imatinib ile elde edilen başarı, daha az tümör yükü olan hastalarda imatinibin daha iyi sonuçlar vereceği düşüncesini oluşturmuştur. Bu nedenle son iki yılın çalışmaları tümörün cerrahi olarak çıkartılmasını takiben imatinib verilmesi ile ilgili olmuştur.

## KAYNAK LAR

1. Barnes DJ, Melo JV: Cytogenetic and molecular genetic aspects of chronic myeloid leukaemia, *Acta Haematol* 2002;108:180-202.
2. Bumm T, Mueller C, Al Ali HK et al: Emergence of clonal cytogenetic abnormalities in Ph-negative cells in some CML patients in cytogenetics remission to imatinib but restoration of polyclonal hematopoiesis in the majority, *Blood* 2003;101:1941-9.
3. Deihninger MW, Goldman JM, Melo JV: The molecular biology of chronic myeloid leukemia, *Blood* 2000;96:3343-56.

4. Dematteo RP, Lewis JJ, Leung D et al: Two hundred gastrointestinal stromal tumors; recurrence pattern and prognostic factors for survival, *Ann Surg* 2000;231:51-8.
5. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM et al: Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571, *Hum Pathol* 2002;33:466-77.
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. 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, *Nat Med* 1996;2:561-6.
8. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z et al: The biology of chronic myeloid leukemia, *N Engl J Med* 1999; 341:164-72.
9. Fletcher JA, Corless CL, Dimitrijevic S et al: Mechanisms of resistance to imatinib mesylate (IM) in advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs) (Özet 3275), *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:815.
10. Heinrich MC, Corless CL, Blanke C et al: KIT mutational status predicts clinical response to STI571 in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs), *J Clin Oncol* 2003;21:4342-9.
11. Hughes TP, Kaeda J, Branford S et al: Frequency of major molecular responses to imatinib (STI571) or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia, *N Engl J Med* 2003;349:1423-32.
12. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S et al: Management of malignant gastrointestinal stromal tumors, *Lancet Oncol* 2002;3:655-64.
13. Kantarjian HM, Melo JV, Tura S et al: Chronic myelogenous leukemia: disease biology and current and future therapeutic strategies, *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, 2000;90-109.
14. Kantarjian HM, Sawyers C, Hochhaus A et al: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia, *N Engl J Med* 2002;346:645-52.
15. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F et al: Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors shows phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal, *Am J Pathol* 1998;152:1259-69.
16. Kitamura Y, Hirota S, Nishida T: Molecular pathology of c-kit proto-oncogene and development of gastrointestinal stromal tumors, *Ann Chir Gynaecol* 1998;87:282-6.
17. Melo JV: The diversity of bcr-abl fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype, *Blood* 1996;88:2375-84.
18. Nowell PC, Hungerford DA: A minute chromosomal in human chronic granulocytic leukemia, *Science* 1960;132:1497.
19. 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* 2003;348:994-1004.
20. Okuda K, Weisberg E, Gilliland DG, Griffin JD: ARG tyrosine kinase activity is inhibited by STI571, *Blood* 2001;97:2440-8.
21. Plaat BE, Hollema H, Molenaar WM et al: Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins, *J Clin Oncol*

- 2000;18:3211-20.
22. Rossi CR, Mocellin S, Mencarelli R et al: Gastrointestinal stromal tumors; from a surgical to a molecular approach, *Int J Cancer* 2003;107:171-6.
23. Rubin BP, Singer S, Tsao C et al: KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors, *Cancer Res* 2001;61:8118-21.
24. Sawyers CL: Chronic myeloid leukemia, *N Engl J Med* 1999;340:1330-40.
25. Sturgeon C, Cheifec G, Epat NJ: Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of disease, *Surg Oncol* 2003;12:21-6.