

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNİN KML DIŐI KULLANIMI

Mustafa N. Yenerel

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Vücudumuzda hücrenin büyümesi, metabolizması ve apoptozu gibi işlemler çok çeşitli protein ve enzimlerin rol aldığı sinyal ileti yolağı olarak adlandırılan düzenlemelerle kontrol edilmektedir. Protein kinazlar, hücre için hayati önemi olan konularda rol alan bu sinyal ileti yolaklarının önemli bir parçasını oluşturur. Kanser olgularının çoğunda protein kinazların delesyon, mutasyon veya amplifikasyona bağılı olarak işlevlerinde artışlar tespit edilmiştir. Protein kinazların aberan aktivasyonlarına en iyi örnekler BCR/ABL, EGFR ailesinin üyeleri, FLT-3, Met vb yanında KDR gibi tumor neovaskülarizasyonlarında da rol alan kinazlardır.

Protein kinazların işlevlerindeki artışın kanser patogenezindeki rolünün ortaya konulması, bu işlevlerin bir şekilde baskılandığında hastalığın tedavi edilebileceğini de düşündürmüő ve çalışmalar bu yönde yoğunlaştırılmıştır. Bu araőtırmalar sonucu etkinliğı gösterilmiş ilk tirozin kinaz inhibitörü (TKI) ajan imatinib mesilatdır. İmatinib mesilatın kronik miyeloid lösemi (KML) hastalığının tedavisindeki başarısı hedefe yönelik tedaviler açısından bir ilktir ve bu konudaki araőtırmaların artışında da öncü rol oynamıştır. Tirozin kinaz inhibitörlerinin KML tedavisindeki tarihi başarısı bu ajanların, patogenezinde tirozin kinazların rol oynadığı diğer hastalıkların tedavisinde de kullanılabilirliğini düşündürmüőtür. Yapılan araőtırmalar sonucunda habis hastalıkların tedavisinde hedef olarak kullanılabilir, çoğı reseptör protein kinaz olan 20' nin üzerinde farklı kinaz saptanmıştır. Sonuçta sadece habis hastalıklarda değıl bazı selim durumlarda da etkileri olduğı anlaşılan tirozin kinazların baskılanması ile pek çok hastalığın tedavi edilebileceğı anlaşılmıştır. Tablo 1. de çalışmalarını sürdürülen ve tedavisinde tirozin

kinaz inhibitörü (TKI) ajanların etkinliğı olabileceğı anlaşılan hematolojik ve hematoloji diőı hastalıklar listelenmiştir.

Table 1. Tirozin kinaz inhibitörlerinin etkisi olduğı gösterilen hastalıklar

Hematolojik hastalıklar	Hematoloji diőı hastalıklar
Kronik miyeloid lösemi	Gastrointestinal stromal tumor
Akut lenfoblastik lösemi	Meme kanseri
Akut miyeloid lösemi	Kolorektal kanser
Hipereozinofilik sendrom	Baş boyun tümörleri
Kronik eozinofilik lösemi	Hepatosellüler kanser
Sistemik mastositoz	Over kanseri
Miyeloproliferatif hastalık/ miyelodisplastik sendrom	Pankreas kanseri
Kronik lenfositik lösemi	Küçük hücre diőı akciğer kanseri
Hodgkin diőı lenfoma	Tiroid kanseri
Miyelodisplastik sendrom	Renal hücreli kanser
Evans sendromu	Yaşı epiteli hücreli kanser
İdiyopatik trombositopenik purpura	Tükruk bezi kanseri
	Nörofibromatozis
	Büllöz pemfigoid
	Dermatofibrosarkom
	Glioblastoma multiforme
	Yaşa bağılı Makula dejenerasyonu
	Organ nakillerinde profilaksi
	Romatoid artrit

Burada önümüzdeki yıllarda endikasyonlarının daha da genişleyeceğinden emin olduğumuz TKI ajanların KML dışındaki diğer hematolojik hastalıklardaki kullanım alanları özetlenecektir.

Ph + Akut lenfoblastik lösemide TKI ilaçların kullanımı

“Philadelphia” kromozomu (Ph) ya da moleküler düzeyde isimlendirmesiyle t(9;22) anomalisi, erişkin akut lenfoblastik lösemili erişkin hastaların %20 ile %30' unda pozitif olarak saptanmaktadır. Elli yaş üzeri ALL' li hastalarda görülme sıklığı daha da artan bu anomalinin varlığı ALL hastaları için prognozun son derece kötü olacağını gösteren bir belirteçtir. TKI

ajanların keşfi bu hastalığın tedavisinde de devrim niteliğinde değişikliklere yol açmıştır. TKI ajanların çoklu kemoterapi protokolleriyle birlikte kullanımı sonucu, bu hasta grubunda da %40-50 lere varan oranlarda kür elde edilebilir hale gelmiştir. Günümüzde TKI ilaçlarla kombine kemoterapi protokollerinin birlikte kullanımı Ph (+) ALL' li genç erişkin bir hastada standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Bu tedavi şekliyle %90 lara kadar varan tam remisyon oranları elde edilebilirken, yan etki açısından da tek başına standart kemoterapiyle aralarında fark olmadığı gösterilmiştir.

Bu hastalık grubunda tedavide önemli bir yaklaşım da, doku grubu uygun kardeş kök hücre vericisi bulunduğu takdirde vakit geçirilmeden allogeneik kök hücre nakli yapılmasıdır. TKI ajanların ilk kullanılmaya başlandığı dönemlerde TKI ilaçlarla kemoterapinin birlikte kullanılmasıyla kök hücre nakli gerekliliğini kaldıracağı düşünülmüş olsa da çalışmalar bunu doğrulamamıştır. Günümüzde TKI ajan ve çoklu kemoterapi protokolleriyle remisyon elde edildikten sonra allogeneik kök hücre nakli Ph (+) ALL' li genç erişkinlerde en etkili tedavi olarak kabul edilmektedir.

Yaşlı hasta grubunda da imatinible yapılan çalışmalarda gençlerdeki gibi sonuçlar alınabildiği hatta GMALL çalışmasında imatinib monoterapiyle %96 ya varan oranlarda tam remisyonlar elde edildiği görülmüştür. Aynı şekilde dasatinibin kullanıldığı faz II çalışmalarda da hem genç hem de yaşlı hasta gruplarında %90' ın üzerinde tam remisyon oranları elde edildiği gözlenmiştir.

Ph kromozomu varlığı çocukluk yaş gurubunda da erişkinlerdeki gibi kötü prognoz kriteri olsa da çocuklarda çok daha düşük oranlarda saptanması (%2-3) sevindiricidir. İmatinib aynı erişkinlerdeki gibi bu hastalarda da son derece etkili bulunmuştur. Öyleki "Children' s Oncology Group" (COG) tarafından yapılan faz I çalışmasıyla, standart tedavi rejimleriyle ancak %35 ler düzeyinde bulunan 3 yıllık olaysız sağkalım oranlarının düzenli imatinib kullanımı ile %80 lere çıkabildiği gösterilmiştir. Kök hücre nakli için uygun olmayan yaşlı hasta grubunda TKI ilaçların tek başına ya da kemoterapi ile birlikte kullanımını karşılaştıran çalışma yoktur. Ancak bu hastalarda da gerek imatinib gerekse dasatinibin kullanıldığı çalışmalarda %90-95 e varan tam remisyon oranları bildirilmesi son derece sevindiricidir.

KİT yapılamayan hastalarda TKI tedavisinin sonlandırılması kaçınılmaz olarak nükslerle sonuç-

lanmaktadır. Ama bu hastalarda idamenin imatinible mi yoksa imatinible birlikte düşük doz metoteksat ve 6-merkaptoprinle mi yapılması gerektiği tam olarak ortaya konulmamıştır. Tek başına imatinib ile idame tedavisi yapılan küçük bir hasta grubunda %75 oranında progresyonsuz sağkalım bildirilmiştir. Ülkemizde yeni olgularda kemoterapi ile birlikte imatinibin, dirençli ya da nüks olgularda da yine imatinib ile birlikte dasatinib' in endikasyon ve geri ödeme onayı bulunmaktadır.

Hipereozinofilik Sendromda TKI ilaçların kullanımı

HES olgularının yaklaşık %14-60 oranında FIP1L1/PDGRF alfa füzyon geni tespit edilebilmektedir. Bu füzyon geni dördüncü kromozomda del(4)(q12q12) olarak belirtilen ve 800 kb büyüklüğünde sisteinden zengin hidrofobik domain locusu (CHIC2) nun kaybı sonucu oluşur. Floresan insitu hibridizasyon (FISH) tekniği ile 4q12 ye uyan bölgede bu CHIC2 bölgesinin kaybının ortaya konulması FIP1L1-PDGFRA füzyonu için tanı koydurucu kabul edilmektedir. Gen düzeyindeki bu yeniden düzenleme sonucu oluşan füzyon proteininin aberan tirozin kinaz aktivitesi olduğu bilinmektedir.

HES olgularının da diğer miyeloproliferatif hastalıklarla benzer patogenetik mekanizmalara sahip olduğu görülünce, önce ampirik olarak TKI ilaçlar denenmiştir. İmatinib' in kullanıldığı ilk 11 hastanın dokuzunda remisyon sağlanmış ve bu remisyonun ortanca 7 ay süreyle de korunduğu görülmüştür. İmatinib' e yanıtı bu dokuz hasta incelendiğinde beşinde FIP1L1/PDGRF alfa mutasyonu olduğu tespit edilmiştir.

İmatinib' in HES de kullanımı ile ilgili en büyük prospektif çalışma Baccarani ve arkadaşlarının 63 hastayla yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada 63 hastanın 27' sinde bahsedilen mutasyon saptanmış ve mutasyon saptanan hastaların tümünün ilk 1 ay içinde remisyona girdiği bildirilmiştir. Hatta bu hastaların tümünde ortanca 3 ay içinde (1-10 ay) mutasyonları da kaybolarak moleküler tam yanıt elde edildiği görülmüştür. Bu mutasyonu taşımayan hastalardan da beşinde (%14) imatinib ile tam hematolojik yanıt elde edilmesi (eozinofil <500/mm³) çalışmanın bir diğer dikkat çekici bulgusudur. Novartis firmasının endikasyon için başvuru aşamasında derlediği 19 olgu sunumunun sonuçlarında da 109 hastanın 57 sinde füzyon geni incelendiği, bunların da 37 sinde FIP1L1/PDGFRA füzyon geninin pozitif bulunduğu ve bu olguların

tamamında, negatif olanların ise %45 inde tam hematolojik yanıt elde edildiği anlaşılmıştır.

Ülkemizde de İmatinib mesilat'ın Hipereozinofilik sendrom olgularında 100mg/gün dozunda başlanıp gereğinde 400mg/gün e kadar çıkılabilecek şekilde endikasyon ve geri ödeme onayı mevcuttur.

Sistemik mastositozda TKI ilaçların kullanımı

Sistemik mastositoz nadir görülen kronik miyeloproliferatif hastalıklardan biridir.

Patogenezinde aktif kök hücre faktör reseptörü (KIT) mutasyonları rol alır. İmatinibin daha geliştirilme aşamasında KIT üzerine baskılayıcı etkisi olduğu tespit edilmiştir. Yapılan in vitro çalışmalarında da spesifik ve "wild tip" mutant KIT yanında FIP1L1-PDGFRα füzyon geni üzerine inhibitör etkisi olduğu ortaya konmuştur. Ancak yapılan çalışmalarda özellikle D816V olarak adlandırılan bir mutasyonun sistemik mastositoz olgularında sık görüldüğü ve mutasyonun imatinibe kısmi bir direnç oluşturduğu farkedilmiştir. Mayo kliniğinde yapılan bir çalışmada 27 hastada kullanıldığı ve değerlendirilebilen 22 sinde %18 oranında yanıt alındığı bildirilmiştir. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada KIT D861V mutasyonu taşımayan olgularda bile kısmi de olsa etkinliğinin gösterilmesi nedeniyle sistemik mastositoz tedavisinde FDA onayı almıştır. Klinikte etkinliği gösterilmiş olan üç TKI ajan daha mevcuttur. Bunlardan nilotinibe yapılan bir çalışmada bu ajanın da KITD816V mutasyonu üzerine etkisi olmadığı görülse de diğer bir çalışma bunun doğru olmadığını göstermiştir. Diğer bir TKI ajan olan dasatinib' in de in vitro deneylerde oldukça güçlü şekilde KIT aktivitesini baskıladığı görülmüştür. Bu özelliği ile tek başına veya midostaurin ve kemoterapi ile birlikte kullanılabilmesi düşünülmektedir. Dasatinib' in kullanıldığı otuzüç olguluk bir seride D816V mutasyonu olmayan 2 olguda tam remisyon, 9 olguda da semptomlarda iyileşme gözlenmiştir. Başka bir çalışmada ise D861V mutasyonu olan dört olguda kullanılmış ve ikisinde major yanıt elde edilmiştir. Midostaurin ile yapılan ilk çalışmalar ise bu ajanın özellikle D861V mutasyonlarında da etkili olduğunu göstermiştir. Ancak sistemik mastositoz olgularında optimum tedavi yaklaşımı konusunda çalışmalar hala sürmektedir.

Ülkemizde imatinib mesilat'ın sistemik mastositoz olgularında 100mg/gün dozunda başlanıp gereğinde 400mg/gün e kadar çıkılabilecek şekilde endikasyon ve geri ödeme onayı mevcuttur.

PDGFR pozitif kronik miyeloproliferatif hastalıklarda TKI ilaç kullanımı

Dünya sağlık örgütünün miyeloproliferatif hastalık/miyelodisplastik sendrom başlığı altında sınıflandırdığı kronik miyeloproliferatif hastalıklarda nadiren PDGFR-beta geninde aktivasyona yol açacak şekilde yeniden düzenlenmeler gelişir. Bu durum tirozin kinaz reseptörlerini kodlayarak tirozin kinaz aktivitesine yol açar. 5q33 bölgesinde yer alan bu gen genellikle de t(5;12)(q33;p13) sonucu ETV6-PDGFR-beta füzyon geni ortaya çıkınca aktif hale geçer. Son yıllarda bu füzyon genine sahip BCR/ABL negatif kronik miyeloproliferatif hastalıklarda da imatinib ile hematolojik ve sitogenetik yanıt sağlanabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle MDS/Miyeloproliferatif hastalık nedeniyle izlenen ve PDGFR geninde yeniden düzenlenme gelişen erişkinlerde imatinib' in kullanımı hem FDA ve EMEA onayı almıştır.

Kaynaklar

- Aricò M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000;342:998-1006.
- Baccarani M, Cilloni D, Rondoni M, Ottaviani E, et al. The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFRα-positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Hematologica* 2007 Sep;92(9):1173-9. Epub 2007 Aug 1.
- David Mi Cross NC, Burgstaller S et al. Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood* (2007) 109 (1):61-64
- Droogendijk HJ, Kluin-Nelemans HJ, van Doormaal JJ et al. Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis: a phase II trial. *Cancer* 2006 Jul 15;107(2):345-51.
- Fabbro D, McCormick F. Editor in Protein Tyrosine Kinases, From inhibitors to useful drugs. Humana press, New Jersey US. 2006
- Hochhaus H, Ottmann OG, Lauber S, et al. A phase II study of nilotinib, a novel inhibitor of c-Kit, PDGFR, and BCR-ABL, administered to patients with systemic mastocytosis [abstract]. *Blood*. 2006;108:2703.
- Ottmann OG, Pfeifer H. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *EHA education book* 2010;4:13-18
- Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H et al. İmatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer* (2007) 109 (10):2068-2076
- Piccaluga PP, Rondoni M, Paolini S, Rosti G et al. Imatinib mesylate in the treatment of hematological malignancies. *Expert Opin. Biol. Ther.* (2007) 7(10):1597-1611