Efficacy of Sunitinib in Patients with Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumors

İmatinib Dirençli Gastrointestinal Stromal Tümörlü Hastalarda Sunitinipin Etkinliği

Gastrointestinal Stromal Tümörlü Hastalarda Sunitinip Tedavisi
Treatment Sunitinib in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors

Sinem Çubukçu[1], Özkan Kanat[2], Erdem Çubukçu[2], Ömer Fatih Ölmez[2], Mustafa Canhoroz[2], Nilüfer Avcı[2], Mustafa Hartavi[2], Adem Deligönül[1], Serdar Seyhan[1], Aylin Ayyıldız[1], Ünal Taşdemir[1], Osman Manavoğlu[2]
[1]İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakultesi, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, İmatinibe dirençli gastrointestinal stromal tümörlü (GİST) hastalarda sunitinipin etkinliği araştırıldı. Gereç ve Yöntem: Tıbbi tedavileri ve sonuçları hakkında yeterli bilgi elde edilebilen, imatinibe dirençli GIST'i olan toplam 11 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bulgular: Sadece 2 hastada kısmi yanıt ve beş hasta da stabil hastalık gözlendi. Progresyonsuz sağkalım süresi ve genel sağkalım süresi sırasıyla 12 ay ve 8.8 ay olarak bulundu. Sunitinip genellikle iyi tolere edildi. Hemen hemen tüm hastalarda bir veya daha çok tedavi ilişkili yan etki gözlendi. Tartışma: Sınırlı deneyimimize dayanarak, imatinib dirençli hastaların tedavisinde sunitinipin etkin bir tedavi seçeneği olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler

Kanser; Sunitinip; Gastrointestinal Stromal Tümör

Abstract

Aim: In this study, the efficacy of sunitinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (GISTs) was investigated. Material and Method: A total of 11 imatinib-resistant GIST patients who have sufficient information about their medical treatment and outcome were retrospectively analyzed. Results: Partial response was observed in only two patients, and five patients achieved stable disease. Progression free survival and overall time was 8.8 months and 12 months, respectively. Sunitinib was relatively well tolerated. Almost all patients experienced one or more treatment-related adverse event. Discussion: Based on our limited experience, we concluded that sunitinib is reasonable treatment option for patients with imatinib-resistant GIST.

Keywords

Cancer; Sunitinib; Gastrointestinal Stromal Tumors

DOI: 10.4328/JCAM.1375 Received: 06.11.2012 Accepted: 30.11.2012 Printed: 01.07.2014 J Clin Anal Med 2014;5(4): 304-306
Corresponding Author: Erdem Çubukçu, Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Görükle, Bursa, Türkiye.
T.: +90 2242951357 E-Mail: erdemcubukcu@uludag.edu.tr

Giriş

Gastrointestinal stromal tümör (GİST) gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenşimal tümörüdür. Tüm gastrointestinal sistem tümörlerinin % 1'inden daha azını oluşturur. En sık yerleşim yeri mide (%60) ve ince barsaklardır (%30). Ortalama görülme yaşı 60-70'tir [1].

GIST olguları tipik olarak kök hücre faktör reseptörü (KIT, CD 117) eksprese ederler. KIT bir çeşit transmembran glikoprotein olup tip 3 tirozin kinaz reseptör ailesinin bir üyesidir. Protoonkojen c-Kit'in (kromozom 4) bir ürünüdür. GIST olgularının yaklaşık %90'ında KIT geninde bir mutasyon mevcuttur. Mutasyonlar en sık ekzon 11'de, nadiren ekzon 9, 13, 14 ve 17'de oluşmaktadır [2,3]. KIT geninde mutasyonu olmayan çok az sayıdaki olguda trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörleri (PDGFRα) mutasyonu söz konusudur. Bu mutasyonlar hem GIST'lerin oluşmasında hem de metastaz kabiliyeti kazanmasında rol oynamaktadır.

GIST'in primer tedavisi cerrahidir. Ancak, tam cerrahi rezeksiyon yapılan olguların yaklaşık yarısında nüks oluşmaktadır[3-5]. Nüks gelişen veya tanı anında metastazları olan olgular için standart tedavi imatinib'tir. İmatinib KIT ve PDGFR reseptörlerine ait tirozin kinaz aktivitesini inhibe etmektedir. İmatinib tedavisi ile metastatik hastaların %50'sinde yanıt elde edilmekte, %75-85'inde hastalığın stabilizasyonu sağlanmaktadır. Başlangıç dozu 400 mg/gündür. Olgular imatinib tedavisine yanıt vermezse veya ilk 6 ay içinde progresyon gösterirse ilaca "primer dirençli" olarak kabul edilir. Başlangıçta yanıt elde edilen, ancak tedavinin 6. ayından sonra progresyon tespit edilen hastalarda ise "sekonder dirençten" bahsedilir. [6-8].

Primer veya sekonder dirençli olguların tedavisi klinisyenler için önemli bir sorundur. Bu hastalarda imatinib dozunun yükseltilmesi ve 800 mg/gün olarak verilmesi en çok kabul gören yaklaşımlardan biridir. Bu tedaviye rağmen progresyon gösteren hastalarda ikinci kuşak çok hedefli tirozin kinaz inhibitörlerinin (sunitinip, sorafenib) kullanımı söz konusu olmakla birlikte optimal tedavi henüz netlik kazanmamıştır[9]. Bu olguların ne şekilde tedavi edilmesi gerektiği halen literatürde yoğun bir şekilde tartışılmaktadır [10,11]. Bu çalışmada, imatinib tedavisine rağmen progresyon gösteren hastalarda sunitinip tedavisinin etkinliği ve uygulanabilirliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2006-2011 yılları arasında imatinib tedavisine dirençli ileri evre GİST nedeniyle sunitinip tedavisi uygulanan hastalara ait klinik bilgiler lokal etik kuruldan genel onam alınarak retrospektif olarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, primer tümör yerleşim bölgesi, metastaz yerleri ve sunitinip tedavisinin dozu, uygulama süresi, etkinliği ve yan etkileri ile ilgili bilgiler elde edildi. Tedaviye yanıtın ve yan etkileri ölçülmesinde sırasıyla Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) kriteleri ile dünya sağlık ögütünün (WHO) kullanıldı [12,13]. Progresyona kadar geçen sürenin hesaplanmasında, tercih edilen tedavinin başlangıç tarihi ile progresyonun tespit edildiği tarih arasında geçen süre; genel sağ kalım süresinin hesaplanmasında ise tercih edilen tedavinin başlangıç tarihi ile son vizit veya ölüm tarihi arasında geçen süre dikkate alındı ve Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

Bulgular

Klinik bilgileri tam olarak elde edilebilen 11 hasta (9 erkek ve 2 kadın) mevcuttu. Bu hastaların ortalama yaşı 56 (39-72) idi (Tablo 1). Primer tümör dokuz hastada ince barsaklardan, iki hastada mideden kaynaklanmıştı. Hastalar ortalama 41 ay (20-76 ay) imatinib tedavisi (400 mg/gün) almıştı. Altı hasta ilk progresyon sonrası imatinib dozu 800 mg'a arttırılmış, progresyonu takiben sunitinip (50 mg/gün) tedavisine geçilmişti. Diğer 5 hastada ise imatinib dozu arttırılmamış, direkt olarak sunitinib tedavisi başlanmıştı. İki hastada (%19) kısmi yanıt elde edilirken, 5 hastada stabil hastalık gözlenmişti. Diğer dört hastada sunitinip tedavisi altında progresyon tespit edilmişti. Progresyona kadar geçen ortalama süre 8.8 ay (%95 güven aralığı:7,267-10,31); genel sağkalım süresi 12.33 (%95 güven aralığı:11,101-13,565) ay olarak hesaplandı.

Sunitinip tedavisi sırasında en çok görülen yan etkiler hipotiroidi (1 hasta), pretibial ödem (1 hasta), WHO grade 3 bulantı-kusma (5 hasta), bitkinlik (3 hasta) ve WHO grade 3 diyare (2 hasta) şeklindeydi. Üç hastada yan etkiler nedeniyle doz azaltması (37.5 mg/gün, 2 hasta; 25 mg/gün 1 hasta) yapılmıştı.

Tablo 1. Hastalarımızın klinik özellikleri

Olgu no/Yaş/ cinsiyet	Primer tümör yerleşim bölgesi	Tümör yanıtı	Progresyona kadar geçen süre(ay)	Son durum / Genel sağkalım süresi (ay)
1/ 43/E	İleum	Stabil hastalık	9	Yaşıyor / 9
2/71/K	ileum	Progresyon	10	Yaşıyor / 13
3/75/E	İleum	Progresyon	3	Öldü / 6
4/56/E	Mide	Stabil hastalık	8	Yaşıyor / 8
5/46/E	Jejunum	Stabil hastalık	12	Yaşıyor / 12
6/59/E	Duedonum	Progresyon	7	Yaşıyor / 11
7/39/E	İleum	Kısmi yanıt	11	Yaşıyor / 11
8/74/E	İleum	Stabil hastalık	7	Yaşıyor / 7
9/54/E	İleum	Stabil hastalık	3	Yaşıyor / 3
10/56/E	İleum	Kısmi yanıt	10	Yaşıyor / 10
11/48/K	Mide	Progresyon	11	Yaşıyor / 15

Kısaltmalar: K: Kadın, E: Erkek

Tartışma

İmatinibe dirençli GİST olgularının tedavisi klinisyenler için önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu olgularda sunitinip gibi çok hedefli (vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörleri (VEGFR) -1, -2 and -3; KIT; PDGFR-α and PDGFR-β; Fms-tipi tirozin kinaz-3 (FLT-3); koloni uyarıcı faktör reseptörü (CSF-1) ve glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör reseptörü) moleküllerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Bizim serimizde, 11 hastanın sadece 2'sinde sunitinip ile kısmi yanıt elde edilmiştir. Ancak olguların yarısında stabil hastalık sağlanması önemlidir. Bu konu ile ilgili geniş bir çalışma Demetri ve ark [14] tarafından yürütülmüştür. Araştırmacılar, 312 imatinib dirençli GİST hastasında sunitinip ile %58'lik bir yanıt oranı elde etmiş, progresyona kadar geçen süreyi 27 hafta olarak bildirmiştir. Daha az sayıdaki hastayı dahil eden diğer bir çalışmada ise sunitinipe yanıt oranı %65.2, progresyona kadar geçen süre 8.4 ay, genel sağkalım süresi ise 14 ay şeklinde rapor edilmiştir [15].

Hastalarımız sunitinip tedavisini iyi tolere etmiştir. Yorgunluk, bulantı-kusma ve diyare gibi bu tedaviyle sık bildirilen yan etki-

ler hastaların neredeyse tamamında görülmesine rağmen, sadece 3 hastada ilaç dozunun azaltılması gerekmiştir. Demetri ve ark [14]'ın çalışmasında olguların %39'unda bildirilen sunitinipe bağlı el-ayak sendromu, bizim hastalarımızda görülmemiştir. Bir hastamızda tedavinin birinci ayında asemptomatik hipotiroidi tespit edilmiştir. Sunitinipe bağlı hipotiroidinin oluşum mekanizması henüz netlik kazanmamıştır. VEGFR ve PDGFR inhibisyonun tiroid kanlanmasında bozulmaya neden olması ve destruktif tiroidit iki önemli mekanizma olarak bildirilmektedir [16,17]. Sunitinip tedavisi altında hipotiroidi gelişen olgulara nasıl yaklaşılması gerektiği farklı kaynaklarda tartışılmaktadır [18]. Bu hastada sunitinib tedavisine devam edilmiş, levotroksin (100 mikrogram) replasmanı yapılmıştır.

Sonuç

Az sayıdaki hastadan elde ettiğimiz tecrübe ve ilgili literatür verileri, imatinibe dirençli GIST hastalarında sunitinipin önemli bir tedavi alternatifi olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca ilacın yan etki profilinin olumlu ve kontrol edilebilir olması da bu düşünceyi destelemektedir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Miettinen M and Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006;23(2):70-83.
2. Nishida T, Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. Histol Histopathol 2000;15(4):1293-301.
3. Dirnhofer S, Leyvraz S. Current standards and progress in understanding and treatment of GIST. Swiss Med Wkly 2009;139(7-8):90-102.
4. Duensing S, Duensing A. Targeted therapies of gastrointestinal stromal tumors (GIST)--the next frontiers. Biochem Pharmacol 2010;80(5):575-83.
5. Braconi C, Bracci R, Cellerino R. Molecular targets in Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) therapy. Curr Cancer Drug Targets 2008;8(5):359-66.
6. Lopes LF. Bacchi CE. Imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumour (GIST). J Cell Mol Med 2010;14(1-2):42-50.
7. Cassier PA, Blay JY. Imatinib mesylate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10(5):623-34.
8. Wang WL, Conley A, Reynoso D. Mechanisms of resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor. Cancer Chemother Pharmacol 2011;67(Suppl.1):S15-24.
9. Hopkins TG, Marples M, Stark D. Sunitinib in the management of gastrointestinal stromal tumours (GISTs). Eur J Surg Oncol 2008;34:844-50.
10. Ganjoo KN, Patel S. Current and emerging pharmacological treatments for gastrointestinal stromal tumour. Drugs 2011;71(3):321-30.
11. Reichardt P, Blay JY, Mehren M. Towards global consensus in the treatment of gastrointestinal stromal tumor. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10(2):221-32.
12. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L,et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92(3):205-16.
13. Sylvester R. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Controlled Clinical Trials 1980;1(3):276-7.
14. 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;14;368(9544):1329-38.
15. Chen YY, Yeh CN, Cheng CT, Chen TW, Rau KM, Jan YY, et al. Sunitinib for Taiwanese patients with gastrointestinal stromal tumor after imatinib treatment failure or intolerance. World J Gastroenterol 2011;17(16):2113-9.
16. Baffert F, Le T, Sennino B, Thurston G, Kuo CJ, Hu-Lowe D, et al. Cellular changes in normal blood capillaries undergoing regression after inhibition of VEGF signaling. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;290(2):547-59.
17. Kamba T, Tam BY, Hashizume H, Haskell A, Sennino B, Mancuso MR, et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;290(2):560-76.
18. Wolter P, Stefan C, Decallonne B, Dumez H, Bex M, Carmeliet P, et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. Br J Cancer 2008;99(3):448-54.