

Optik Gliom'da İmatinib Mesilat İlişkili Tedavi Sonuçlarımız: Tek Merkez Deneyimi

Imatinib Mesylate-Related Treatment Results in Optic Glioma: Single Center Experience

Hikmet Gülşah TANYILDIZ¹, Nurdan TAÇYILDIZ¹, Handan DİNÇASLAN¹, Emel ÜNAL¹, Serap TEBER², Ömer BEKTAŞ², Kaan GÜNDÜZ³, Gülsan YAVUZ¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Çocuk Hastanesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Çocuk Hastanesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Optik gliomlar histolojik olarak benign özelliklidirler ve iyi yönde farklılaşma gösteren pilositik astrositom sınıfında yer alırlar. Tümörün histopatolojik özelliği, yerleşim yeri, hastanın yaşı, Nörofibromatozis tip-1 ile birlikteliği sağkalım oranlarını etkileyen önemli prognostik belirteçlerdir. Kemoterapi tedavide en önemli seçenektir ve klinisyenlerin hedefi radyoterapiden olabildiğince uzak durmaktır. Radyoterapi ve cerrahiden uzak kalınmasına zemin hazırlayan, uzun dönemde yayılan güvenli bir tedavi planı olan vinkristin ve karboplatin kombinasyonu ilk seçenek standart tedavi yaklaşımlarından biridir. Ancak bu tedaviler altında refrakter seyreden hastalara sistemik yan etkisi az ve bir multi tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilat önemli bir seçenek olarak eklenebilir. Çocuk hastalarda güvenli bir şekilde kullanılabilir. Bu alanda bildirilmiş az sayıda çalışma olması nedeni ile imatinib mesilat kullanımına ait olumlu sonuçlarımızı klinisyenlerle paylaşmak istedik.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk Onkoloji kliniğimizde 2007-2017 yılları arasında tanı alan toplam 16 optik gliom hastası çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: İki kür vinkristin, karboplatin kombinasyonu sonrası klinik ve radyolojik olarak progresif seyreden hastalara stabil hastalık veya regresyon bulguları elde edilene kadar 1-2 yıl süre ile imatinib (270 mg/m² oral) tedavisi eklendi. Tedavi alan hastaların median izlem süresi 7 yıl (5-10)'di. Dört hastada tam yanıt, iki hastada stabil hastalık bulguları sağlandı. Hastalarımızda imatinib ilişkili bir yan etki görülmedi.

Sonuç: İmatinib tümörün kapiller endotellerinden özellikle PDGFR- α ve β 'nin ekspresyonunu inhibe ederek etki eder. Akıllı hedef moleküllerin tedaviye eklenilmesinin progresif hastalarda geç dönemde yan etkileri fazla olan radyoterapiye olan ihtiyacı azaltacağını düşünüyoruz. Gelecekte uygulanabilecek birçok moleküler hedef ajan refrakter optik gliomların tedavisinde gündeme gelebilir ve çocuk hastalar cerrahi ve radyoterapinin yaratacağı komplikasyonlardan korunabilirler.

Anahtar Sözcükler: İmatinib mesilat, Optik gliom

ABSTRACT

Objective: Optic gliomas are histologically benign and well differentiated pilocytic astrocytomas. The histopathologic features of the tumor are important prognostic markers that affect survival rates in association with location, the age of the patient, and neurofibromatosis type-1. Chemotherapy is the most important choice in the treatment and the clinicians' goal is to stay as far away from radiotherapy as possible. The combination of vincristine and carboplatin, which is a safe and long-lasting safe treatment plan that sets the stage for radiotherapy and surgeon avoidance, is one of the first choice standard treatment approaches. However, in these treatments, refractory disease, imatinib mesylate, a multi-tyrosine kinase inhibitor with a low rate of systemic side effects can be added as an important option. It can be used safely in pediatric patients. Because of small number of studies reported in this area, we wanted to share our good results regarding the use of imatinib mesylate with clinicians.

Material and Methods: A total of 16 patients with optic glioma who were diagnosed between 2007-2017 at our oncology clinic were included in the study.

Results: When clinically and radiologically progressive disease was present after two cycles of the vincristine carboplatin combination, imatinib (270 mg/m² oral) treatment was added for 1-2 years until stable disease or regression findings

were observed. The median follow-up period of the patients was 7 (5-10) years. There was a complete response in four patients and stable disease findings in two patients. There was no imatinib-related side effect in our patients.

Conclusion: Imatinib acts mainly by inhibiting the expression of PDGFR- α and β from tumor capillary endothelia. We believe that the inclusion of smart target molecules will reduce the need for radiotherapy, which is associated with late side effects in progressive disease. Many molecular targeting agents that may be implemented in the future may enter the treatment of refractory optic gliomas and children can be protected from complications arising from surgery and radiotherapy in this manner.

Key Words: Imatinib mesylate, Optik glioma

GİRİŞ

Optik gliomlar çocuklarda santral sinir sistemi tümörleri içerisinde % 3-5 sıklıkla görülür. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi tümörün yerleşimine bağlı olarak görmeye azalma, proptozis, şaşılık, nistagmus gibi oftalmolojik bulgular ya da endokrinopati, kognitif disfonksiyonlar, hipotalamik disfonksiyon, hidrosefali gelişimi ile tanı alabilirler. Histolojik olarak benign özelliklidirler ve WHO'ya göre iyi yönde farklılaşma gösteren pilositik astrositom sınıfında yer alırlar. Optik gliomlarda tedavi yaklaşımları son yıllarda güncellenmekle birlikte Nörofibromatozis tip-1 (NF-1) ile birlikte olanlarda ya da progresyon izlenmeyen olgularda bekle ve gör politikası tercih edilebilir (1-4). Cerrahi müdahale küratif olabilir ancak tümörün lokalizasyonu, tam çıkarılabilme durumu operasyon kararı vermede önemlidir. Geç dönem yan etkiler nedeni ile radyoterapi rekürren ve progresif tümörler dışında güncel bir tedavi yaklaşımı değildir (5-7).

Kemoterapi optik gliomların tedavisinde en önemli seçenektir. Düşük toksisiteli ve güvenli kemoterapi ajanları progresif olgularda kurtarma tedavisi olarak ya da ilk basamak tedavide uygulanabilir. Kemoterapi hastalığın kontrol altında tutulması ve yayılmasının önlenmesinde ve aynı zamanda cerrahi ve radyoterapi ihtiyacının azalmasında önemlidir (3). On yıllık sağkalım oranı optik gliomlarda % 90'dır. Refrakter seyirli olgularda da sağkalımı arttıracak güncel tedavi modaliteleri önem kazanmaktadır. Tümörün histopatolojik özelliği, yerleşim yeri, hastanın yaşı, NF-1 ile birlikteliği sağkalım oranlarını etkileyen önemli prognostik belirteçlerdir (8).

Çalışmamızda optik gliom tanısı alan hastaların demografik ve klinik özellikleri ile uygulanan tedavi yaklaşımlarını retrospektif olarak değerlendirdik. Özellikle optik gliom hastalarında akıllı ilaç moleküllerinden olan imatinib mesilatın kemoterapiye eklenmesinin tedavi sonuçlarına olan olumlu katkısını vurgulamak istedik.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çocuk Onkoloji kliniğimizde 2007-2017 yılları arasında tanı alan toplam 16 optik gliom hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların 9'u kız, 7'si erkekti. Beş hasta sporadik optik gliom, 11 hasta ise NF-1 ile birlikte optik gliom tanısı aldı. Hastaların tanıda yaş ortalaması 8.8 yıl (3.5-17 yıl) saptandı. Sporadik olguların yaş ortalaması 8 yıl, NF-1 ile birlikte olanların 6.5 yıl idi. Tanıda görmeye azalma (n=6), sütlü kahve lekesi (n=4), hidrosefali ve

baş ağrısı (n=2), hemiparazi (n=1), bilinç bulanıklığı ve papil stazı (n=1), travma sonrası kitle (n=1), görmeye azalma ve proptozis (n=1) bulguları saptandı. Kemoterapi alan 6 hasta vardı ve bu hastaların 5'i sporadik olgulardı. Sadece bir olguda NF-1 tanısı vardı ve kemoterapi alması gerekti. Tedavi alan optik gliom olgularının 4'ü erkek, 2'si kızdı. Dört hastada tek taraflı, 2 hastada çift taraflı optik gliom görüldü. Bu hastaların 4'ünün görme alanı muayenesinde görmeye azalma, 1'inde bitemporal hemianopsi, 1'inde bilateral skotom saptandı. Sistemik kemoterapi olarak vinkristin (0.05 mg/kg veya 1.5 mg/m²) ve karboplatin (18.6 mg/kg veya 360 mg/m²) 28 günde bir 2-6 kür uygulandı. İki kür sistemik olarak uygulanan vinkristin ve karboplatin kemoterapisi sonrasında klinik ve radyolojik olarak progresif seyreden hastalara, stabil hastalık veya regresyon bulguları elde edilene kadar ortanca 1.1 yıl (1-2 yıl) süre ile imatinib (270 mg/m² oral) tedavisi eklendi. Hiçbir hastada imatinibe bağlı yan etki görülmedi. İmatinib tedavisine hastaların vinkristin, karboplatin aldığı günlerde ara verildi. Tedavi alan hastaların median izlem süresi 7 yıl (5-10)'di. Sadece bir hastada cyberknife radyoterapi gereksinimi olmuştu. Bu hasta henüz imatinib kullanımının optik gliom tedavisinde kullanıma girmediği dönemde progresif hastalık nedeni ile radyoterapi almıştı. İzlemede imatinib eklenmişti. Dört hastada klinik ve radyolojik tam yanıt, 2 hastada stabil hastalık bulguları elde edilince de imatinib kesilmişti. İmatinib tedavisi kesildikten sonra hastaların izleminde progresyon görülmedi (Tablo I).

TARTIŞMA

Optik gliomların tedavisinde günümüzde standart bir kemoterapi planı bulunmamaktadır. Ancak vinkristin ve karboplatin kombinasyonu ile tekli vinblastin kullanımını içeren ilk basamak adjuvan tedaviler literatürde en çok kabul gören yaklaşımlardır (9). Son yıllarda haftalık vinblastin tedavisinin 6 mg/m² intravenöz yolla 70 hafta süre ile uygulanımı sıkça gündeme gelmiştir. Az toksisite nedeni ile iyi bir yaşam kalitesi sağladığı için tercih edilmektedir (10).

Optik gliomların tedavisinde klinisyenlerin gayreti radyoterapiden olabildiğince uzak durmaktır. Ancak diğer tedavi seçenekleri ile hastalığın kontrol altına alınmadığı durumlarda radyoterapi gündeme gelebilir. Radyoterapinin yaratacağı geç dönem yan etkiler nedeni ile mümkün olduğunca zamanlamada 7 yaşından sonrasına bırakılmalıdır (11-13). Olgu serimizde de bir olgu

hariç tüm olgularda progresyon görülmesine rağmen imatinib eklenilmesi ile hastalık kontrol altına alınmış ve radyoterapi uygulanmamıştı. İmatinib kullanımının optik gliom tedavisinde klinikte tecrübe edilmediği dönemde progresif seyirli olduğu için bir olgumuza radyoterapi verilmek zorunda kalınmıştı. Ancak ilerleyen zamanda burada da güncel tedavi olarak kullanılmaya başlanılan imatinib tedaviye eklenmiş ve yüz güldürücü sonuç alınmıştır.

Düşük toksisiteli karboplatin, vinkristin rejimi ortalama bir yıl süre ile ilk basamak kemoterapide ilk seçenek standart tedavi yaklaşımlarından biri olarak belirlenmiştir. Radyoterapi ve cerrahiden uzak kalınmasına zemin hazırlayan, uzun döneme yayılan güvenli bir tedavi planı olarak öne çıktığı için optik gliomların tedavisinde avantaj olarak görülmektedir. Sadece sürenin uzunluğu hasta için bir dezavantaj olabilir (14). Biz de izlemlerinde progresyon gözlemlendiği için başlangıç tedavisi olarak tüm optik gliom hastalarımıza vinkristin, karboplatin kemoterapi protokolünü uygulamıştık. Hastalardan biri hariç hepsi sporadik optik gliom olguları idi. Nörofibromatozis tip-1 ile birliktelik sadece bir hastada görüldü. Bilindiği gibi NF-1 ile birliktelik, optik sinir, optik kiazma, optik traktus yerleşimi ve erken yaş iyi prognostik kriterlerdir ve bu özelliklere sahip hastalarda genellikle progresyon gözlenmez (15). Sporadik olanlar ise zamanla progresyon gösterip fonksiyon kaybına yol açabilirler. Özellikle görme alanı defektleri, hidrosefali, endokrinopati ile karşılaşılabilir. Bu durumlarda cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi seçenekleri gündeme gelmektedir (16). Günümüzde tercih edilen standart tedavi yaklaşımı kemoterapidir. İmatinib mesilat abl, arg, c-kit ve PDGFR- α ve β inhibisyonu yapan güçlü bir tirozin kinaz inhibitörüdür (17). İlk kez 2003 yılında metastatik suprasellar pilositik astrositom tanısı olan bir olguda ampirik tedavide kullanıldığında olumlu yanıt alındığı bildirilmiştir (18). Daha sonra 6 olguluk progresif hastalık bulguları olan ve öncesinde vinkristin, karboplatin kemoterapi protokolü almış pilositik astrositomlu hastalarda kullanılmış ve iki hasta dışında diğer hastalarda etkili sonuçlar elde edildiği vurgulanmıştır (17). Serimizde 2 kür vinkristin, karboplatin sonrası remisyon sağlanamayan hastalara imatinib 270 mg/m² dozda oral olarak eklenilmiş ve 1-2 yıl süre sonunda stabil hastalık ya da tam remisyon elde edilince kesilmiştir. En sık bildirilen yan etkileri nötropeni, anemi, trombositopenidir. Hematolojik yan etkileri dışında bulantı, ciltte döküntü, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve kas ağrısı ile karşılaşılabilir. Hastalarımızda imatinibin kesilmesini gerektirecek bir yan etki görmemiştik. Literatürde optik gliom tedavisinde imatinib kullanımı ile ilgili az sayıda makale bulunmaktadır (19,20). Diğer sitotoksik kemoterapi rejimlerine karşı oldukça iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. İmatinib başlanılmadan önce tümör dokusunda immünohistokimyasal yöntemle c-kit, c-abl, arg, PDGFR- α ve β çalışılması gerektiği düşünülebilir. Bu moleküller tümörün kapiller endotelinden eksprese olmaktadır. Özellikle de tümör kapillerlerinden salınan PDGFR- α ve β , imatinibin başlıca hedef molekülleridir. Ancak optik gliom hastalarının tanısı sıklıkla radyolojik görüntülemeler ile konulur, yerleşim yeri nedeni ile tanı ya da tedavi amaçlı doku

Tablo 1: Optik gliom hastalarının klinik özeti.

Hasta No	Tanı	Cinsiyet	Yaş (Yıl)	Lokalizasyon	MR Bulguları	Görme Alanı Muayenesi	Tedavi	Son Durum
1	Optik gliom	K	6.5	Solda optik gliom	Sol taraf optik sinirde kalınlaşma	Görmede azalma	6 kür VC Cyberknife RT	Stabil hastalık
2	Optik gliom	K	8.5	Sağda optik gliom	Sağ taraf optik sinirde kalınlaşma+optik kiazmada tutulum	Görmede azalma	2 kür VC İmatinib	Tam yanıt
3	Optik gliom	E	3.5	Solda optik gliom	Sol taraf optik sinirde kalınlaşma	Görmede azalma	4 kür VC İmatinib	Tam yanıt
4	Optik gliom	E	6.5	Solda optik gliom	Sol taraf optik sinirde kalınlaşma + optik kiazmada tutulum	Görmede azalma	6 kür VC İmatinib	Tam yanıt
5	Optik gliom	E	17	İki taraflı optik gliom	İki taraflı optik sinirde kalınlaşma + optik kiazmada tutulum	Bitemporal hemianopsi	6 kür VC İmatinib	Stabil hastalık
6	NF-1+Optik gliom	E	11	İki taraflı optik gliom	İki taraflı optik sinirde kalınlaşma + optik kiazmada ve postkiazmatik traktusta tutulum	Bilateral skotom	6 kür VC İmatinib	Tam yanıt

NF-1: Nörofibromatozis tip-1, **VC:** Vinkristin, Karboplatin, **RT:** Radyoterapi.

örnekleme her zaman yapılamaz. Bu nedenle hastaların tümör dokusunda immünohistokimyasal yöntemlerle imatinib hedef molekülleri olan PDGFR- α ve β gibi belirteçlerin pozitifliği gösterilemeyebilir. Literatürde imatinibin, hedef moleküllerinin tümör dokusunda incelemesi yapılmadan da refrakter hastalarda tedaviye eklenildiği bildirilmiştir (17). Hastalarımızın optik gliom tanısı radyolojik olarak raporlanmıştı ve girişimsel biyopsi ile histopatolojik tanıları olmadığı için immünohistokimyasal çalışma yapılamamıştı. Sonuçlarımızda imatinibin refrakter seyreden hastalarda standart kemoterapiye eklenmesi ile olumlu yanıt alınabileceğini gördük. Az sistemik yan etki ve olumlu tedavi sonuçlarına bağlı olarak çocuk hastalarda güvenli bir şekilde kullanılabileceğini düşünüyoruz. Özellikle tedaviye yanıtız semptomatik hastalarda radyoterapiye olan ihtiyacı azaltacaktır. Hasta sayımızın az olması çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı özelliğidir. Daha geniş çaplı çalışmaların yapılarak imatinib ilişkili sonuçlarımızın desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz. Gelecekte uygulanacak farklı moleküler hedef ajanlar da refrakter olgularda gündemde olabilir. Özellikle çocukların hızlı büyüme ve gelişme gösterdiği ilk dekatta sık görülen optik gliomların tedavisinde sistemik yan etkileri fazla olan radyoterapi ve cerrahiden uzak durulmasını sağlayan imatinib gibi hedef moleküler ajanlar burada olduğu gibi birçok çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde umut vaat edici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Thomas RP, Gibbs IC, Xu LW, Recht L. Treatment options for optic pathway gliomas. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17: 333.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol* 2016;131: 803–20.
3. Binning MJ, Liu JK, Kestle JR, Brockmeyer DL, Walker ML. Optic pathway gliomas: A review. *Neurosurg Focus* 2007;23: E2.
4. Rasool N, Odel JG, Kazim M. Optic pathway glioma of childhood. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:289-95.
5. Goodden JMC. Optic pathway hypothalamic glioma. In: Winn HR (ed). *Youmans and Winn Neurological Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016:1660-7.
6. Jahraus CD, Tarbell NJ. Optic pathway gliomas. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:586-96.
7. Massimi L, Tufo T, Di Rocco C. Management of optic-hypothalamic gliomas in children: Still a challenging problem. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:1591-610.
8. Aihara Y, Chiba K, Eguchi S, Amano K, Kawamata T. Pediatric optic pathway/hypothalamic glioma. *Neurol Med Chir* 2018;15:58:1-9.
9. Hummel TR, Chow LM, Fouladi M, Franz D. Pharmacotherapeutic management of pediatric gliomas: Current and upcoming strategies. *Paediatr Drugs* 2013;15:29-42.
10. Lassaletta A, Scheinemann K, Zelcer SM, Hukin J, Wilson BA, Jabado N, et al. Phase II weekly vinblastine for chemotherapy-naive children with progressive low-grade glioma: A Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium Study. *J Clin Oncol* 2016;34:3537-43.
11. Jahraus CD, Tarbell NJ. Optic pathway gliomas. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46: 586-96.
12. Liu GT. Optic gliomas of the anterior visual pathway. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17: 427-31.
13. Tsang DS, Murphy ES, Merchant TE. Radiation therapy for optic pathway and hypothalamic low-grade gliomas in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:642-51.
14. Park ES, Park JB, Ra YS. Pediatric glioma at the optic pathway and thalamus. *J Korean Neurosurg Soc* 2018;61:352-62.
15. Abdalla K, Abdullah S, Almehdar A, Elimam N, Abrar MB, Jastaniah W. Challenges in the management of childhood low-grade glioma in a developing country. *Childs Nerv Syst* 2018;34:861-70.
16. Aihara Y, Chiba K, Eguchi S, Amano K, Kawamata T. Pediatric optic pathway/hypothalamic glioma. *Neurol Med Chir* 2018;15:58:1-9.
17. Peyrl A, Azizi A, Czech T, Gruber-Olipitz M, Jones N, Haberler C, et al. Tumor stabilization under treatment with imatinib in progressive hypothalamic-chiasmatic glioma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:476–480.
18. McLaughlin ME, Robson CD, Kieran MW, Jacks T, Pomeroy SL, Cameron S. Marked regression of metastatic pilocytic astrocytoma during treatment with imatinib mesylate (STI-571, Gleevec): A case report and laboratory investigation. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:644-8.
19. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002;346:645–52.
20. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12:908-16.