

Piotr Rutkowski, Zbigniew I. Nowecki

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Aspekty molekularno-kliniczne nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego

Clinical and molecular aspects of gastrointestinal stromal tumors

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Piotr Rutkowski
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich
i Kości
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: +48 (22) 643 93 75
Faks: +48 (22) 643 97 91
e-mail: rutkowskip@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) to grupa najczęstszych nowotworów pochodzenia mezenchymalnego w obrębie przewodu pokarmowego. Postępy w poznaniu ich mechanizmów molekularnych spowodowały opracowanie metod leczenia, które stały się wzorcem leczenia ukierunkowanego molekularnie w onkologii. Wprowadzenie do terapii metanosulfonianu imatynibu (hamującego m.in. kinazy KIT/PDGFR) zrewolucjonizowało terapię zaawansowanych (nieoperacyjnych i/lub przerzutowych) GIST. Lek ten zarejestrowano również do leczenia uzupełniającego po wycięciu pierwotnego GIST o znaczącym ryzyku nawrotu. U większości chorych leczonych imatynibem ostatecznie dochodzi do rozwoju oporności. Postępy wiedzy w ciągu ostatnich lat pozwoliły na częściowe wyjaśnienie mechanizmów progresji choroby podczas terapii imatynibem, które w większości przypadków wiążą się z powstawaniem wtórnych mutacji w genach *KIT* i/lub *PDGFRA*. Obecnie jedynym lekiem zarejestrowanym do terapii drugiej linii w GIST jest jableczan sunitynibu — inhibitor wielokinazowy hamujący między innymi KIT, PDGFRA/B, receptory naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR), FLT3, RET i CSF-1R. Trwają również badania nad innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych nowej generacji, jak również lekami działającymi w alternatywnych miejscach szlaków przekazywania sygnału (np. białko wstrząsu termicznego 90, mTOR, receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu).

Słowa kluczowe: nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, GIST, KIT, receptor płytkopochodny czynnik wzrostu α , VEGFRs, FMS-podobna kinaza tyrozynowa-3, PDGFRA/B

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) comprise the entity of the most common mesenchymal neoplasms of gastrointestinal tract. Advances in knowledge of molecular mechanisms of GISTs led to development of therapy methods, which are the model of molecular targeted therapy in oncology. Introduction to clinical practice imatinib mesylate [inhibiting kinases — KIT/PDGFR (platelet-derived growth factor receptor- α)] revolutionized therapy of advanced (inoperable and/or metastatic) GISTs. Imatinib has been recently registered also for adjuvant therapy after resection of primary GIST with significant risk of recurrence. In majority of patients treated with imatinib the resistance to this therapy develops. Scientific advances allowed for partial explanation of mechanisms of disease progression during imatinib therapy. The development of secondary mutations in *KIT* and/or *PDGFRA* genes is the most common mechanism of resistance. The only registered drug for second line therapy in GIST is sunitinib mesylate — multikinase inhibitor for e.g. KIT, PDGFRA/B, vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR), FLT3, RET i colony stimulating factor 1 receptor (CSF-1R). Many other tyrosine kinase inhibi-

tors and drugs acting on alternative signaling pathways (as heat shock protein 90, mTOR, insuline-like growth factor receptor) are currently investigated.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, GIST, KIT, platelet-derived growth factor receptor- α VEGFRs, FMS-like tyrosine kinase-3, PDGFRA/B, rearranged during transfection, imatinib, sunitinib

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 6: 219–228

Wstęp

Dzięki postępom w wyjaśnieniu molekularnych zjawisk leżących u podłoża nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) wyodrębniono je jako odrębny typ nowotworu i obecnie stanowią najczęstszy typ mięsaka. Uważa się, że wywodzą się one z prekursorów dla komórek Cajala — komórek rozrusznikowych przewodu pokarmowego — i mogą rozwijać się w obrębie całego przewodu pokarmowego (najczęściej w żołądku i jelicie cienkim) [1–6]. Ich cechą charakterystyczną wykorzystywaną w diagnostyce jest nadekspresja CD117 stwierdzana metodami immunohistochemicznymi w około 95% przypadków. Nowotwory GIST stanowią grupę o różnych cechach morfologicznych i przebiegu klinicznym. Podstawowe kryteria agresywności obejmują ocenę naciekania otaczających struktur i/lub obecność przerzutów (przypadki klinicznie złośliwe), a dla przypadków zlokalizowanych — wielkość guza pierwotnego, indeks mitotyczny i lokalizacja guza pierwotnego. Podczas konferencji *National Institutes of Health* w 2001 roku uzgodniono pierwszy stosowany dotychczas schemat określenia kategorii ryzyka pierwotnych GIST oparty jedynie na wielkości guza i liczbie figur podziału ocenianych w 50 polach o dużym powiększeniu (tab. 1) [7–10]. Miettinen i Lasota [11–17] stworzyli klasyfikację, która odzwierciedla różnice w rokowaniu chorych

w zależności od lokalizacji anatomicznej pierwotnego GIST (tab. 2). W grupie chorych na GIST obejmującej 1005 przypadków wywodzących się z żołądka, 629 z jelita cienkiego, 144 z dwunastnicy i 111 z odbytnicy (przed wprowadzeniem imatynibu) wykazano, że duży (> 10 cm) GIST żołądka o niskim indeksie mitotycznym cechowało jedynie 12-procentowe ryzyko rozwoju przerzutów, zaś podobne guzy wywodzące się z jelita cienkiego charakteryzują się znacznie agresywniejszym przebiegiem (ryzyko przerzutów > 50%) [12, 14, 17].

Cytogenetyka i biologia molekularna GIST

Nowotwory GIST stanowią obecnie modelowy przykład nowoczesnej wiedzy odnośnie roli onkogennych mutacji kinaz białkowych w procesie karcinogenezy oraz leczeniu celowanym molekularnie nowotworów litych. W większości GIST stwierdza się aktywujące, somatyczne, wzajemnie wykluczające się mutacje dwóch genów *KIT* i receptora alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (*PDGFRA*, *platelet-derived growth factor receptor α*), które stanowią wczesne zdarzenia onkogenne w rozwoju GIST [18–20].

Pod względem cytogenetycznym GIST charakteryzują się utratą chromosomów (14, 22, krótkie ramię chromosomu 1). W agresywnych/zaawansowanych

Tabela 1. Ocena stopnia agresywności klinicznej nowotworu u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) według *National Institutes of Health* (NIH)

Table 1. Clinical aggressiveness assessment of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) patients according to National Institutes of Health (NIH)

Stopień agresywności	Wielkość [cm]	Liczba mitotyczna (HPF)
Bardzo niski	< 2	< 5/50
Niski	2–5	< 5/50
Pośredni	≤ 5	6–10/50
	5–10	< 5/50
Wysoki	> 5	> 5/50
	> 10	Każda
	Każda	> 10/50

HPF (*high power field*) — pole w dużym powiększeniu (× 400)

Tabela 2. Proponowana ocena ryzyka nawrotu nowotworu u chorych po resekcji pierwotnego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST) według Miettinen i Lasoty [11, 12]

Table 2. Proposed criteria of risk of recurrence in patients after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) according to Miettinen and Lasota [11, 12]

Parametry nowotworu		Lokalizacja guza pierwotnego i ryzyko nawrotu/przerzutów			
Wielkość	Liczba mitoz	Żołądek	Dwunastnica	Jelito czcze/kręte	Odbytnica
≤ 2 cm	≤ 5/50 HPF	Brak	Brak	Brak	Brak
> 2 cm, ≤ 5 cm		Bardzo niskie	Niskie	Niskie	Niskie
> 5 cm, ≤ 10 cm		Niskie	Wysokie	Pośrednie	Wysokie
> 10 cm		Pośrednie		Wysokie	
≤ 2 cm	> 5/50 HPF	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Wysokie
> 2 cm, ≤ 5 cm		Pośrednie	Wysokie	Wysokie	
> 5 cm, ≤ 10 cm		Wysokie			
> 10 cm					

GIST stwierdza się utratę kolejnych chromosomów 13, 15 i 18, a także częściowe delecje regionów chromosomów 9p i 11p oraz nadmiar regionów 5p i 8q [21, 22]. W regionach chromosomu 9p21 znajdują się geny *CDKN2A* (p16^{INK4A} i p14^{ARF}) i *CDN2B* (p15^{INK4B}), których inaktywacja wiąże się z większą agresywnością komórek GIST [56]. Wydaje się, że agresywny przebieg GIST i progresja choroby wiążą się z gromadzeniem charakterystycznych zaburzeń cytogenetycznych [22]. Według Corlessa i wsp. [20] szlak zaburzeń genetycznych stwierdzanych podczas progresji GIST obejmuje pierwotnie mutację *KIT* lub *PDGFRA*, następnie delecję 14q, delecje 22q, 1p, 11p, 9p i nagromadzenie 8q, 17q. Z kolei Gunawan i wsp. [24] sugerują, że w GIST występują 3 główne szlaki rozwoju na poziomie cytogenetycznym rozpoczynane przez -14q, -1p lub -22q.

Charakterystyczną cechą molekularną GIST jest aktywacja *KIT* — receptora dla czynnika komórek macierzystych [receptor dla czynnika komórek pnia (*SCF, stem-cell factor*)] lub *PDGFRA* [20, 23, 25]. Oba białka odgrywają rolę przezłonowych receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej i należą do podklasy III rodziny receptorowych kinaz tyrozynowych [20]. Ich nadekspresja wiąże się z somatycznymi mutacjami, które prowadzą do stałej i niezależnej od liganda autofosforylacji kinaz receptorowych *KIT* lub *PDGFRA* [18, 19, 26, 27] (tab. 3). Prowadzi to do zmian konformacji receptora i przekazania sygnału do wewnątrzkomórkowych szlaków, takich jak PI3K/AKT, MAPK i STAT. W 70–80% przypadków GIST wykrywa się mutacje w *KIT*, najczęściej dotyczące domeny przyłonowej kodowanej przez ekson 11 genu *KIT* [18, 20, 28, 29]. Rzadziej stwierdza się mutacje w eksonie 9 *KIT* [30, 31],

głównie pod postacią duplikacji Ala⁵⁰¹ i Tyr⁵⁰². Nowotwory GIST z mutacjami w eksonie 9 *KIT* występują z reguły w obrębie jelita cienkiego. W wyjątkowych przypadkach (1–2%) stwierdza się mutacje w eksonie 13 *KIT* (kodującym domenę I kinazy) lub eksonie 17 *KIT* (odpowiedzialnym za pętlę aktywującą domeny kinazowe) [7, 11, 20]. W 5–7% GIST stwierdza się mutacje w genie *PDGFRA* [19]. Nowotwory GIST z mutacjami *PDGFRA* często nie wykazują immunoekspresji CD117 [32, 33], wywodzą się z żołądka, przebiegają łagodnie [7, 14, 34] i w obrazie mikroskopowym mają morfologię epitelioidną. W bardzo rzadkich przypadkach mutacje *KIT* i *PDGFRA* są konstytucyjne, co wiąże się z rodzinnym występowaniem GIST [20, 35, 36]. Genotypowanie GIST jest również niezwykle istotne w diagnostyce nowotworów z ujemnym odczynem immunohistochemicznym CD117.

W około 10–15% GIST nie stwierdza się mutacji *KIT* i *PDGFRA* (*wild-type*). W tej podgrupie chorych również dochodzi do aktywacji *KIT*, ale jej mechanizmu dotąd nie wyjaśniono. Do tej podgrupy należy większość pediatrycznych GIST, GIST związany z neurofibromatozą typu 1 (choroba von Recklinghausena) i zespół Stratakisa-Carneya [11, 37–39]. Triada Carneya [40, 41, 42] jest zespołem o nieznanym etiologii, występującym głównie u młodych kobiet, obejmującym występowanie GIST, zwykle żołądka, oraz synchronicznych lub metachronicznych chrząstniaków płuc i pozanadnerczowych nerwiaków trzyczwojowych (paraganglioma). U większości chorych stwierdza się jedynie dwie z tych składowych, chociaż prawdopodobnie istnieje u nich ryzyko pełnej ekspresji triady objawów. Inny zespół rodzinnego występowania mnogich GIST i przy-

Tabela 3. Klasyfikacja molekularna nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)

Table 3. Molecular classification of gastrointestinal stromal tumors (GIST)

Mutacje genu <i>KIT</i>	80–85% GIST
Ekson 11	Najczęstsza mutacja w sporadycznym GIST (ok. 60%) z najlepszą odpowiedzią na imatynib; obserwowana również w rodzinnych GIST
Ekson 9	Mutacja częściej występująca w GIST wywodzących się z jelita cienkiego; gorsza odpowiedź na leczenie imatynibem, chorzy mogą odnieść korzyść z większej dawki imatynibu (800 mg); dobra odpowiedź na sunitynib
Ekson 13 i 17	Obserwowano odpowiedzi kliniczne na leczenie imatynibem; bardzo rzadkie mutacje; opisywane w rodzinnych GIST
Mutacje genu <i>PDGFRA</i>	5–7% GIST
Ekson 12	Obserwowane odpowiedzi kliniczne na imatynib
Ekson 14	Opisano jedynie kilka przypadków
Ekson 18	Większość przypadków wywodzi się z żołądka; D842V jest oporna na leczenie imatynibem i sunitynibem; inne rodzaje mutacji są wrażliwe
<i>Wild-type</i> — brak mutacji	Zła odpowiedź na leczenie imatynibem, lepsza na terapię sunitynibem; często w GIST pediatrycznych, typowo dla GIST związanych z NF1 lub triadą Carneya (GIST żołądka + chrząstki płuc ± paraganglioma); w części przypadków amplifikacja IGFR-1

NF1 (*neurofibromatosis*) — neurofibromatoza typu 1; IGFR-1 (*insulin-like growth factor receptor 1*) — receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu

zwojaków został zdefiniowany przez Carneya i Stratalkisa [39] — patogenną rolę odgrywają w nim mutacje genów *SDHB*, *SDHC* lub *SDHD*.

Określenie rodzaju mutacji może mieć znaczenie rokownicze w pierwotnych GIST, chociaż obecnie brakuje wystarczających danych, aby dołączyć status mutacyjny kinazy do stratyfikacji ryzyka pierwotnych nowotworów, ponieważ mutacje *KIT* stanowią wczesny etap w powstawaniu GIST i samodzielnie mogą nie stanowić czynnika decydującego o agresywnym przebiegu nowotworu. W kilku opublikowanych pracach stwierdzano zależność pomiędzy niektórymi rodzajami mutacji *KIT* (szczególnie delecjami w eksonie 11 obejmującymi kodony 557–558) i bardziej agresywnym przebiegiem choroby [43–48]. W badaniach tych prawdopodobnie nie doszacowano rzeczywistej częstości występowania mutacji *KIT*. Ponadto w kilku kolejnych badaniach stwierdzono, że mutacje *KIT* występują często nawet w bardzo małych, przypadkowo stwierdzanych GIST o klinicznie łagodnym przebiegu [49–51], co potwierdza hipotezę, że mutacje *KIT* nabywane są bardzo wcześnie w rozwoju GIST i mogą występować w nowotworach o małym i bardzo małym ryzyku agresywnego przebiegu. Niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań obejmujących większą grupę chorych w celu określenia rzeczywistego znaczenia rokowniczego specyficznych podtypów mutacji *KIT*.

Leczenie chorych na GIST

Radykalne leczenie chirurgiczne jest podstawą terapii pierwotnych, zlokalizowanych, resekcyjnych GIST, chociaż u około 40–50% chorych po potencjalnie leczniczej operacji dochodzi do nawrotu choroby lub rozwoju przerzutów [2, 8, 9, 52]. Zwykle nie jest konieczne wykonywanie rozległych, wielonarządowych operacji z regionalną limfadenektomią, gdyż częstość przerzutów do węzłów chłonnych jest niewielka [8, 9]. Niezwykle istotne jest unikanie śródoperacyjnego pęknięcia guza. W przypadku zaawansowanych miejscowo GIST, potencjalnie resekcyjnych, ale których wycięcie mogłoby się wiązać z okaleczającą operacją (jak np. amputacja brzuszno-kroczoza), należy rozważyć przedoperacyjną terapię imatynibem. W przypadku zmian nawrotowych lub przerzutowych pierwotne leczenie operacyjne nie prowadzi do wyleczenia chorego [52–54]. Nawroty GIST występują zwykle w wątrobie lub w jamie otrzewnej, przerzuty w innych lokalizacjach są bardzo rzadkie. W zaawansowanych przypadkach klasyczna chemioterapia nie jest skuteczna [55]. Radioterapia ma również ograniczoną wartość ze względu na bliskość narządów krytycznych.

Metanosulfonian imatynibu [Glivec®] zrewolucjonizował wyniki leczenia zaawansowanych GIST [56], a obecnie jest zarejestrowany do leczenia pierwszej

linii przerzutowych i/lub nieresekcyjnych GIST, jak również do leczenia uzupełniającego po wycięciu GIST o istotnym ryzyku nawrotu. Imatynib jest lekiem niskocząsteczkowym działającym na niektóre kinazy tyrozynowe: BCR-ABL, ARG (*ABL-related kinase*), PDGFRA, PDGFRA i KIT [57–59]. Imatynib współzawodniczy z trifosforanem adenozy (ATP), hamując kompetycyjnie zdolność receptorowej kinazy tyrozynowej do autofosforylacji, co powoduje zahamowanie zmienionego szlaku przekazywania sygnału do wnętrza komórki. Przeprowadzone badania kliniczne (I/II fazy EORTC 62001, amerykańsko-fińskie badanie II fazy i badania III fazy EORTC 62005 i amerykańskie S0033) potwierdziły wysoką skuteczność imatynibu w leczeniu GIST u większości chorych ze zmianami nieoperacyjnymi/przerzutami [60–63]. W porównaniu z historycznymi danymi klinicznymi, w których obserwowane mediany czasu przeżycia wynosiły 10–19 miesięcy [52, 53], obecnie czas przeżycia w zaawansowanych przypadkach jest zdecydowanie dłuższy (z medianą przeżycia całkowitego u chorych w badaniach nad imatynibem wynoszącą około 5 lat [64] i medianą przeżyć wolnych od progresji w zakresie 2–3 lat [62, 63, 65]). U około 2/3 chorych na GIST uzyskuje się obiektywne odpowiedzi (głównie częściowe) w czasie leczenia standardową dawką imatynibu wynoszącą 400 mg/d., zaś u kolejnych 20% chorych dochodzi do długotrwałej stabilizacji choroby [62, 63, 65]. Odpowiedź na leczenie imatynibem nie zawsze przedstawia się w postaci zmniejszenia wielkości zmian, ale jako zahamowanie wzrostu i zwiększenie apoptozy komórek nowotworowych (co można wykazać w postaci zaniku aktywności metabolicznej w badaniu pozytonowej emisyjnej tomografii lub zmniejszeniu gęstości zmian w badaniu tomografii komputerowej) [66]. Wykazano również, że odstawienie leczenia imatynibem wiąże się z gwałtowną progresją choroby [67]. U większości chorych podczas terapii imatynibem z czasem dochodzi jednak do rozwoju wtórnej oporności na leczenie [54, 68]. W badaniu II fazy stwierdzono, że pierwotna oporność na terapię imatynibem wystąpiła u 5% chorych, zaś w ciągu 2 lat doszło do progresji u około 50% chorych w mechanizmie wtórnej oporności na ten lek [62].

Interesującym zagadnieniem jest resekcja zmian resztkowych po częściowej remisji podczas leczenia imatynibem, co może prowadzić do całkowitej remisji choroby u niektórych chorych na GIST. Teoretycznie strategia taka może prowadzić do wydłużenia remisji choroby, gdyż prawdopodobieństwo rozwoju opornych klonów GIST jest proporcjonalne do masy nowotworu [69–73]. Znaczenie imatynibu w leczeniu uzupełniającym po resekcji pierwotnego GIST jest nadal przedmiotem kontrowersji. W niedawno przeprowadzonym badaniu ACOSOG Z9001 wykazano wydłu-

żenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby podczas stosowania imatynibu uzupełniająco przez rok [74]. Nie odnotowano jednak wpływu takiego leczenia na czas przeżycia całkowitego chorych. Doprowadziło to do rejestracji imatynibu jako jedyne leku w leczeniu uzupełniającym po wycięciu GIST o dużym i pośrednim ryzyku. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu ustalenia wpływu leczenia uzupełniającego na odsetek nawrotów choroby po dłuższym okresie obserwacji, występowanie wtórnej oporności na terapię imatynibem i przeżycia całkowite, a także ewentualnie optymalnego czasu trwania uzupełniającej terapii.

W przypadku wystąpienia progresji GIST podczas terapii imatynibem w dawce standardowej zaleca się zwiększenie jej do 800 mg dziennie [75], zaś w sytuacji dalszej progresji lub nietolerancji imatynibu jedynym zarejestrowanym lekiem jest sunitynib. Jabłczan sunitynibu (Sutent®) to doustny inhibitor wielokinazowy, hamujący między innymi KIT i PDGFRs, a także receptory naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*), kinazy tyrozynowej podobnej do FMS-3 (FLT3, *FMS-like tyrosine kinase 3*), receptor czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R, *colony stimulating factor 1 receptor*) i RET (*REarranged during Transfection*) [76–77]. Wyniki badań I–III fazy z zastosowaniem sunitynibu wykazały obiektywną korzyść kliniczną u około 60% chorych na GIST, którzy otrzymywali ten lek po niepowodzeniu wcześniejszej terapii imatynibem. Jednak odpowiedzi na leczenie są również ograniczone w czasie. Potwierdzono skuteczność terapii sunitynibem w schemacie: 4 tygodnie leczenia — 2 tygodnie przerwy przy wyjściowej dawce 50 mg dziennie. Istnieją dane wskazujące, że dawkowanie ciągłe przy zmniejszonej dawce może być przynajmniej równie skuteczne i prawdopodobnie lepiej tolerowane [78]. W przypadku niepowodzenia wymienionych terapii prowadzone są badania nad nowymi lekami (np. nilotynib, dasatynib, sorafenib, inhibitory białka wstrząsu termicznego 90, mTOR, receptora insulino podobnego czynnika wzrostu) [54]. Na przyszłą terapię GIST wpływ mieć będzie nie tylko dostępność większej liczby leków, ale również lepsze zrozumienie mechanizmów biologicznych u indywidualnych chorych, u których można uzyskać najlepsze wyniki leczenia dostępnymi lekami.

Aspekty molekularne terapii zaawansowanych GIST

Postępy w poznaniu mechanizmów molekularnych patogenezы GIST spowodowało opracowanie leczenia, które stało się modelem terapii ukierunkowanej mole-

kularnie nowotworów litych w onkologii. Rodzaj mutacji GIST stanowi bardzo istotny czynnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych. Oczywiście najlepiej poznano zależności pomiędzy statusem mutacji i odpowiedziami na leczenie imatynibem w terapii pierwszej linii zaawansowanych GIST. Ocena molekularna genów *KIT* i *PDGFRA* koreluje silnie z odpowiedziami i czasem przeżycia wolnym od progresji (PFS, *progression-free survival*) u chorych na GIST leczonych imatynibem. Heinrich i wsp. [28] ocenili 127 chorych na zaawansowane GIST włączonych do badania II fazy z imatynibem i stwierdzili, że u chorych na GIST z obecnością najczęściej występującej mutacji w eksonie 11 *KIT* odsetki odpowiedzi na leczenie były znacząco większe (> 80%), a PFS — dłuższy. Z kolei u chorych, u których guz charakteryzował się obecnością mutacji w eksonie 9 *KIT*, odsetek odpowiedzi wynosił około 45% i stwierdzano u nich krótszy PFS, zaś u chorych na GIST bez stwierdzanych mutacji w genach *KIT* lub *PDGFRA* (*wild-type*) odsetki odpowiedzi na leczenie imatynibem były najmniejsze, a PFS najkrótszy. Analizy przeprowadzone przez innych autorów [38, 65, 79, 80, 81] potwierdziły, że status mutacji pozwala na przewidywanie odpowiedzi klinicznych na imatynib oraz że u chorych na GIST z obecnością mutacji w eksonie 11 *KIT* występują najlepsze i najdłuższe odpowiedzi na leczenie imatynibem (tab. 4). Z kolei u około 15–30% przypadków nowotworów zawierających mutację w eksonie 9 *KIT* i u 25–50% chorych bez wykrywanych mutacji *KIT* lub *PDGFRA* obserwuje

się pierwotną oporność na leczenie imatynibem [28, 79–81]. Badania kliniczne i laboratoryjne wykazały, że nowotwory zawierające mutację w eksonie 18 *PDGFRA* D842V są niewrażliwe na imatynib i sunitynib, zaś GIST z innymi mutacjami w genie *PDGFRA* wykazują różne odpowiedzi na ten lek [19, 28, 82].

Ponadto, odpowiedzi na imatynib w GIST z obecnością mutacji w eksonie 9 *KIT* zależą od dawki leku i chorzy ci wymagają większych dawek imatynibu (800 mg dziennie), co wykazano na podstawie danych z badania EORTC 62005 [81], jak również w połączonej analizie z danymi z badania S0033 [83]. Przypuszcza się, że duplikacje/insercje AY501-502 w eksonie 9 *KIT* przerywają antydimeryzacyjne właściwości zewnątrzkomórkowej domeny *KIT*, co prowadzi do samoistnej homodimeryzacji receptora i aktywacji związanych z nim kinaz receptorowych, których aktywność może być skuteczniej modulowana przez większe dawki imatynibu [20, 28, 81]. Dębiec-Rychter i wsp. sugerowali również, że zmiany w dalszej części eksonu 11 *KIT* w porównaniu mutacjami w części bliższej przekładają się na gorszą odpowiedź na leczenie. Możliwe, że mutacje powodujące zmiany konformalne, takie jak duże delecje lub insercje, mogą zmniejszać powinowactwo *KIT* dla imatynibu i wpływać na skuteczność terapii [20, 80].

U części chorych na zaawansowany GIST leczonych imatynibem obserwuje się oporność na tę terapię. Odreślne czynniki kliniczne i biologiczne wiążą się z występowaniem wczesnej i późnej oporności na imatynib

Tabela 4. Zależność pomiędzy genotypem guza a odpowiedzią na terapię imatynibem u pacjentów chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w przeprowadzonych badaniach klinicznych

Table 4. Correlations between tumor genotype and clinical response to imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) according to clinical trials

	B2222 Faza II [28] (n = 127)	EORTC-AustralAsian Faza III [81] (n = 363)	North America SWOG S0033 [98] Faza III (n = 324)
Obiektywna odpowiedź*			
<i>KIT</i> ekson 11	83%**	70%**	67%**
<i>KIT</i> ekson 9	48%	35%	40%
Brak mutacji	0%	25%	39%
Progresja choroby			
<i>KIT</i> ekson 11	4,7%	3,2%	BD
<i>KIT</i> ekson 9	17,4%	17,2%	BD
Brak mutacji	55,6%	19,2%	BD

BD — brak danych; RECIST — *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; *Zdefiniowana jako całkowita lub częściowa odpowiedź zgodnie z kryteriami RECIST; **Znamienna różnica statystyczna *KIT* ekson 11 vs. *KIT* ekson 9 i grupy bez mutacji

u chorych na GIST [68, 84]. Pod względem molekularnym w pierwotnej oporności odgrywają główną rolę specyficzne pierwotne mutacje *KIT* lub *PDGFRA* powodujące tworzenie onkoprotein niewrażliwych na hamowanie przez imatynib lub brak mutacji w genach obu kinaz. Do GIST wykazujących pierwotną oporność na imatynib należą GIST typu *wild-type* (bez wykrywalnych mutacji w *KIT* lub *PDGFRA*), nowotwory z obecnością mutacji w eksonie 9 *KIT* oraz GIST z mutacją punktową w kodonie 842 genu *PDGFRA* (D842V) [82, 85]. Odrębne mechanizmy wiążą się z wtórną opornością na terapię imatynibem. U chorych, u których początkowo uzyskano odpowiedź na leczenie imatynibem, stwierdza się narastanie wtórnej oporności (w postaci progresji ograniczonej lub uogólnionej) i zwykle (w ok. 60% przypadków) wiąże się ona z nabytymi przez komórki nowotworowe dodatkowymi mutacjami w genach *KIT* lub *PDGFRA* [86–89]. Te dodatkowe mutacje prowadzą do zmian konformacji przestrzennej białka receptorowego, co powoduje brak możliwości związania cząsteczki leku z obszarem o właściwościach enzymatycznych w receptorze lub stabilizuje kinazę w aktywnej postaci konformacyjnej. Najczęstsze mutacje wtórne stanowią mutacje wewnątrzkomórkowych domen kinazowych *KIT* kodowanych przez eksony 13, 14 i 17 [85–87, 90]. Często występująca wtórna mutacja *KIT* — V654A — obejmuje ekson 13 i zmniejsza zdolność wiązania pomiędzy imatynibem a receptorem. Wtórne mutacje *KIT* w domenie pętli aktywującej kodowanej przez ekson 17, takie jak D816V, zmieniają również konformację domeny kinazowej. Dębiec-Rychter i wsp. opisali przypadek GIST opornego na imatynib: oporność wiązała się z nabyciem mutacji D842V *PDGFRA* przy występowaniu pierwotnej mutacji w eksonie 11 *KIT* [91]. Niektóre z tych mutacji wykazują wrażliwość na inhibitory kinaz tyrozynowych drugiej generacji, takie jak sunitynib, nilotynib, sorafenib czy dasatynib [92–95], i w takich przypadkach możliwe jest przełamanie oporności na imatynib za pomocą nowych leków. Jednak problem mutacji wtórnych jest dodatkowo skomplikowany przez fakt, że w czasie leczenia rozwijają się różne odporne klony. W części przypadków stwierdzono liczne różne mutacje wtórne *KIT* w odrębnych lokalizacjach nowotworu podczas jego progresji.

Oprócz wtórnych mutacji do występowania późnej oporności na imatynib również przyczyniają się: amplifikacja genu *KIT* i nadekspresja kinazy, aktywacja alternatywnej receptorowej kinazy tyrozynowej, utrata ekspresji *KIT*, rozwój oporności wielolekowej, oporność czynnościowa i zaburzenia farmakokinetyki (zmiany metabolizmu i stężenia imatynibu w organizmie) [85, 96, 97].

Stwierdzono również, że analiza mutacji ma także znaczenie predykcyjne dla przewidywania wyników terapii sunitynibem w leczeniu drugiej linii GIST. Przy-

padki GIST z mutacjami w eksonie 9 *KIT* wydają się bardziej wrażliwe na sunitynib niż gdy stwierdza się obecność mutacji w eksonie 11 *KIT*. Stwierdzono również korzystne klinicznie działanie sunitynibu w przypadkach bez wykrywanych mutacji *KIT* (*wild-type*, np. GIST pediatryczne) [98]. Badania profili biochemicznych w warunkach *in vitro* pozwoliły również na odkrycie, że mutacje wtórne w eksonie 13 i 14 *KIT* są wrażliwe na sunitynib, zaś wtórne mutacje w eksonach 17 i 18 *KIT* wykazują oporność na ten lek [95]. Ewentualne decyzje kliniczne podejmowane na podstawie analizy mutacji mogą w przyszłości zwiększyć efektywność kosztową sunitynibu.

Wnioski

Nowotwory GIST to obecnie najczęstsze nowotwory pochodzenia mezenchymalnego w obrębie przewodu pokarmowego o heterogennym obrazie klinicznym od zmian o łagodnym, indolentnym przebiegu klinicznym do mięsaków o wysokim stopniu złośliwości. Najistotniejsze czynniki rokownicze obejmują wielkość i lokalizację guza oraz indeks mitotyczny. Ocena immunohistochemiczna ekspresji białka *KIT* (CD117) stała się integralną częścią w diagnostyce tych nowotworów. Ich wspólną cechą molekularną jest występowanie mutacji uzyskania funkcji (*gain-of-function mutation*) genów *KIT* lub *PDGFRA*. Wprowadzenie do praktyki klinicznej imatynibu istotnie zmieniło wyniki leczenia chorych na zaawansowany (nieoperacyjny i/lub przerzutowy) GIST. Istniejące dane wskazują, że status mutacji stanowi najistotniejszy czynnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie imatynibem. U chorych na GIST, u których stwierdza się najczęstsze mutacje w eksonie 11 *KIT*, odsetek odpowiedzi na leczenie jest największy, a czas przeżycia najdłuższy. W przypadku oporności na imatynib (związanej z występowaniem specyficznych pierwotnych mutacji lub częściej z pojawieniem się mutacji wtórnych) skuteczne może być leczenie drugiej linii za pomocą sunitynibu. Nowotwory GIST stanowią jedne z najlepiej scharakteryzowanych pod względem molekularnych nowotworów litych o dość jasnym mechanizmie powstawania, opracowanej terapii ukierunkowanej molekularnie i zależności między wynikami leczenia a stanem mutacyjnym. Genotypowanie GIST służy jako użyteczne narzędzie w diagnostyce niektórych przypadków GIST, doborze optymalnej dawki imatynibu, oceny prawdopodobnych korzyści z leczenia imatynibem w przypadkach zaawansowanych, wyborze leczenia drugiej linii i — prawdopodobnie — stratyfikacji ryzyka pierwotnych nowotworów. Wytyczne polskie i międzynarodowe [99] podzielają pogląd, że należy rutynowo przeprowadzać analizę mutacji wszystkich nowo rozpoznanych GIST o dużym i pośrednim ryzyku.

Piśmiennictwo

- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors — definitions, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 438: 1–12.
- Miettinen M., El-Rifai W., Sobin L.H., Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum. Pathol.* 2002; 33: 478–483.
- Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann. Oncol.* 2006; 17 (supl. 10): x280–x286.
- Miettinen M., Majidi M., Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur. J. Cancer* 2002; 38 (supl. 5): S39–S51.
- Tran T., Davila J.A., El-Serag H.B. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 162–168.
- Nilsson B., Bumming P., Meis-Kindblom J.M. i wsp. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era — a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821–829.
- Fletcher C., Berman J.J., Corless C. i wsp. Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Consensus Approach. *Hum. Pathol.* 2002; 33: 459–465.
- Rutkowski P., Nowecki Z.I., Michej W. i wsp. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 2018–2027.
- DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D., Mudan S.S., Woodruff J.M., Brennan M.F. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann. Surg.* 2000; 231: 51–58.
- DeMatteo R.P., Gold J.S., Saran L. i wsp. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 2008; 112: 608–615.
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130: 1466–1478.
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin. Diagn. Pathol.* 2006; 23: 70–83.
- Miettinen M., Sarlomo-Rikala M., Sobin L.H. i wsp. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24: 211–222.
- Miettinen M., Sobin L.H., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29: 52–68.
- Miettinen M., Furlong M., Sarlomo-Rikala M. i wsp. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25: 1121–1133.
- Miettinen M., Kopczynski J., Makhlof H.R. i wsp. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27: 625–641.
- Miettinen M., Makhlof H., Sobin L.H. i wsp. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30: 477–489.
- Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. i wsp. Gain-of-function mutations of *c-KIT* in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577–580.
- Hirota S., Ohashi A., Nishida T. i wsp. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2003; 125: 660–667.
- Corless C.L., Fletcher J.A., Heinrich M.C. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3813–3825.
- Heinrich M.C., Rubin B.P., Longley B.J. i wsp. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: *KIT* activation and cytogenetic alterations. *Hum. Pathol.* 2002; 33: 486–495.
- El-Rifai W., Sarlomo-Rikala M., Andersson L.C., Knuutila S., Miettinen M. DNA sequence copy number changes in gastrointestinal stromal tumors: tumor progression and prognostic significance. *Cancer Res.* 2000; 60: 3899–3903.
- Schneider-Stock R., Boltze C., Lasota J. i wsp. High prognostic value of p16INK4 alterations in gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1688–1697.
- Gunawan B., von Heydebreck A., Sander B. i wsp. An oncogenic tree model in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) identifies different pathways of cytogenetic evolution with prognostic implications. *J. Pathol.* 2007; 211: 463–470.
- Subramanian S., West R.B., Corless C.L. i wsp. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with *KIT* and *PDGFRA* mutations have distinct gene expression profiles. *Oncogene* 2004; 23: 7780–7790.
- Hornick J.L., Fletcher C.D.M. The role of *KIT* in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Hum. Pathol.* 2007; 38: 679–687.
- Lasota J., Miettinen M. *KIT* and *PDGFRA* mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin. Diagn. Pathol.* 2006; 23: 91–102.
- Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D. i wsp. Kinase mutations and imatinib mesylate response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4342–4349.
- Rubin B.P., Singer S., Tsao C. i wsp. *KIT* activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2001; 61: 8118–8121.
- Antonescu C.R., Sommer G., Sarran L. i wsp. Association of *KIT* exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: *KIT* mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9: 3329–3337.
- Lasota J., Wozniak A., Sarlomo-Rikala M. i wsp. Mutations in exons 9 and 13 of *KIT* gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors: a study of 200 cases. *Am. J. Pathol.* 2000; 157: 1091–1095.
- Medeiros F., Corless C.L., Duensing A. i wsp. *KIT*-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28: 889–894.
- Dębiec-Rychter M., Wasag B., Stul M. i wsp. Gastrointestinal Stromal tumours (GISTs) negative for *KIT* (CD117 antigen) immunoreactivity. *J. Pathol.* 2004; 202: 430–438.
- Lasota J., Dansonka-Mieszkowska A., Sobin L.H., Miettinen M. A great majority of GISTs with *PDGFRA* mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab. Invest.* 2004; 84: 874–883.
- Wozniak A., Rutkowski P., Sciort R. i wsp. Rectal gastrointestinal stromal tumors associated with a novel germline *KIT* mutation. *Int. J. Cancer* 2008; 122: 2160–2164.
- Nishida T., Hirota S., Taniguchi M. i wsp. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the *KIT* gene. *Nat. Genet.* 1998; 19: 323–324.
- Prakash S., Sarran L., Socci N. i wsp. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005; 27: 179–187.
- Maertens O., Prenen H., Dębiec-Rychter M. i wsp. Molecular pathogenesis of multiple gastrointestinal stromal tumors in NF1 patients. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15: 1015–1023.
- Carney J.A., Stratakis C.A. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 108: 132–139.
- Carney J.A., Sheps S.G., Go V.L. i wsp. The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296: 1517–1518.
- Carney J.A. Gastric sarcoma, pulmonary chondroma and extra-adrenal paraganglioma (Carney's triad): natural history, adrenocortical component and possible familial occurrence. *Mayo Clin. Proc.* 1999; 74: 543–552.
- Diment J., Tamborini E., Casali P. i wsp. Carney triad: case report and molecular analysis of gastric tumor. *Human Pathol.* 2005; 36: 112–116.
- Lasota J., Jasinski M., Sarlomo-Rikala M. i wsp. Mutations in exon 11 of *c-KIT* occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am. J. Pathol.* 1999; 154: 53–60.
- Ernst S.I., Hubbs A.E., Przygodzki R.M. i wsp. *KIT* mutation portends poor prognosis in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Lab. Invest.* 1998; 78: 1633–1636.
- Kim T.W., Lee H., Kang Y.K. i wsp. Prognostic significance of *c-KIT* mutation in localized gastrointestinal stromal tumors. *Clin. Can-*

- cer Res. 2004; 10: 3076–3081.
46. Andersson J., Bumming P., Meis-Kindblom J.M. i wsp. Gastrointestinal stromal tumors with *KIT* exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1573–1581.
 47. Martin J., Poveda A., Lombart-Bosch A. i wsp. Deletions affecting codons 557-558 of the *c-KIT* gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish group for sarcoma research (GEIS). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6190–6198.
 48. Lasota J., Jerzak vel Dobosz A., Wasag B. i wsp. Presence of homozygous *KIT* exon 11 mutations is strongly associated with malignant clinical behavior in gastrointestinal stromal tumors. *Lab. Inv.* 2007; 87: 1029–1041.
 49. Corless C.L., McGreevey L., Haley A. i wsp. *KIT* mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *Am. J. Pathol.* 2002; 160: 1567–1572.
 50. Agaimy A., Wunsch P.H., Hofstaedter F. i wsp. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show *c-KIT* mutations. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31: 113–120.
 51. Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S. i wsp. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum. Pathol.* 2006; 37: 1527–1535.
 52. Dematteo R.P., Heinrich M.C., El-Rifai W.M. i wsp. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum. Pathol.* 2002; 33: 466–477.
 53. Gold J.S., van der Zwan S.M., Gonen M. i wsp. Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 134–142.
 54. Trent J.C., Benjamin R.S. New developments in gastrointestinal stromal tumor. *Curr. Opin. Oncol.* 2006; 18: 386–395.
 55. Demetri G.D. Targeting the molecular pathophysiology of gastrointestinal stromal tumors with imatinib. Mechanisms, successes, and challenges to rational drug development. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2002; 16: 1115–1124.
 56. Joensuu H., Roberts P.J., Sarlomo-Rikala M. i wsp. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1052–1056.
 57. Buchdunger E., Ciotti C.L., Law N. i wsp. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by *c-KIT* and platelet-derived growth factor receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 295: 13945.
 58. Okuda K., Weisberg E., Gilliland D.G., Griffin J.D. ARG tyrosine kinase activity is inhibited by STI571. *Blood* 2001; 97: 2440–2448.
 59. Dagher R., Cohen M., Williams G. i wsp. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 2002; 8: 3034–3038.
 60. van Oosterom A.T., Judson I., Verweij J. i wsp. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421–1423.
 61. van Oosterom A.T., Judson I.R., Verweij J. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur. J. Cancer* 2002; 38 (supl. 5): S83–S87.
 62. Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D. i wsp. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *NEJM* 2002; 347: 472–480.
 63. Verweij J., Casali P.G., Zalcberg J. i wsp. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–1134.
 64. Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M. i wsp. Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing *KIT*. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 620–625.
 65. Rutkowski P., Nowecki Z.I., Dębiec-Rychter M. i wsp. Predictive factors for long term effects of imatinib therapy in patients with inoperable/metastatic CD117(+) gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J. Ca. Res. Clin. Oncol.* 2007; 133: 589–597.
 66. Choi H., Charnsangavej C., de Castro Faria S. i wsp. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004; 183: 1619–1628.
 67. Blay J.Y., Le Cesne A., Ray-Coquard I. i wsp. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1107–1113.
 68. Van Glabbeke M., Verweij J., Casali P.G. i wsp. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organization for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5795–5804.
 69. Hohenberger P., Reichardt P., Gebauer B., Wardelmann E. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) — current concepts of surgical management. *Dtsch Med. Wochenschr.* 2004; 129: 1817–1820.
 70. Rutkowski P., Nowecki Z.I., Nyckowski P. i wsp. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J. Surg. Oncol.* 2006; 4: 304–311.
 71. Bauer S., Hartmann J.T., de Wit M., Lang H. i wsp. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal tumors responding to treatment with imatinib. *Int. J. Cancer* 2005; 117: 316–325.
 72. Gronchi A., Fiore M., Miselli F. i wsp. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann. Surg.* 2007; 245: 353–354.
 73. Andtbacka R.H.I., Ng C.S., Scaife C.L. i wsp. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 14–21.
 74. DeMatteo R., Ballman K.V., Antonescu C.R. i wsp. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1079–1104.
 75. Zalcberg J.R., Verweij J., Casali P.G. i wsp. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur. J. Cancer* 2005; 41: 1751–1757.
 76. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R. i wsp. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: A randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338.
 77. Reichardt P., Kang Y.K., Ruka W. i wsp. Subpopulation analyses in a worldwide treatment-use trial of sunitinib (SU) in GIST patients (pts) with resistance or intolerance to prior imatinib (IM) therapy. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (18S): Abs. 10022.
 78. George S., Blay J.Y., Casali P.G. i wsp. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 1959–1968.
 79. Heinrich M.C., Owzar K., Corless C.L. i wsp. 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: 5360–5367.
 80. Dębiec-Rychter M., Dumez H., Judson I. i wsp. Use of *c-KIT/PDGFR* mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 689–695.
 81. Dębiec-Rychter M., Sciot R., Le Cesne A. i wsp. *KIT* mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 1093–1103.
 82. Corless C.L., Schroeder A., Griffith D. i wsp. *PDGFRA* mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5357–5364.
 83. Van Glabbeke M.M., Owzar K., Rankin C. i wsp. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analysis based on 1,640 patients (pts). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25 (18 suppl.): 10004.
 84. Fletcher J.A., Corless C.L., Dimitrijevic S. i wsp. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate (IM) in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: 815: 3275.
 85. Heinrich M.C., Corless C.L., Blanke C.D. i wsp. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4764–4774.
 86. Antonescu C.R., Besmer P., Guo T. i wsp. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 4182–4190.
 87. Wardelmann E., Merkelbach-Bruse S., Pauls K. i wsp. Polyclonal evolution of multiple secondary *KIT* mutations in gastrointestinal

- stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. Clin. Cancer Res. 2006; 12: 1743–1749.
88. Wardelmann E., Thomas N., Merkelabch-Bruse S. i wsp. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumours caused by multiple *KIT* mutations. Lancet Oncol. 2005; 6: 249–251.
89. Wakai T., Kanda T., Hirota S. i wsp. Late resistance to imatinib therapy in a metastatic gastrointestinal stromal tumour is associated with a second *KIT* mutation. Br. J. Cancer 2004; 90: 2059–2061.
90. Utsunomiya T., Okamoto M., Yano S. i wsp. Secondary c-*KIT* mutation in a recurrent gastrointestinal stromal tumor under long-term treatment with imatinib mesylate: report of a case. Surg. Today 2008; 38: 65–67.
91. Debiec-Rychter M., Cools J., Dumez H. i wsp. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. Gastroenterology 2005; 128: 270–279.
92. Prenen H., Cools J., Mentens N. i wsp. Efficacy of the kinase inhibitor SU11248 against gastrointestinal stromal tumor mutants refractory to imatinib mesylate. Clin. Cancer Res. 2006; 12: 2622–2627.
93. Guo T., Agaram N.P., Wong G.C. i wsp. Sorafenib inhibits the imatinib-resistant *KIT*T670I gatekeeper mutation in gastrointestinal stromal tumors. Clin. Cancer Res. 2007; 13: 4874–4881.
94. Schittenhelm M.M., Shiraga S., Schroeder A. i wsp. Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC/ABL kinase inhibitor, inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation loop mutant *KIT* isoforms associated with human malignancies. Cancer Res. 2006; 66: 473–481.
95. Heinrich M.C., Maki R., Corless C.L. i wsp. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 5352–5359.
96. Tarn C., Rink L., Merkel E. i wsp. Insulin-like growth factor 1 receptor is a potential therapeutic target for gastrointestinal stromal tumors. PNAS 2008; 105: 8387–8392.
97. Demetri G.D., Wang Y., Wehrle E. i wsp. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 3141–3147.
98. Maki R., Fletcher J., Heinrich M. i wsp. Results from a continuation trial of SU11248 in patients (pts) with imatinib (IM)-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). J. Clin. Oncol. 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings; 23 (16S): 9011.
99. Ruka W., Rutkowski P., Kulig J. i wsp. Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w 2008 roku. Nowotwory — J. Oncol. 2008; 58: 493–602.