

# Wybrane aspekty stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych w terapii chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego

Selected aspects of gastrointestinal stromal tumors management with tyrosine kinase inhibitors

*lek. Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz<sup>1</sup>, dr n. med. Piotr Tokajuk<sup>1</sup>,  
prof. dr hab. n. med. Marek Z. Wojtukiewicz<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Chemioterapii Diennej, Białostockie Centrum Onkologii

Ordynator Oddziału: prof. dr hab. n. med. Marek Z. Wojtukiewicz

<sup>2</sup> Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marek Z. Wojtukiewicz



## ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract that most frequently affect the stomach and small intestine. In the past these tumors may have been misclassified as leiomyosarcomas, leiomyomas or leiomyblastomas. In the last decades the management of early and advanced GISTs has evolved substantially. Historically, surgery was the only effective therapeutic modality. There was no standard adjuvant therapy and almost all recurrent and advanced cases were deemed incurable because these tumors were unresponsive to conventional chemotherapy and radiotherapy. The majority of GISTs harbor mutations in genes encoding transmembrane receptors KIT or PDGFR- $\alpha$  that lead to constitutive activation of intracellular signaling, enhanced cell proliferation and consequently neoplastic transformation. Introduction of imatinib mesylate – a potent inhibitor of KIT and PDGFR- $\alpha$  – has dramatically changed GISTs management and profoundly affected the way we think of so-called targeted therapy of cancer. Nowadays, imatinib is a standard first-line therapy of advanced GISTs and adjuvant treatment of resected high-risk GISTs. Currently, sunitinib is the only registered second-line therapy after imatinib failure or intolerance, albeit many new drugs – mainly various tyrosine kinase inhibitors – are evaluated in controlled clinical trials. However, introduction of these new drugs into the clinic created also new controversies and uncertainties regarding assessment of treatment results, duration of therapy and dosing. Some of the aspects of tyrosine kinase inhibitors use in the management of GISTs along with a historical considerations have been addressed in our paper.

**KEY WORDS:** gastrointestinal stromal tumors, GISTs, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, sunitinib, response assessment, duration of therapy, dosing, toxicity

## STRESZCZENIE

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*) są najczęstszymi nowotworami złośliwymi pochodzenia mezenchymalnego przewodu pokarmowego. Najczęściej umiejscawiają się w żołądku i jelicie cienkim. W przeszłości nowotwory te mogły być klasyfikowane jako mięsaki gładkokomórkowe. W ostatnich latach leczenie GIST uległo znaczącej ewolucji. Historycznie leczenie chirurgiczne było jedyną efektywną metodą terapeutyczną, ponieważ nawrotowe i zaawansowane GIST charakteryzowały się opornością na klasyczną chemioterapię i radioterapię. W większości przypadków do rozwoju GIST dochodzi w wyniku wystąpienia mutacji w domenie kinazy tyrozynowej receptora KIT bądź PDGFR $\alpha$ . Wprowadzenie do praktyki klinicznej imatynibu – inhibitora KIT i PDGFR $\alpha$  – spowodowało fundamentalne zmiany nie tylko w leczeniu wczesnych i zaawansowanych GIST, ale także w myśleniu o terapii celowanej nowotworów złośliwych. Obecnie imatynib jest wskazany w terapii I linii uogólnionych GIST oraz w leczeniu uzupełniającym chorych na GIST z wysokim ryzykiem nawrotu choroby.

Sunitynib jest obecnie jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu uogólnionych GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem lub w przypadku jego nietolerancji, jednak wiele leków – głównie inhibitorów kinaz tyrozynowych – jest poddawanych ocenie w kontrolowanych badaniach klinicznych. Jednakże ich wprowadzenie do praktyki klinicznej wywołało także dyskusje i kontrowersje związane z oceną odpowiedzi na leczenie, długością trwania leczenia i właściwym dawkowaniem. Niektóre z tych aspektów stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu GIST i historia wprowadzenia tej grupy do praktyki klinicznej zostały przedstawione w naszej pracy.

**SŁOWA KLUCZOWE:** nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, GIST, inhibitory kinaz tyrozynowych, imatynib, sunitynib, ocena odpowiedzi na leczenie, długość trwania leczenia, dawkowanie, toksyczność