

Механизмы резистентности гастроинтестинальных стромальных опухолей к иматинибу

Айгуль Рафиковна Галембикова*, Сергей Васильевич Бойчук

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Реферат

В обзоре описаны современные представления о механизмах развития первичной и вторичной (приобретенной) резистентности гастроинтестинальных стромальных опухолей к таргетному препарату «Иматиниб». Гастроинтестинальные стромальные опухоли представляют собой мезенхимальные новообразования желудочно-кишечного тракта, которые берут начало от интерстициальных клеток Кахала (Каяля) или их плюрипотентных клеток-предшественников. До 85% гастроинтестинальных стромальных опухолей имеют мутации в гене КИТ, приводящие к лиганд-независимой активации этой тирозинкиназы. Иматиниб является ингибитором КИТ-тирозинкиназы, которая в 70–85% случаев гиперэкспрессирована на мембране клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей. Несмотря на высокую эффективность применения иматиниба у больных с гастроинтестинальной стромальной опухолью, до 15% пациентов не отвечают на данную терапию, а более чем у 50% пациентов после проведения таргетной терапии иматинибом в течение 2-х лет развивается устойчивость к данному препарату. Механизмы развития первичной резистентности обусловлены в основном мутационным статусом генов КИТ, PDGFRA и, реже, мутациями в генах SDH, NF1, BRAF, PI3K3CA, CBL и KRAS. Механизмы формирования вторичной резистентности опухолевых клеток к иматинибу могут быть обусловлены не только появлением вторичных мутаций в генах КИТ и PDGFRA, но и потерей экспрессии КИТ, сочетающейся с гиперэкспрессией рецепторных и нереперторных тирозинкиназ (MET, AXL, FGFR2 α , FAK и др.). Также альтернативные механизмы вторичной резистентности могут быть связаны с мутациями гена BRAF.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, первичная и вторичная резистентность, иматиниб, рецепторная тирозинкиназа КИТ, таргетная терапия.

Для цитирования: Галембикова А.Р., Бойчук С.В. Механизмы резистентности гастроинтестинальных стромальных опухолей к иматинибу. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (6): 959–965. DOI: 10.17816/KMJ2018-959.

Mechanisms of the resistance of gastrointestinal stromal tumors to imatinib

A.R. Galembikova, S.V. Boichuk

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

The review describes the modern concepts of the primary and secondary (acquired) resistance of gastrointestinal stromal tumors to the targeted drug imatinib. Gastrointestinal stromal tumors are the mesenchymal tumors of gastrointestinal tract that originate from interstitial cells of Cajal or their stem cell precursors. Up to 85% of gastrointestinal stromal tumors have the mutations of KIT gene that lead to ligand-independent activation of this tyrosine kinase. Imatinib is an inhibitor of KIT tyrosine kinase which is hyperexpressed in 70–85% of cases on the cell membrane of gastrointestinal stromal tumors. Despite the high effectiveness of imatinib in gastrointestinal stromal tumors, up to 15% of patients do not respond to this therapy, and over 50% of patients acquire the resistance to this drug 2 years after initiation of target therapy with imatinib. The mechanisms of primary resistance include basically the mutational status of KIT, PDGFRA and, rarely, mutations of SDH, NF1, BRAF, PI3K3CA, CBL, and KRAS. The mechanisms of secondary resistance of tumor cells to imatinib are not restricted to the secondary mutations of KIT and PDGFRA, but also might be due to the loss of KIT expression associated by overexpression of the alternative receptor- and non-receptor tyrosine kinases, such as MET, AXL, FGFR2 α , FAK, etc. Alternative mechanisms of acquired resistance might be due to the mutations of BRAF gene.

Keywords: gastrointestinal stomatal tumors, primary and secondary resistance, imatinib, receptor tyrosine kinase KIT, targeted therapy.

For citation: Galembikova A.R., Boichuk S.V. Mechanisms of the resistance of gastrointestinal stromal tumors to imatinib. *Kazan medical journal*. 2018; 99(6): 959–965. DOI: 10.17816/KMJ2018-959.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются мезенхимальными новообразованиями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Термин «gastrointestinal stromal tumor» (гастроинтестинальная стромальная опухоль) был введен Mazur M.T. и Clark H.V. в 1983 г. [2] для описания опухолей ЖКТ, классифицируемых световой микроскопией как лейомиома, лейомиосаркома или лейомиобластома и демонстрирующих ультраструктурные и иммуногистохимические особенности, которые давали возможность определять их негладкомышечное происхождение.

Прорыв в понимании патогенеза ГИСО был осуществлен в 1998 г. после иммуногистохимического обнаружения на поверхности клеток ГИСО гиперэкспрессии тирозинкиназного рецептора КИТ. К тому же при сравнительной оценке экспрессии КИТ в клетках ГИСО и интерстициальных клетках Кахала (ИКК) (the interstitial cells of Cajal (ICCs) оказалось, что эти клетки имеют общий фенотип (КИТ) и морфологическое сходство. ИКК представляют собой пейсмейкерные клетки, располагающиеся в мышечном слое ЖКТ. Данные клетки обеспечивают физиологический ритм спонтанной перистальтики всех отделов ЖКТ за счет передачи медленных электрических потенциалов на гладкую мышечную ткань. Данные результаты позволили предположить, что ГИСО развивается из ИКК или их плюрипотентных клеток-предшественников [3].

Также были обнаружены мутации в гене КИТ, приводящие к лиганд-независимой активации этой тирозинкиназы [2]. Продуктом гена КИТ является рецепторная тирозинкиназа КИТ, также известная как CD117 (145 kDa), располагающаяся на клеточной мембране. В физиологических условиях взаимодействие КИТ-рецептора со своим лигандом (фактором роста стволовых клеток — stem cell factor, SCF) приводит к димеризации рецептора с последующей активацией его внутриклеточного АТФ-связывающего и тирозинкиназного доменов. Затем происходит фосфорилирование тирозиновых остатков целого ряда внутриклеточных сигнальных белков, включая пути RAS/MAPK, PI3K/AKT и JAK/STAT [4, 5], что обуславливает передачу сигнала в ядро клетки. В клеточном ядре запускаются процессы

клеточной пролиферации, дифференцировки, а также подавления апоптоза.

До 70–85% мутаций обнаруживается в гене КИТ в экзонах 11 и 9, около 5% мутаций приходится на ген, кодирующий тирозинкиназный альфа-рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFRA) [6–8]. Именно данные мутации в подавляющем числе случаев являются определяющими в патогенезе ГИСО.

В результате обнаруженных иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей данных новообразований термин «ГИСО» в 2002 г. был окончательно выделен в отдельную нозологическую группу для описания мезенхимальных новообразований ЖКТ, являющихся КИТ-позитивными и имеющих активирующие мутации в генах КИТ или PDGFRA. Тем не менее, следует отметить, что незначительная часть ГИСО (до 10%), не имеет данных признаков [9].

Заболеваемость ГИСО варьируется от 2,1 до 19,7 случаев на миллион человек. ГИСО несколько чаще встречается у мужчин, чем у женщин, средний возрастной диапазон приходится на 60 лет. С клинической точки зрения ГИСО являются чрезвычайно гетерогенными. Они могут возникать во всех отделах ЖКТ, начиная от нижней части пищевода, заканчивая прямой кишкой. Чаще всего поражается желудок (60–70%), за которым следует тонкая кишка (25–35%) и толстый кишечник (5%) [10–16]. Менее чем в 10% случаев ГИСО локализуется в сальнике, брыжейке тонкой или толстой кишки, пищеводе, забрюшинном пространстве и нетипичных органах, таких как предстательная железа, матка, поджелудочная железа. Макроскопически ГИСО — это мягкотканые опухоли с хорошим кровоснабжением и, как правило, имеющие псевдокапсулу. Желудочные ГИСО имеют солидную или гнездную форму, часто с гиалинизированной стромой и миксоидными изменениями. В тонкой кишке ГИСО чаще веретеновидные, а не эпителиоидные, и могут демонстрировать параганглиматозный рисунок. Более 95% ГИСО CD117-позитивны, 60–70% CD34-позитивны (маркер мезенхимальных / гемопоэтических клеток-предшественников). В 15–60% в ГИСО обнаруживается виментин и гладкомышечный актин. В 10–15% ГИСО не выявляются мутации КИТ или PDGFRA (дикий

тип ГИСО). Отсутствие данных мутаций не исключает диагноза «ГИСО». DOG1 — это кальций-зависимый, рецептор-активируемый хлорный канал, экспрессируемый в ГИСО; его экспрессия не зависит от мутационного статуса, и может быть использован для диагностики КИТ-негативных опухолей [17].

После обнаружения в клетках ГИСО активирующей мутации КИТ в 2001 г. была предпринята попытка использования таргетного препарата «Иматиниба мезилат» (ИМ, Гливек) в лечении пациентки с диссеминированной формой ГИСО. Данный препарат является ингибитором нескольких рецепторных тирозинкиназ с различным сродством, включая КИТ, слитый белок BCR-ABL и PDGFRA. Результаты терапии данной пациентки оказались настолько ошеломляющими, что после данного случая препарат достаточно быстро стал применяться в качестве монотерапии данного заболевания [18]. Важно отметить, что до внедрения ИМ в клиническую практику прогноз пациентов с диссеминированными, метастатическими и рецидивирующими ГИСО значился неблагоприятным, так как ГИСО считались резистентными к химио- и лучевой терапии, и выживаемость больных с данной патологией зависела исключительно от степени распространенности и радикальности оперативного удаления опухоли [19–22].

В настоящее время установлено, что молекулярно-генетические различия ГИСО могут являться определяющими эффективность проведения таргетной терапии ИМ (табл. 1). Например, наиболее высокая чувствительность к ИМ доказана для опухолей с первичными мутациями КИТ в 11 экзоне, меньшая — при мутациях в 9 экзоне (требует 2-кратного увеличения суточной дозы препарата до 800 мг/сут, см. ниже), а резистентность к ИМ показана для ГИСО с «диким типом» генов КИТ и PDGFRA, что является наиболее распространенным для ГИСО детского возраста [23].

Важно отметить, что, несмотря на высокую эффективность применения ИМ у больных с ГИСО, более чем у 50% пациентов после проведения таргетной терапии ИМ (вне зависимости от характера мутационного статуса КИТ и PDGFRA) в течение 2-х лет развивается устойчивость к данному препарату [24, 25]. Потому в настоящее время принято разделять первичную и вторичную резистентности ГИСО к ИМ. Первичная резистентность (ПР) определяется как прогрессирование процесса в течение первых 6 мес. непрерывной терапии ИМ. Приблизительно 10–14% пациентов с ГИСО не

Таблица 1. Эффективность иматиниба мезилат (ИМ) в отношении различных молекулярно-генетических типов гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСО)

Молекулярно-генетические типы ГИСО	Чувствительность к ИМ
КИТ, 9-й экзон, AY502-503	Некоторая
КИТ, 11-й экзон	Есть
КИТ, 13-й экзон, K642E	Есть
КИТ, 13-й экзон, V654A	Нет
КИТ, 14-й экзон, T670I, T701I	Нет
КИТ, 17-й экзон, D816A/G/H/V, D820A/E/G/Y, Y823D	Нет
КИТ, 17-й экзон, N822H/K/Y	Некоторая
КИТ, 18-й экзон, A829P	Некоторая
PDGFRA, 12-й экзон, V561D	Есть
PDGFRA, 18-й экзон, делеции	Есть
PDGFRA, 18-й экзон, D842V	Нет

отвечают на таргетную терапию ИМ [26, 27]. Как уже было отмечено выше, ПР к ИМ во многом обусловлена молекулярно-генетическими особенностями ГИСО [18, 28, 29]. Наиболее распространенными мутациями, придающими ПР к ИМ, являются мутации в 9 экзоне гена КИТ (подавляющее большинство из которых являются внутренним тандемным дублированием AY502-503) и в 18 экзоне гена PDGFRA (замена D842V) [30]. В случае обнаружения мутаций в 9 экзоне гена КИТ терапевтический эффект препарата может быть достигнут за счет двукратного повышения его дозы (до 800 мг/сут), в то время как для других пациентов с ПР («дикий тип» КИТ, мутации PDGFRA) данный терапевтический подход является неэффективным [18, 31]. Мутации гена, кодирующего комплекс субъединиц сукцинатдегидрогеназы (SDH), гена нейрофибромина 1 (NF1), протоонкогена B-raf (BRAF), «эпимутации» (обусловленные эпигенетической изменчивостью) гена SDHC и более редкие мутации, включая гены PI3K3CA, CBL и KRAS, также сопровождаются ПР к ИМ [25, 32]. Следовательно, для пациентов с этими мутациями необходима другая терапевтическая стратегия, и использование ингибиторов BRAF, MEK и VEGFR было бы логичным альтернативным подходом. Следует подчеркнуть, что мутации в генах КИТ, PDGFRA и BRAF являются взаимоисключающими [33]. ГИСО с мутацией BRAF часто локализируются в тонкой кишке, являются высокозлокачественными и обнаруживаются менее чем в 1% случаев [17].

Вторичная резистентность (ВР) определяется как развитие устойчивости к ИМ в результате проведения таргетной терапии с положительным терапевтическим эффектом в начале лечения (более 6 мес.) [34]. ВР, как правило, развивается в результате приобретенных (вторичных) мутаций [25, 35]. Большинство мутаций, приводящих к ВР, сопровождаются мутациями КИТ и PDGFRA [30, 36–38]. Мутации КИТ обнаруживаются преимущественно в 2 регионах внутриклеточной киназной области [17]. Первый находится в тиразинкиназном АТФ-связывающем домене (ТК1) и препятствует связыванию с лекарственным средством (экзоны 13 (V654A) и 14 (T670I, T701I), а второй — в тирозинкиназном домене (ТК2), обладающем киназной активностью, где мутации могут стабилизировать КИТ в активной конформации и затруднять взаимодействие с лекарственным средством (экзоны 17 (D816A/G/H/V, D820A/E/G/Y, Y823D) и 18 (D842V) [27, 30]. Мутации КИТ в экзоне 17 составляют 30–40% от вторичных мутаций КИТ, которые приводят к формированию резистентности ко всем новым ингибиторам тирозинкиназ, включая сунитиниб, сорафениб, дазатиниб и нилотиниб. Некоторые вторичные мутации находятся в 15 и 16 экзонах гена КИТ, кодирующих киназную вставку [5].

Важно также отметить наличие молекулярно-генетической гетерогенности между первичными ГИСО и их метастазами, развивающимися на фоне проведения таргетной терапии ИМ. Является очевидным, что данные различия также могут влиять на эффективность дальнейшего проведения таргетной терапии вследствие развития лекарственной устойчивости как материнской опухоли, так и метастатических очагов [30, 38–40]. Например, Liegl с соавт. изучали мутационный статус КИТ и PDGFRA в 53 метастазах ГИСО, полученных у 14 пациентов, которым после прогрессирования на фоне терапии ИМ или сунитинибом была проведена хирургическая дебуляция. Первичные КИТ-онкогенные мутации были обнаружены у 11 из 14 пациентов (79%). Из них 9 (83%) имели вторичные лекарственно-устойчивые мутации КИТ, в том числе 6 (67%) с 2–5 различными вторичными мутациями в отдельных метастазах и 3 (34%) с двумя вторичными мутациями КИТ в тех же метастазах. Проведение FISH-анализа выявило амплификаты КИТ в 2 из 10 метастазов, не имеющих вторичных мутаций КИТ. Таким образом, была показана обширная внутриклональная и межклональная гетерогенность мутаций и амплификаций

генов, обуславливающих резистентность к ИМ у пациентов с клинически прогрессирующими ГИСО [39].

Помимо вторичных мутаций КИТ, ВР клеток ГИСО к ИМ может быть обусловлена потерей экспрессии КИТ, сочетающейся гиперэкспрессией рецепторных и нерцепторных тирозинкиназ (MET, AXL, FAK и др.). Sakamoto K. и его коллеги выявили потерю экспрессии КИТ в клетках ГИСО в 7 из 33 случаев. Важно подчеркнуть, что в 4 из 7 случаев потеря экспрессии КИТ была спонтанной, так как таргетная терапия ИМ или сунитинибом не применялась, что свидетельствовало о новом механизме ВР к ИМ. В остальных случаях ГИСО была выявлена гиперэкспрессия других тирозинкиназных рецепторов, таких как PDGFRB, MET или EGFR, играющих, как известно, важную роль в регуляции пролиферации опухолевых клеток, их апоптоза и чувствительности к лекарственной терапии (см. ниже), что могло обуславливать формирование альтернативных механизмов резистентности к ИМ, приводя тем самым к прогрессированию опухоли [41, 42]. Альтернативные механизмы ВР к ИМ могут быть обусловлены также мутациями BRAF [43].

Рецепторная тирозинкиназа MET является продуктом протоонкогена MET и участвует в канцерогенезе, ангиогенезе и метастазировании опухоли. Связывание MET с фактором роста гепатоцитов (hepar grow factor, HGF) активирует фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), митоген-активированную протеинкиназу (MAPK), Янус-киназу, сигнал трансдукции и активации транскрипции (JAK-STAT), Src-сигнальные пути трансдукции, причем все вышеперечисленные сигнальные пути находятся ниже КИТ. Cohen N.A. и соавт. выявили низкую экспрессию КИТ и PDGFRA, более высокую экспрессию активированных MET (без гиперпродукции HGF) и AXL в клетках ГИСО с устойчивостью к ИМ [44].

AXL (от греч. *apexelekto* — неконтролируемый) является также рецепторной тирозинкиназой. Mahadevan D. с соавт. обнаружили, что ИМ-резистентные ГИСО приобрели устойчивость к ИМ в результате так называемого «киназного переключения», т.е. потери экспрессии КИТ и одновременно повышения экспрессии AXL. Результаты проведенного молекулярного докинга с использованием гомологичных моделей доменов MET и AXL показали, что ИМ не связывается с этими рецепторными тирозинкиназами, чем и определяет резистентность к ИМ [45].

ФАК является нерцепторной тирозинкиназой, которая активируется посредством аутофосфорилирования по остаткам Туг в положении 397. Выявлено, что ФАК гиперэкспрессируется в высокозлокачественные ГИСО и коррелирует с частотой возникновения рецидивов заболевания. Кроме того, активация ФАК ассоциирована с резистентностью к ИМ при мутации КИТ в 17 экзоне, но не в 11 экзоне. Результаты Takahashi Т. и др. продемонстрировали, что ИМ активировал ФАК в ИМ-чувствительных клетках ГИСО с мутацией КИТ в 11 экзоне. Кроме того, использование у этих клеток ФАК-ингибитора TAG372 или siRNA снижает их жизнеспособность под влиянием ИМ [46].

Нашей научной группой [47] были изучены механизмы ВР ГИСО к ИМ. Был выделен ИМ-резистентный субклон из ИМ-чувствительной клеточной линии для сравнительного анализа мутационного статуса, уровня экспрессии КИТ и альтернативных тирозинкиназ. Молекулярное исследование гена КИТ не выявило наличия вторичных мутаций. В то же время сравнительное исследование экспрессии рецепторных тирозинкиназ у ИМ-чувствительных и резистентных клеток ГИСО выявило существенные различия. У ИМ-резистентных клеток отмечалось снижение экспрессии фосфорилированных форм КИТ (pKIT) и PDGFRA (pPDGFRA), а также значительное повышение экспрессии фосфорилированной формы тирозинкиназного рецептора фактора роста фибробластов-2α (pFGFR2α). Важно отметить, что воздействие BGJ398, селективного ингибитора FGFR-сигнального пути приводило к ресенсилизации ИМ-резистентных ГИСО к ИМ. Данный эффект был нами обнаружен как *in vitro*, так и *in vivo* с использованием ксенографтных моделей. Важно отметить, что комбинированное использование 2-х ингибиторов (иматиниба и BGJ398) приводило к замедлению роста ИМ-резистентных ксенографтных опухолей ГИСО и индуцировало апоптоз. Примечательно, что при использовании тирозинкиназных ингибиторов в отдельности не было выявлено аналогичного эффекта.

Результаты наших исследований показывают, что формирование ВР клеток ГИСО к ИМ было обусловлено «киназным переключением», т.е. потерей экспрессии pKIT и pPDGFRA, активацией FGFR-сигнального пути, приводящих к последующей клеточной пролиферации.

Таким образом, можно заключить, что механизмы развития ВР в клетках ГИСО обусловлены в основном мутационным статусом генов КИТ и PDGFRA и, реже, мутациями в генах

SDH, NF1, BRAF, PI3K3CA, CBL и KRAS. Механизмы формирования ВР клеток ГИСО к ИМ могут быть обусловлены не только появлением вторичных мутаций в генах КИТ и PDGFRA, но и потерей экспрессии КИТ, сочетающейся с гиперэкспрессией рецепторных и нерцепторных тирозинкиназ (MET, AXL, FGFR2α, ФАК и др.). Также альтернативные механизмы ВР могут быть связаны с мутациями BRAF.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант № 14-15-00342-П).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Greenson J.K. Gastrointestinal Stromal Tumors and Other Mesenchymal Lesions of the Gut. *Mod. Pathol.* 2003; 16 (4): 366–375. DOI: 10.1097/01.MP.0000062860.60390.C7.
2. Mazur M.T., Clark H.B. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1983; 7: 507–519. DOI: 10.1097/00000478-198309000-00001.
3. Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors. An immunohistochemical study of cellular differentiation. *Am. J. Clin. Pathol.* 1988; 89 (5): 601–610. DOI: 10.1093/ajcp/89.5.601.
4. Bauer S., Duensing A., Demetri G.D., Fletcher J.A. KIT oncogenic signaling mechanisms in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor: PI3-kinase/AKT is a crucial survival pathway. *Oncogene.* 2007; 26: 7560–7568. DOI: 10.1038/sj.onc.1210558.
5. Rönnstrand L. Signal transduction via the stem cell factor receptor c-Kit. *Cell Mol. Life Sci.* 2004; 61 (19–2): 2535–2548. DOI: 10.1007/s00018-004-4189-6.
6. Corless C.L., Fletcher J.A., Heinrich M.C. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3813–3825. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.140.
7. Lasota J., Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin. Diagn. Pathol.* 2006; 23: 91–102. DOI: 10.1053/j.sem-dp.2006.08.006.
8. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol. J. Pathol.* 2003; 54: 3–24. PMID: 12817876.
9. Sircar K., Hewlett B.R., Huizinga J.D. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23 (4): 377–89. DOI: 10.1097/00000478-199904000-00002.
10. Chiang N.J., Chen L.T., Tsai C.R., Chang J.S. The epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in Taiwan, 1998–2008: a nation-wide cancer registry-based study. *BMC Cancer.* 2014; 14: 102. DOI: 10.1186/1471-2407-14-102.
11. Coe T.M., Fero K.E., Fanta P.T., et al. Population-Based Epidemiology and Mortality of Small Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors in the USA. *J. Gastrointest. Surg.* 2016; 20 (6): 1132–1140. DOI: 10.1007/s11605-016-3134-y.
12. Ma G.L., Murphy J.D., Martinez M.E., Sicklick J.K. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2015; 24 (1): 298–302. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1002.

13. Monges G., Bisot-Locard S., Blay J.Y., Bouvier A.M., et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. *Bull. Cancer*. 2010; 97 (3): 16–22. DOI: 10.1684/bdc.2010.1041.
14. Murphy J.D., Ma G.L., Baumgartner J.M., Madlensky L., et al. Increased risk of additional cancers among patients with gastrointestinal stromal tumors: a population-based study. *Cancer*. 2015; 121 (17): 2960–2967. DOI: 10.1002/cncr.29434.
15. Neuhann T.M., Mansmann V., Merkelbach-Bruse S. A novel germline KIT mutation (p.L576P) in a family presenting with juvenile onset of multiple gastrointestinal stromal tumors, skin hyperpigmentations, and esophageal stenosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37 (6): 898–905. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31827bc071.
16. Rubin J.L., Sanon M., Taylor D.C.A., Coombs J., et al. Epidemiology, survival, and costs of localized gastrointestinal stromal tumors. *Int. J. Gen. Med.* 2011; 4: 121–130. DOI: 10.2147/IJGM.S16090.
17. Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В. Молекулярно-генетические особенности и маркеры гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Успехи молекулярной онкологии*. 2015; 2: 29–40. [Mazurenko N.N., Tsyganova I.V. Molecular genetic features and markers of gastrointestinal stromal tumors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2015; 2: 29–40. (In Russ.)] DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.29-40.
18. Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D., Blanke C.D., et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21 (23): 4342–4349. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.190.
19. Edmonson J.H., Marks R.S., Buckner J.C., Mahoney M.R. Contrast of response to dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin (DMAP) plus GM-CSF between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Cancer Invest.* 2002; 20 (5–6): 605–612. DOI: 10.1081/CNV-120002485.
20. Ryan D.P., Puchalski T., Supko J.G., Harmon D., et al. A phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist*. 2002; 7 (6): 531–538. DOI: 10.1634/theoncologist.7-6-531.
21. Trent J.C., Beach J., Burgess M.A., Papadopolous N., et al. A two-arm phase II study of temozolomide in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors and other soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2003; 98 (12): 2693–2699. DOI: 10.1002/cncr.11875.
22. Sicklick J.K., Lopez N.E. Optimizing surgical and imatinib therapy for the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *J. Gastrointest. Surg.* 2013; 17 (11): 1997–2006. DOI: 10.1007/s11605-013-2243-0.
23. Mussi C., Schildhaus H.U., Gronchi A., et al. Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14 (14): 4550–4555. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0086.
24. Gramza A.W., Corless C.L., Heinrich M.C. Resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 7510–7518. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0190.
25. Verweij J., Casali P.G., Zalberg J., et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004; 364 (9440): 1127–1134. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17098-0.
26. Benjamin R.S., Debiec-Rychter M., Le Cesne A., Sleijfer S., et al. Gastrointestinal stromal tumors II: medical oncology and tumor response assessment. *Semin. Oncol.* 2009; 36 (4): 302–311. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2009.06.003.
27. Corless C.L., Barnett C.M., Heinrich M.C. Gastrointestinal stromal tumours: Origin and molecular oncology. *Nature Reviews Cancer*. 2011; 11 (12): 865–878. DOI: 10.1038/nrc3143.
28. Debiec-Rychter M., Sciot R., Le Cesne A., Schlemmer M., et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur. J. Cancer*. 2006; 42 (8): 1093–1103. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.030.
29. Heinrich M.C., Owzar K., Corless C.L., Hollis D., et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American intergroup phase III trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (33): 5360–5367. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.4284.
30. Heinrich M.C., Corless C.L., Blanke C.D., et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (29): 4764–4774. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.2265.
31. Corless C.L., Schroeder A., Griffith D., et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (23): 5357–5364. DOI: 10.1200/JCO.2005.14.068.
32. Gopie P., Mei L. Classification of gastrointestinal stromal tumor syndromes. *Endocr. Relat. Cancer*. 2018; 25: 49–58. DOI: 10.1530/ERC-17-0329.
33. Agaimy A., Terracciano L.M., Dirnhofer S., et al. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFR wild-type gastrointestinal stromal tumours. *J. Clin. Pathol.* 2009; 62 (7): 613–616. DOI: 10.1136/jcp.2009.064550.
34. Demetri G.D., von Mehren M., Antonescu C.R., DeMatteo R.P., et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2010; 2: 41–44. DOI: 10.6004/jnccn.2010.0116.
35. Blanke C.D., Rankin C., Demetri G.D., et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the KIT receptor tyrosine kinase: S0033. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (4): 626–632. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.4452.
36. Antonescu C.R., Besmer P., Guo T., et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11 (11): 4182–4190. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2245.
37. Chen L.L., Trent J.C., Wu E.F., et al. A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2004; 64 (17): 5913–5919. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0085.
38. Wakai T., Kanda T., Hirota S., et al. Late resistance to imatinib therapy in a metastatic gastrointestinal stromal tumor is associated with a second KIT mutation. *Br. J. Cancer*. 2004; 90 (11): 2059–2061. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601819.
39. Liegl B., Kepten I., Le C., et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J. Pathol.* 2008; 216 (1): 64–74. DOI: 10.1002/path.2382.

40. Loughrey M.B., Waring P.M., Dobrovic A., et al. Polyclonal resistance in gastrointestinal stromal tumor treated with sequential kinase inhibitors. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12 (20): 6205–6207. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1079.
41. Braconi C., Bracci R., Bearzi I., et al. Insulin-like growth factor (IGF) 1 and 2 help to predict disease outcome in GIST patients. *Annals of Oncology.* 2008; 19: 1293–1298. DOI: 10.1093/annonc/mdn040.
42. Sakamoto K., Sakurai S., Kanda T., Sakuma Y. Pleomorphic phenotypes of gastrointestinal stromal tumors at metastatic sites with or without imatinib treatment. *Cancer. Sci.* 2010; 101 (5): 1270–1278. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01510.x.
43. Agaram N.P., Wong G.C., Guo T., et al. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naïve and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008; 47: 853–359. DOI: 10.1002/gcc.20589.
44. Cohen N.A., Zeng S., Seifert A.M., et al. Pharmacological inhibition of KIT activates MET signaling in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2015; 75 (10): 2061–2070. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2564.
45. Mahadevan D., Cooke L., Riley C., et al. A novel tyrosine kinase switch is a mechanism of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene.* 2007; 26: 3909–3919. DOI: 10.1038/sj.onc.1210173.
46. Takahashi T., Serada S., Ako M., et al. New findings of kinase switching in gastrointestinal stromal tumor under imatinib using phosphoproteomic analysis. *Int. J. Cancer.* 2013; 133: 2737–2743. DOI: 10.1002/ijc.28282.
47. Boichuk S., Galembikova A., Dunaev P., et al. A novel receptor tyrosine kinase switch promotes gastrointestinal stromal tumor drug resistance. *Molecules.* 2017; 22 (12): 2152. DOI: 10.3390/molecules22122152.