

Piotr Rutkowski, Anna Szumera-Ciećkiewicz

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) — 2018

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) — 2018

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:Rutkowski P, Anna Szumera-Ciećkiewicz A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) — 2018. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0053.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie
e-mail: piotr.rutkowski@coi.pl

STRESZCZENIE

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) są najczęstszymi nowotworami pochodzenia mezenchymalnego w obrębie przewodu pokarmowego. Nowotwory te, dzięki postępowi w diagnostyce patologiczno-molekularnej, stanowią model leczenia ukierunkowanego molekularnie w onkologii. W pracy przedstawiono postępy dotyczące diagnostyki i terapii tych nowotworów opracowane na podstawie najnowszych danych naukowych. Radykalne leczenie operacyjne jest nadal najskuteczniejszą metodą leczenia pierwotnych GIST, jednakże nowotwór ten cechuje duży potencjał nawrotowości, stąd w każdym przypadku GIST należy ocenić ewentualne zastosowanie leczenia uzupełniającego imatynibem. W przypadkach zmian nieoperacyjnych/rozsiąanych leczeniem z wyboru jest zastosowanie inhibitora kinaz tyrozynowych — imatynibu. W przypadku progresji zaleca się zwiększenie dawki imatynibu do 800 mg na dobę, a w przypadku braku skuteczności zastosowanie sunitynibu w dawce początkowej 50 mg dziennie, a następnie sorafenibu/regorafenibu lub kwalifikacja do badań klinicznych nad nowymi lekami (np. BLU-285 lub DCC2618).

Słowa kluczowe: nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, GIST, diagnostyka molekularna, imatynib, sunitynib, regorafenib, avapritinib, DCC2618

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumours (GIST) are the most common mesenchymal tumours of gastrointestinal tract. Advances in the understanding of the pathologic-molecular mechanisms of GIST pathogenesis have emerged GIST as a model of targeted therapy in oncology. The paper describes advances in diagnostics and therapy of these tumours based on new scientific basis. Radical surgery is still the mainstay treatment for primary, localized, resectable GISTs, although high percentages of the patients after potentially curative operations develop recurrent or metastatic disease; thus all GIST should be evaluated for potential adjuvant therapy with imatinib. In inoperable/metastatic lesions the treatment of choice is tyrosine kinase inhibitor — imatinib mesylate. In case of disease progression the increase of imatinib dose to 800 mg daily is recommended and if further progression exists — sunitinib in the initial dose 50 mg daily should be introduced, thereafter sorafenib/regorafenib or clinical trial with new drugs (e.g. BLU-285 or DCC2618).

Key words: gastrointestinal stromal tumour, GIST, molecular diagnostics, imatinib, sunitinib, regorafenib, avapritinib, DCC2618

Wstęp

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) stanowią odrębną grupę najczęstszych nowotworów mezenchymalnych przewodu pokarmowego. Klinicznie GIST reprezentują szerokie spektrum zmian — od małych guzów o łagodnym przebiegu, stwierdzanych przypadkowo w czasie badań endoskopowych lub zabiegów operacyjnych,

do bardzo agresywnych nowotworów prowadzących do masywnych przerzutów. Częstość zachorowania na GIST szacuje się na 11–15 nowych przypadków/100 000 osób na rok [1]; z tego około 25% stanowią przypadki jawnie złośliwe [2]. Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być leczenie guzów miejscowo zaawansowanych, nieoperacyjnych i/lub przerzutów GIST w ramach wielodyscyplinarnych zespołów mających doświadczenie w leczeniu mięsaków tkanek miękkich [3].

Patomorfologia i diagnostyka molekularna

Nowotwory GIST wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek „rozrusznikowych” Cajala (odpowiedzialnych za ruchy perystaltyczne jelit), ich cechą charakterystyczną jest ekspresja immunohistochemiczna markera CD117 (*KIT*) i w większości przypadków są związane ze sporadycznymi mutacjami aktywującymi genów *KIT* lub *PDGFRA* (tab. 1). Występują najczęściej u osób w starszym wieku, ze szczytem zachorowań przypadającym na 60.–65. rż. i z podobną częstością u obu płci. Nowotwór ten jest rzadko rozpoznawany u dzieci i dotyczy niemal wyłącznie lokalizacji w żołądku. U dorosłych około 10–15% GIST nie wykazuje mutacji *KIT* lub *PDGFRA*; przypadki te mogą być związane z nerwiakowłókniakowatością typu 1 (obejmują głównie GIST jelita cienkiego) lub mogą reprezentować zespoły związane z niedoborem dehydrogenazy bursztynianowej (SDH, *succinate dehydrogenase*) (dotyczą GIST rozwijających się w żołądku), takie jak: niepodlegająca dziedziczeniu triada Carneya (GIST, chrzestniak płuca i przyzwojak pozanadnerczowy) oraz autosomalnie dominujący zespół Carneya–Stratakisa (GIST, przyzwojak pozanadnerczowy, germinałna mutacja w jednym z genów podjednostek SDH) [4, 5]. Najczęściej GIST stwierdza się w żołądku (60–70%), następnie w dwunastnicy i jelicie cienkim (20–25%), odbytnicy i odbycie (5%) oraz przełyku i okrężnicy (< 5%) [6].

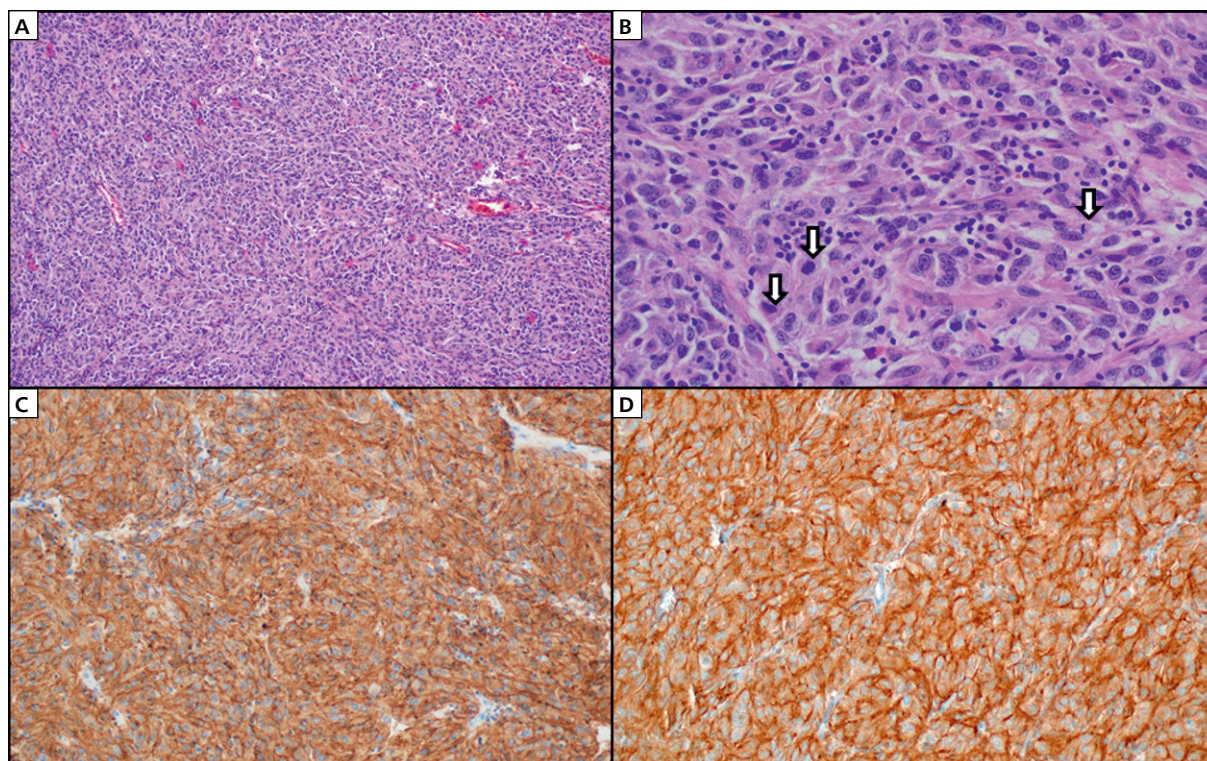
Nowotwory GIST powstają w mięśniowej warstwie żołądka lub ściany jelita. Małe GIST zazwyczaj tworzą guzki śródścienne lub podsurowicówkowe; w jelicie cienkim mają one tendencję do formowania uszypułowanych zmian uwypuklających się do jamy otrzewnej. Wzrost GIST nie ma ściśle określonego kierunku; może on się rozwijać zarówno do, jak i poza światło przewodu

pokarmowego, jak również pozostawać zmianą wyłącznie śródścienną. Złośliwe GIST mogą osiągać znaczące rozmiary (> 20–30 cm średnicy), naciekać śledzionę lub trzustkę a określenie ich punktu wyjścia może być trudne. Makroskopowo, na przekroju, powierzchnia GIST jest zwykle różowa, jasnobrązowa lub szara. Zmiany krwotoczne, martwica lub degeneracja torbielowata są spotykane częściej w większych guzach. Ponadto w niektórych przypadkach można zaobserwować owrzodzenie od strony błony śluzowej [7].

Histologicznie GIST charakteryzują się szerokim spektrum cech morfologicznych i mogą być zarówno ubogo-, jak i bogatokomórkowe, wrzecionowato- lub nabłonkowatokomórkowe (ryc. 1A, B). Komórki nowotworowe tworzą różnorodne wzory architektoniczne, m.in. mogą się układać w wiązki (podobnie do nowotworów gładkomięśniowych) lub palisady (układy charakterystyczne dla nowotworów pochodzenia nerwowego). W podścielisku zwykle widoczne są wydatna sieć naczyń krwionośnych, wiązki kolagenu lub cechy zwyrodnienia. W mniejszych, indolentnych guzach spotyka się masywne szkliwienie i zwapnianie, natomiast w GIST jelita cienkiego stwierdza się częściej zewnątrzkomórkowe złogi kolagenu w kształcie kul oraz materiał podobny do pilśni nerwowej. Prawie wszystkie GIST są immunohistochemicznie pozytywne dla CD117 (*KIT*) (ryc. 1C); w około 5% przypadków, zwłaszcza obejmujących nowotwory żołądka z mutacją *PDGFRA*, mogą nie wykazywać tego barwienia. Markerem niezależnym od statusu mutacji *KIT* i *PDGFRA* oraz niemal wyłącznie charakterystycznym dla GIST jest barwienie przeciwciałem DOG1 (ryc. 1D). Ponadto w badaniu histopatologicznym i rutynowej diagnostyce różnicowej stosuje się najczęściej barwienia immunohistochemiczne obejmujące następujący panel przeciwciał: CD34, SMA, h-Caldesmon, desmina, cytokeratyna ogólna lub CK18, S100, HMB-45 i Melan A. Wynik badania

Tabela 1. Klasyfikacja molekularna nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)

Mutacje genu <i>KIT</i>	80–85% przypadków GIST
Ekson 11.	Najczęstsza mutacja w sporadycznym GIST (ok. 60%) z najlepszą odpowiedzią na imatynib; obserwowana również w GIST rodzinnych
Ekson 9.	Mutacja występująca częściej w GIST wywodzących się z jelita cienkiego i okrężnicy; gorsza odpowiedź na imatynib, chorzy mogą odnieść korzyść z większej dawki imatynibu (800 mg); dobra odpowiedź na sunitynib
Eksony 13. i 17.	Obserwowano odpowiedzi kliniczne na imatynib; bardzo rzadkie mutacje; opisywane w GIST rodzinnych
Mutacje genu <i>PDGFRA</i>	5–8% przypadków GIST
Ekson 12.	Obserwowane odpowiedzi kliniczne na imatynib
Ekson 14.	Opisano jedynie kilka przypadków, wrażliwa na imatynib
Ekson 18.	Większość przypadków wywodzi się z żołądka lub sieci większej; mutacja D842V jest oporna na imatynib i sunitynib; inne rodzaje mutacji są wrażliwe
Wild-type — brak mutacji <i>KIT</i> lub <i>PDGFRA</i>	12–15% przypadków GIST Zła odpowiedź na imatynib, lepsza na sunitynib; często w GIST pediatrycznych, typowo dla GIST związanych z NF1 lub triadą Carneya (GIST żołądka + chrzestniaki płuc ± paraganglioma); często zaburzenia SDHB, niekiedy związek z NF1, obserwowano (1%) mutacje <i>BRAF</i>



Rycina 1. Ocena mikroskopowa GIST: **A.** Utkanie bogato- i wrzecionokomórkowego GIST (HE, 40 ×); **B.** Widoczna zaznaczona aktywność mitotyczna (strzałki, HE, 400 ×); **C.** Dodatnie barwienie immunohistochemiczne CD117 (KIT, 100 ×); **D.** Dodatnie barwienie immunohistochemiczne DOG1 (200 ×)

histopatologicznego powinien obejmować minimum parametrów przedstawionych w tabeli 2, w tym określić trzy najważniejsze czynniki rokownicze GIST: lokalizację, wielkość i aktywność mitotyczną guza [8–10] (tab. 2). W uproszczeniu, GIST żołądka o średnicy > 5 cm i > 5 mitoz na 50 dużych pól widzenia [$> 5/50$ HPF (*high power fields*)] wiążą się ze znacznym ryzykiem progresji; w jelicie cienkim GIST większe niż 5 cm i z aktywnością mitotyczną $< 5/50$ HPF cechują się wysokim ryzykiem wystąpienia choroby przerzutowej [11]. Do przeprowadzenia oceny histopatologicznej wraz z badaniami immunohistochemicznymi i molekularnymi pod kątem określenia statusu genów *KIT* i *PDGFRA* konieczne jest dostarczenie do zakładu patomorfologii bloczka parafinowego zawierającego reprezentatywny materiał z guza.

Leczenie

Pierwotne leczenie chirurgiczne

Najskuteczniejszą metodą leczenia GIST jest radykalne leczenie operacyjne z zamiarem wyleczenia (35–65% przeżyć 5-letnich bez nawrotu choroby), które polega na otwartej resekcji żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego lub guza śródtrzewnowego/zaotrzewno-

Tabela 2. Dane, jakie powinien zawierać raport histopatologiczny z badania nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego

Badanie makroskopowe

Lokalizacja guza: żołądek, jelito cienkie, jelito grube, inna
Wymiary guza
Opis guza
Marginesy chirurgiczne

Badanie mikroskopowe

Typ histologiczny
Podtyp w zależności od typu komórki
Indeks mitotyczny na 50 dużych pól widzenia
Stopień zaawansowania patomorfologicznego według 8. wydania klasyfikacji TNM AJCC/UICC (pTNM)
Ocena w skali Miettinen i Lasoty
Marginesy chirurgiczne
Zmiany po leczeniu

Badania immunohistochemiczne

CD117
DOG1

Badania molekularne

Mutacja *KIT*
Mutacja *PDGFRA*

wego w granicach makroskopowo zdrowych tkanek [3, 12, 13]. W przypadku GIST żołądka najczęściej wyko-

Tabela 3. Skala Miettinen i Lasoty (2006) określająca ocenę ryzyka agresywności GIST (częstość przerzutów lub zgonu związanego z nowotworem) w zależności od lokalizacji, wielkości i aktywności mitotycznej GIST; zaakceptowana przez wytyczne ESMO (2012)

Parametry guza pierwotnego			Odsetek nawrotów po leczeniu chirurgicznym							
Grupa rokownicza	Wielkość [cm]	Liczba mitoz	Żołądek		Dwunastnica		Jelito czcze/kręte		Odbytnica	
1	≤ 2	≤ 5/50 HPF	0%	Bardzo niski	0%	Bardzo niski	0%	Bardzo niski	0%	Bardzo niski
2	> 2, ≤ 5		1,9%	Niski	8,3%	Niski	4,3%	Niski	8,5%	Niski
3a	> 5, ≤ 10		3,6%	Niski	Brak danych, przynajmniej pośredni		24%	Pośredni	Przynajmniej pośredni, brak danych	
3b	> 10		12%	Pośredni	34%	Wysoki	52%	Wysoki	57%	Wysoki
4	≤ 2	> 5/50 HPF	0%	Bardzo niski	Brak danych		50%	Wysoki	54%	Wysoki
5	> 2, ≤ 5		16%	Pośredni	50%	Wysoki	73%	Wysoki	52%	Wysoki
6a	> 5, ≤ 10		55%	Wysoki			85%	Wysoki	Wysoki	
6b	> 10		86%	Wysoki	90%	Wysoki	90%	Wysoki	71%	Wysoki

nuje się wycięcie miejscowe nowotworu z fragmentem ściany żołądka (resekcja klinowa), rzadziej podejmuje się resekcję częściową lub totalną (rozległość resekcji żołądka nie ma znaczenia dla ryzyka nawrotu nowotworu), a kolejne reoperacje nawrotów GIST nie prowadzą do wyleczenia chorych. W innych umiejscowieniach stosuje się resekcję odcinkową jelita cienkiego lub hemikolektomię. W odróżnieniu od raków przewodu pokarmowego nie ma potrzeby usuwania lokoregionalnego układu chłonnego, gdyż przerzuty do węzłów chłonnych w przypadku GIST występują sporadycznie (< 3% chorych). W przypadku resekcji R1 (resekcja mikroskopowo nieradykalna) można rozważyć wykonanie ponownego wycięcia, pod warunkiem możliwości ustalenia lokalizacji guza pierwotnego i niezwiązanych z nią poważnych następstw dla czynności przewodu pokarmowego (w innych przypadkach zalecana jest jedynie obserwacja po leczeniu chirurgicznym). Laparoscopia stanowi skuteczną metodę leczenia chirurgicznego GIST zlokalizowanych w żołądku, nie zaleca się jednak wykonywania resekcji metodą laparoskopową w pierwotnych GIST o większych rozmiarach (> 5–8 cm). W czasie operacji szczególne znaczenie ma niedopuszczenie do uszkodzenia lub pęknięcia nowotworu, gdyż jest to uznany niekorzystny czynnik rokowniczy. U chorych na GIST zaawansowany miejscowo (graniczna operacyjność) powinno się unikać wykonywania rozległych resekcji wielonarządowych, a szczególnie niewskazane są reoperacje nawrotów (rozpoznanie GIST jest ustalone już po pierwszej operacji). W wymienionych sytuacjach należy rozważyć leczenie przedoperacyjne imatynibem (dobowa dawka: 400 mg) pod ścisłą kontrolą przy użyciu tomografii komputerowej (TK) dokonywaną co 2

miesiące, z możliwością postępowania chirurgicznego w przypadkach maksymalnej odpowiedzi na imatynib. U każdego chorego po operacji pierwotnego GIST i otrzymaniu ostatecznego wyniku badania histologicznego powinno się ocenić ryzyko nawrotu według klasyfikacji NCCN-AFIP-AJCC (*National Comprehensive Cancer Network–Armed Forces Institute of Pathology–American Joint Committee on Cancer*), która stanowi podstawę dla klasyfikacji stopni zaawansowania według AJCC z 2010 roku. Do najistotniejszych czynników ryzyka nawrotu po wycięciu nowotworu pierwotnego zaliczają się wartość wskaźnika mitotycznego, wielkość i lokalizacja guza oraz stan marginesów chirurgicznych (zwłaszcza śródoperacyjne pęknięcie guza) (tab. 3) [14]. W GIST wywodzących się z żołądka rokowanie jest lepsze w przypadku umiejscowienia w jelicie cienkim lub grubym. Pacjent powinien być poinformowany o możliwości nawrotu choroby po długim okresie od wycięcia zmiany pierwotnej i poddawany badaniom kontrolnym.

Leczenie uzupełniające i neoadiuwantowe

Leczenie uzupełniające imatynibem przez 3 lata w grupie chorych o dużym ryzyku nawrotu wydłuża przeżycia wolne od nawrotu choroby (RFS, *relapse-free survival*) i przeżycia całkowite (OS, *overall survival*) w porównaniu ze schematem rocznej terapii (badanie SSGXVIII; 5-letnie RFS 65,6% vs. 47,9% oraz 5-letnie OS 92% vs. 81,7% dla — odpowiednio — 36-miesięcznej i 12-miesięcznej terapii imatynibem) [15]. Wcześniejsze wyniki badania ACOSOG Z9001, w którym imatynib stosowano uzupełniająco przez rok, doprowadziły do jego rejestracji w leczeniu pooperacyjnym u chorych na GIST o znaczącym ryzyku nawrotu.

W świetle obecnej wiedzy chorzy o bardzo niskim lub niskim ryzyku nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia uzupełniającego imatynibem. Leczenie uzupełniające w grupie o dużym ryzyku nawrotu po wycięciu ogniska pierwotnego powinno trwać 3 lata (tab. 4). Jednocześnie przy kwalifikacji chorych do leczenia uzupełniającego obowiązkowe jest oznaczenie statusu mutacji GIST — stosowanie leczenia uzupełniającego imatynibem nie jest wskazane w GIST o genotypach o małej wrażliwości na ten lek (*PDGFRA D842V* lub *wild-type*) [17].

Największe korzyści z leczenia uzupełniającego odnoszą chorzy o najwyższym ryzyku nawrotu choroby (> 5/50 HPF i/lub wielkość guza > 5 cm, lokalizacja guza pierwotnego w innych częściach przewodu pokarmowego niż żołądek, resekcja w potwierdzonych mikroskopowo nacieczonych marginesach chirurgicznych — R1 lub pęknięcie guza w czasie operacji) oraz ze stwierdzoną mutacją w eksonie 11. genu *KIT* [17].

Na podstawie dotychczasowych wyników badań u chorych na GIST o granicznej operacyjności zaleca się podjęcie próby leczenia neoadiuwantowego imatynibem, stanowiącego bezpieczną opcję terapeutyczną, którą należy zawsze rozważyć w przypadku niemożności radykalnej resekcji R0/„niekorzystnej” lokalizacji GIST z dużym ryzykiem powikłań pooperacyjnych (nie należy wykonywać operacji okaleczających). Skojarzenie leczenia neoadiuwantowego z postępowaniem chirurgicznym jest szczególnie wskazane w lokalizacjach pierwotnego GIST stanowiących *a priori* wyzwania techniczne (odbytnica, dwunastnica, połączenie żołądkowo-przelykowe). Przedoperacyjna terapia imatynibem powinna być stosowana do momentu uzyskania maksymalnej odpowiedzi (zwykle 6–12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia), odpowiedź zaś musi być ściśle kontrolowana w badaniach obrazowych [aby nie pominąć wystąpienia oporności na terapię, można się posłużyć oceną przy wykorzystaniu badania pozytonowej tomografii emisyjnej — *positron emission tomography* (PET-TK)]. Prawdopodobnie po leczeniu neoadiuwantowym należy stosować leczenie uzupełniające, do momentu aż łączny czas terapii wyniesie 3 lata. Dotąd przeprowadzono jedynie niewielkie formalne badania II fazy nad wyjściowo zaawansowanymi GIST z leczonymi neoadiuwantowo imatynibem, jak również opublikowano kilka opracowań dotyczących określonych grup chorych [16, 18]. Największa grupa obejmuje 161 pacjentów z dziesięciu ośrodków EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), gdzie po leczeniu przedoperacyjnym osiągnięto znakomite wartości RFS i OS — odpowiednio 65% i 87% [19]. Podsumowując, można stwierdzić, że obecne wskazania do przedoperacyjnego leczenia imatynibem w GIST obejmują [16]:

— miejscowo zaawansowany nowotwór, który nie kwalifikuje się *a priori* do leczenia nieokaleczającego (np. resekcja brzuszno-kroczoza, wytrzewienie miedniczne);

— trudności w zakresie osiągnięcia ujemnych marginesów pierwotnej resekcji (R0) lub ryzyko perforacji guza;
— możliwość wykonania operacji oszczędzającej po zmniejszeniu guza pierwotnego (np. resekcja klinowa żołądka zamiast gastrektomii, wycięcie miejscowe zamiast pankreatoduodenektomii, resekcji piersiowo-brzuszej).

Leczenie w stadium zaawansowanym

Zaawansowane GIST (brak możliwości resekcji lub uogólnienie nowotworu) są odporne na konwencjonalną chemioterapię. Wartość radioterapii nie została ostatecznie ustalona, choć paliatywne napromienianie miejscowe zmian nieresekcyjnych (miednica mała) lub przerzutów w kościach daje zachęcające rezultaty. Do niedawna rokowanie u chorych ze zmianami nieresekcyjnymi, nawrotowymi lub przerzutami było złe (mediana przeżycia < 12 miesięcy).

Imatynib. Przełomem było wprowadzenie do praktyki klinicznej metanosulfonianu imatynibu, który jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej [(m.in. *KIT*, *PDGFR* (*platelet-derived growth factor*)].

Wyniki dotychczasowych prospektywnych badań klinicznych I–III fazy w zakresie leczenia imatynibem nieoperacyjnych lub rozsianych GIST wykazały, że całkowite odpowiedzi są rzadko obserwowane (ok. 5–7%), najczęściej występują częściowe remisje (ok. 40%) oraz stabilizacja choroby (ok. 36%), sporadycznie odnotowuje się pierwotną i wczesną oporność (ok. 10–15%), a liczba przerzutów nie ma znaczenia dla uzyskania odpowiedzi (tab. 5) [13, 20, 21]. Dłuższe stosowanie imatynibu w zaawansowanych GIST zwiększa odsetek odpowiedzi częściowych u chorych ze stabilizacją stwierdzoną w pierwszych miesiącach leczenia, ale jednocześnie wiąże się z większym odsetkiem progresji. Odległe wyniki badania II fazy (obserwacja > 4 lat) wykazały, że mediana OS w grupie chorych na zaawansowany GIST wyniosła około 5 lat, co stanowi mniej więcej 4-krotne wydłużenie w porównaniu z danymi historycznymi (mediana przeżycia: 12–15 miesięcy). Mediana przeżyć wolnych od progresji choroby u pacjentów leczonych imatynibem wynosi 2–3 lata. Podobne wyniki opublikowała polska wieloośrodkowa grupa w ramach Rejestru Klinicznego GIST [22]. Obecnie przyjmuje się powszechnie, że leczenie imatynibem należy kontynuować do chwili wystąpienia progresji nowotworu (nawet przez kilka lat), gdyż jego zaprzestanie może powodować szybką progresję choroby. Leczenie rozpoczyna się od dawki 400 mg imatynibu przyjmowanej doustnie raz na dobę. W przypadku wystąpienia progresji choroby zaleca się obecnie zwiększanie dawki do 800 mg (2 × 400 mg/d.). Dostępne są wyniki badań, które wskazują na konieczność rozpoczynania leczenia od dobowej dawki 800 mg w przypadku występowania określonej mutacji

Tabela 4. Najważniejsze badania kliniczne z leczeniem uzupełniającym imatynibem w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) (wg [16])

Badanie	Kryteria włączenia		Wyniki	
	Dawka imatynibiu i czas leczenia	Główne punkty końcowe	Główne punkty końcowe	Wtórne punkty końcowe
ACOSOG Z9001 Randomizowane, faza III, z kontrolą placebo	400 mg/d. (n = 359) vs. placebo (n = 354) przez rok	<ul style="list-style-type: none"> • KIT + pierwotny GIST • Wielkość guza \geq 3 cm • R0 — resekcja • Niskie, pośrednie i wysokie ryzyko nawrotu 	Roczne RFS: 98% imatynib vs. 83% placebo Mediana FU: 19,7 miesiąca HR 0,35; p < 0,0001	Brak różnic w rocznym OS mediana FU: 19,7 miesiąca HR 0,66, p = 0,47
ACOSOG Z9000 Jednoramienne, otwarte, faza II	400 mg/d. (n = 107) przez rok	<ul style="list-style-type: none"> • KIT + pierwotny GIST • R0 — resekcja • Wysokie ryzyko nawrotu — wielkość guza \geq 10 cm lub — pęknięcie guza lub — przerzuty śródtrzewne < 5 	Roczne OS: 99% 2-letnie OS: 97% 3-letnie OS: 97% Mediana FU: 4 lata	Roczne RFS: 94% 2-letnie RFS: 73% 3-letnie RFS: 61% Mediana FU: 4 lata
SSGXVIII/AIO Randomizowane, otwarte, faza III	400 mg/d. przez rok (n = 200) vs. 3 lata (n = 200)	<ul style="list-style-type: none"> • KIT + pierwotny GIST • Wysokie ryzyko nawrotu*: — wielkość guza > 10 cm lub — wskaźnik mitotyczny > 10/50 HPF lub — wskaźnik mitotyczny > 5/50 i wielkość guza > 5 cm lub — pęknięcie guza 	5-letnie RFS: 65,6% po 3 latach vs. 47,9% po roku imatynibu (71,1% vs. 52,3% w populacji z zamiarem leczenia) Mediana FU: 54 miesiące HR 0,46; 95% CI 0,32–0,65; p < 0,0001	5-letnie OS: 92% po 3 latach vs. 81,7% po roku imatynibu Mediana 54 miesięcy okresu obserwacji HR 0,45; 95% CI 0,22–0,89; p = 0,019 93,4% vs. 86,8% (przy 8-letnim okresie obserwacji)
EORTC 62024 Dwuramienne, randomizowane, faza III	400 mg/d. vs. obserwacja (n = 908) przez 2 lata	<ul style="list-style-type: none"> • KIT + pierwotny GIST • R0 — resekcja • Pośrednie lub wysokie ryzyko nawrotu**: — wielkość guza > 5 cm i/lub — wskaźnik mitotyczny > 5/50 HPF 	5-letnie przeżycie bez niepowodzenia terapii imatynibem (IFFS, <i>imatynib failure-free survival</i>): 87% w ramieniu z imatynibem vs. 84% w ramieniu kontrolnym; HR = 0,80; p = 0,23 5-letnie IFFS w GIST o wysokim ryzyku: 89% vs. 73%; p = 0,11	RFS (po 3 latach): 84% w ramieniu po 2 latach terapii imatynibem vs. 66% w ramieniu kontrolnym Mediana FU: 4,7 roku HR 0,45; 95% CI 0,22–0,89; p = 0,019 OS: brak istotnych różnic
Kang i wsp. Jednoramienne, prospektywne, faza II	400 mg/d. (n = 47) przez 2 lata	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwotny GIST z mutacją w eksonie 11. <i>KIT</i> • R0 — resekcja • Wysokie ryzyko nawrotu: — wielkość guza \geq 10 cm lub — wskaźnik mitotyczny \geq 10/50 HPF lub — wielkość guza \geq 5 cm i wskaźnik mitotyczny \geq 5/50 HPF 	Roczne RFS: 97,7% 2-letnie RFS: 92,7% Mediana FU: 26,9 miesiąca	
Li i wsp. Otwarte, nierando-mizowane, faza II	400 mg/d. (n = 56) vs. brak leczenia (n = 49) przez 3 lata	<ul style="list-style-type: none"> • KIT + pierwotny GIST • R0 — resekcja • Pośrednie lub wysokie ryzyko nawrotu**: — wielkość guza > 5 cm i/lub — wskaźnik mitotyczny > 5/50 HPF 	RFS z imatynibem vs. brak leczenia: Roczne RFS: 100% vs. 90% 2-letnie RFS: 96% vs. 57% 3-letnie RFS: 89% vs. 48% Mediana FU: 45 miesięcy HR 0,188; 95% CI 0,085–0,417; p < 0,001	Istotnie zmniejszone ryzyko zgonu przy leczeniu imatynibem Mediana FU: 45 miesięcy HR 0,254; 95% CI 0,070–0,931; p = 0,025

ACOSOG — American College of Surgeons Oncology Group; EORTC — European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HPF (*high-power microscope field*) — duże pole widzenia pod mikroskopem; HR (*hazard ratio*) — iloraz hazardu; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; RFS (*recurrence-free survival*) — przeżycie wolne od nawrotu choroby; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; FU — *follow up*; *zmodyfikowana klasyfikacja *National Institutes of Health*; **klasyfikacja *National Institutes of Health*

Tabela 5. Leki zarejestrowane do leczenia systemowego nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) w zaawansowanych GIST

Nazwa leku	Rejestracja/wskazania	Skuteczność	Działania niepożądane/ /uwagi
Imatynib	Zarejestrowany w Europie i USA u chorych na zaawansowany GIST do leczenia pierwszej linii oraz w leczeniu uzupełniającym po resekcji GIST o dużym ryzyku	W przypadkach przerzutowych/ /nieresekcyjnych: obiektywne odpowiedzi 54–70%, stabilizacja choroby 16–30%; mediana przeżyć całkowitych 57 miesięcy–6 lat; mediana przeżyć wolnych od progresji choroby 2–3 lata W leczeniu uzupełniającym znacząca poprawa przeżyć wolnych od nawrotu choroby przy leczeniu imatynibem przez 3 lata w porównaniu z rokiem, przy medianie okresu obserwacji 54 miesiące (HR 0,46; 95% CI 0,32–0,65; p < 0,0001): 5-letnie: 65,6 vs. 47,9%; znacząca poprawa przeżyć całkowitych przy leczeniu imatynibem przez 3 lata w porównaniu z rokiem, przy medianie okresu obserwacji 54 miesiące (HR 0,45; 95% CI 0,22–0,89; p = 0,019): 5-letnie: 92,0% vs. 81,7%	Obrzęki, nudności, biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, kurcze mięśni, zmęczenie, zmiany skórne, niedokrwistość
Sunitynib	Zarejestrowany w Europie i USA u chorych na zaawansowany (przerzutowy lub nieresekcyjny) GIST w leczeniu po niepowodzeniu terapii imatynibem	Obiektywne odpowiedzi 8–19%, stabilizacja choroby 58–70%; mediana przeżyć całkowitych 1,5 roku; mediana przeżyć wolnych od progresji choroby 6–8 miesięcy	Oslabienie, nadciśnienie tętnicze, zespół ręka–stopa, niedoczynność tarczycy, odbarwienie włosów, zmiany skórne, biegunka, zapalenie błon śluzowych, niedokrwistość, neutropenia
Regorafenib	Zarejestrowany w Europie i USA u chorych na zaawansowany (przerzutowy lub nieresekcyjny) GIST leczonych wcześniej imatynibem z niepowodzeniem (rozumianym jako progresja lub nietolerancja leczenia) i leczonych wcześniej sunitynibem z niepowodzeniem (rozumianym tylko jako progresja choroby)	Odsetek kontroli choroby ok. 50% (pojedyncze obiektywne odpowiedzi); mediana przeżyć wolnych od progresji choroby 4,8–10 miesięcy	Nadciśnienie tętnicze, zespół ręka–stopa, biegunka, osłabienie

w eksonie 9. genu *KIT* ze względu na lepsze przeżycia wolne od progresji choroby.

U części chorych korzyści kliniczne następują powoli (mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie: 4 miesiące), a pierwszą pełną ocenę odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić po 4 miesiącach i wykonaniu co najmniej 2 kolejnych kontrolnych badań TK. Podstawowymi ocenianymi parametrami są wielkość zmian nowotworowych według kryteriów oceny odpowiedzi nowotworów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) — ocena sumy najdłuższych wymiarów zmian mierzalnych — oraz gęstość zmian (tzw. kryteria Choi). Odpowiedź powinna być oceniana niezwykle uważnie, co ma szczególne znaczenie w różnicowaniu stabilizacji (zahamowanie progresji) i rzeczywistej progresji, gdyż pacjenci ze stabilizacją choroby ocenianą według klasycznych kryteriów RECIST odnoszą znaczną korzyść z leczenia (efekt zbliżony do obserwowanego u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie).

Ostrożność wynika z faktu, że w początkowym okresie leczenia zmniejszenie gęstości zmian nowotworowych (np. mnogie przerzuty w wątrobie) może powodować fałszywy obraz ujawniania się nowych zmian lub pozornego zwiększenia wielkości już występujących, co nie odpowiada progresji choroby i jest wyrazem odpowiedzi na leczenie. Najszybszą ocenę odpowiedzi na leczenie można uzyskać za pomocą badań PET-TK.

Oporność na imatynib. W trakcie leczenia imatynibem u części pacjentów stwierdza się progresję choroby związanej z opornością na lek. Niewielka część (ok. 10–15%) chorych spośród prawidłowo zakwalifikowanych do leczenia (GIST CD117+) wykazuje pierwotną i wczesną oporność w okresie początkowych 6 miesięcy leczenia. U chorych odpowiadających na leczenie wraz z wydłużającym się czasem trwania terapii może się rozwinąć wtórna (nabyta) oporność na imatynib. Szacuje się, że w czasie 2–3 lat leczenia imatynibem około 40–50% pacjentów wykazuje cechy progresji choroby.

W badaniach obrazowych może występować ograniczona postać progresji (np. progresja 1–2 zmian przy utrzymującej się regresji pozostałych przerzutów lub pojawienie się rosnącego guzka w obrębie martwiczko zmienionego przerzutu — tzw. objaw guzka w obrębie guza). Przeważnie jednak obserwuje się obrazy progresji wieloogniskowej. Stwierdzono, że oporności pierwotnej i wtórnej, która pojawia się w czasie leczenia imatynibem, towarzyszą prawdopodobnie różne mechanizmy. Wtórna oporność jest najczęściej wynikiem nabycia przez nowotwór dodatkowej bądź dodatkowych mutacji w genach *KIT* lub *PDGFRA*, które doprowadzają do zmiany konformacji receptora i braku możliwości wiązania się z imatynibem. Uwzględniając pierwotną charakterystykę molekularną GIST, najlepsze odpowiedzi na imatynib obserwuje się w przypadku stwierdzenia najczęściej występującej mutacji w eksonie 11. (kodujący wewnątrzkomórkową okolicę przybłonową przezbłonowego receptora *KIT*), znacznie gorsze wyniki dotyczą zaś mutacji w eksonie 9. lub braku mutacji w genie *KIT* (niekiedy związane z występowaniem mutacji w genie *PDGFRA*, zwłaszcza D842V) [23].

W przypadkach progresji po zwiększeniu dawki imatynibu do maksymalnej, wynoszącej 800 mg, należy rozważyć zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych II linii. Użycie innych inhibitorów, działających na inne punkty uchwytu w szlaku metabolicznym niż mutacja związana z eksonem 11. *KIT*, może pomóc przezwyciężyć oporność na leczenie imatynibem. Obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem w II linii, w przypadku oporności na imatynib lub nietolerancji leku, jest jableczan **sunitynibu**, będący tyrozynowym inhibitorem wielokinazowym o działaniu na kinazy tyrozynowe receptora *KIT*, *PDGFR*, naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*VEGFR*, *vascular-endothelial growth factor receptor*) i *FLT3*. Dostępne dane wskazują na możliwość uzyskania długotrwałych odpowiedzi u około 40% chorych na GIST z opornością na imatynib, zwłaszcza w obecności pierwotnej mutacji w eksonie 9. lub przy braku mutacji (*wild-type*) w genie *KIT* (np. GIST u dzieci). Mediana czasu do progresji u chorych na GIST leczonych sunitynibem wynosi 6–8 miesięcy [24, 25]. Opublikowane wyniki badania III fazy metodą podwójnie ślepej próby z losowym doбором chorych i kontrolą placebo w grupie 312 pacjentów wykazały, że mediana czasu do progresji choroby podczas leczenia sunitynibem (w dawce początkowej 50 mg w schemacie: 4 tygodnie leczenia, 2 tygodnie przerwy) jest 4 razy dłuższa niż w przypadku placebo (odpowiednio — 27,3 vs. 6,4 tygodnia; $p < 0,0001$). W przypadku leczenia sunitynibem terapię należy rozpoczynać od dobowej dawki 50 mg w 6-tygodniowym schemacie (4 tygodnie aktywnego leczenia i 2 tygodnie przerwy). W przypadku wystąpienia toksyczności możliwe jest zmniejszenie dobowej dawki sunitynibu do 37,5 lub 25 mg, a także wydłużenie

przerwy w schemacie leczenia. Coraz powszechniej akceptowany jest alternatywny schemat dawkowania ciągłego (37,5 mg codziennie bez przerw), który wydaje się bardziej uzasadniony w przypadku inhibitorów kinaz tyrozynowych. Działania niepożądane o nasileniu w stopniach III–IV są częstsze niż w przypadku leczenia imatynibem i obejmują głównie: zespół ręka–stopa, zmęczenie, neutropenię, trombocytopenię, biegunkę, nudności, zapalenie błon śluzowych, nadciśnienie tętnicze oraz niedoczynność tarczycy.

Prospektywne badanie kliniczne z losowym doбором chorych i kontrolą placebo wykazało wydłużenie przeżyć wolnych od progresji przy leczeniu **regorafenibem** (w dawce początkowej 160 g dziennie w schemacie: 3 tygodnie leczenia, 1 tydzień przerwy) u chorych na GIST oporny na imatynib i sunitynib (mediana 4,8 vs. 0,9 miesiąca — odpowiednio — dla regorafenibu i placebo; iloraz hazardu 0,27; $p < 0,0001$). Lek ten został zarejestrowany jako zalecana opcja terapeutyczna w III linii leczenia [26, 27] (tab. 5). Najistotniejsze zdarzenia niepożądane podczas leczenia regorafenibem obejmowały nadciśnienie tętnicze, zespół ręka–stopa i biegunkę. Na podstawie pozytywnych wyników badania II fazy i badań kohortowych w Polsce obecnie możliwe jest leczenie chorych po progresji na imatynibie i sunitynibie za pomocą **sorafenibu** — poza wskazaniami rejestracyjnymi, w ramach programu lekowego [28, 29]. W przypadku dalszej progresji zaleca się możliwość włączenia chorego do badań klinicznych z nowymi lekami (np. awaprytinib — BLU-285, DCC-2618, krenolanib) [30, 31], które w badaniach I fazy wykazały obiecującą aktywność również w przypadku występowania mutacji *PDGFRA D842V* (tab. 6).

W przypadku zmian objawowych lub rzadkiej ograniczonej progresji choroby można rozważyć zastosowanie postępowania zabiegowego (termoablacja zmian falami radiowymi, resekcja chirurgiczna, chemoembolizacja gałęzi tętnicy wątrobowej). W rzadkiej sytuacji przerzutów w kościach należy rozważyć zastosowanie radioterapii paliatywnej. W wybranych przypadkach można również rozważyć powrót do kontynuacji leczenia imatynibem w dobowej dawce 400 mg, co może znacząco spowolnić postęp choroby (część zmian pozostaje wrażliwa na leczenie imatynibem).

Niewielki odsetek całkowitych remisji obserwowanych w badaniach obrazowych w czasie leczenia imatynibem, a jednocześnie rosnący z czasem odsetek chorych z progresją wskutek występowania wtórnych mutacji i klinicznie późnych oporności skłaniają do indywidualizowanego zastosowania metod postępowania chirurgicznego w celu poprawy wyników leczenia imatynibem. Uzupełniające leczenie chirurgiczne w trakcie stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych należy planować u pacjentów z chorobą oligometastazyczną z początkowo wyraźną odpowiedzią częściową,

Tabela 6. Nowe leki wykazujące obiecującą aktywność w zaawansowanych nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)

Nazwa substancji	Producent	Cel molekularny	Przykłady znanych mutacji <i>KIT/PDGFR</i> wrażliwych na działanie danego leku	Przykłady znanych mutacji <i>KIT/PDGFR</i> opornych na działanie danego leku	Faza badań klinicznych (ClinicalTrials.gov ID)
Inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych					
Sorafenib (BAY43-9006)	Bayer	VEGFR2/3, PDGFRB, KIT, BRAF, FLT-3, RET	KIT: W557_K558del/T670I V560del/V654A V559D/D820Y	KIT: T670I V654A D816G N882K Y832D	Faza II (NCT01091207)
Krenolanib	Arog Pharmaceuticals	PDGFRA		PDGFRA: D842V	Faza II (NCT01243346)
Ponatinib (AP24534)	ARIAD	KIT, PDGFRA	KIT: D816A/G/H/V D820A/E/G/Y N822H/K Y823D A829P T670I	KIT: V654A	Faza II (NCT01874665)
Kabozantynib	Exelixis/Ipsen Pharma	KIT, MET, VEGFRS			Faza II NCT02216578
BLU-285 (avapritinib)	Blueprint Medicines	KIT, PDGFRA	Większość KIT, PDGFRA (w tym D842V)		Faza I/II (NCT02508532) oraz III (NCT03465722)
DCC-2618	Deciphera	KIT, PDGFRA	Większość KIT, PDGFRA		Faza III (NCT03353753)
PLX-9486 (w skojarzeniu z PLX-3397)	Plexxikon	KIT (zwłaszcza ekson 17.)			Faza I (NCT02401815)

VEGFR (*vascular endothelial cell growth factor receptor*) — naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu; EGFR (*epidermal cell growth factor receptor*) — nabłonkowy czynnik wzrostu; PDGFRA/B (*platelet-derived growth factor receptor, alpha/beta polypeptide*) — receptory płytkopochodnego czynnika wzrostu; FLT3 (*FMS-like tyrosine kinase 3*) — kinaza tyrozynowa FMS-podobna; HSP-90 (*heat shock protein 90*) — białko szoku cieplnego 90

a następnie stabilizacją zmian w 2 kolejnych badaniach TK (tzn. w ciągu 4–6 miesięcy) oraz pod warunkiem możliwości resekcji zmian; może się to wiązać z poprawą przeżyć wolnych od progresji choroby i przeżyć całkowitych [32–34]. Jednocześnie konieczna jest kontynuacja leczenia imatinibem i/lub sunitynibem po wycięciu (w tym — doszczętnym) zmian resztkowych. Nie należy stosować leczenia chirurgicznego w przypadkach wieloogniskowej progresji GIST podczas stosowania imatinibu lub sunitynibu.

Piśmiennictwo

- Steigen SE, Eide TJ. Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of northern Norway. *APMIS*. 2006; 114(3): 192–200, doi: [10.1111/j.1600-0463.2006.apm_261.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2006.apm_261.x), indexed in Pubmed: [16643186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16643186/).
- Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol*. 2016; 40: 39–46, doi: [10.1016/j.canep.2015.10.031](https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.031), indexed in Pubmed: [26618334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26618334/).
- Rutkowski P, Ługowska I, Fijuth J, et al. Soft tissue sarcomas in adults. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 181–201. DOI: 10.5603/OCP.2017.0025, doi: [10.5603/OCP.2017.0025](https://doi.org/10.5603/OCP.2017.0025).
- Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med*. 2009; 266(1): 43–52, doi: [10.1111/j.1365-2796.2009.02110.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02110.x), indexed in Pubmed: [19522824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19522824/).
- Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M, et al. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35(11): 1712–1721, doi: [10.1097/PAS.0b013e3182260752](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3182260752), indexed in Pubmed: [21997692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21997692/).
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors — definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001; 438(1): 1–12, indexed in Pubmed: [11213830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11213830/).
- Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics*. 2003; 23(2): 283–304, 456; quiz 532, doi: [10.1148/rg.232025146](https://doi.org/10.1148/rg.232025146), indexed in Pubmed: [12640147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12640147/).

8. Miettinen M, Lasota J. Histopathology of gastrointestinal stromal tumor. *J Surg Oncol.* 2011; 104(8): 865–873, doi: [10.1002/jso.21945](https://doi.org/10.1002/jso.21945), indexed in Pubmed: [22069171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22069171/).
9. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130(10): 1466–1478, doi: [10.1043/1543-2165\(2006\)130\[1466:GSTROM\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2006)130[1466:GSTROM]2.0.CO;2), indexed in Pubmed: [17090188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17090188/).
10. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, et al. 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(4): 477–489, indexed in Pubmed: [16625094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16625094/).
11. Miettinen M, Sobin LH, 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(1): 52–68, indexed in Pubmed: [15613856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15613856/).
12. Rutkowski P (red.). Mięsaki tkanek miękkich. Via Medica, Gdańsk 2015.
13. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology.* 2018, doi: [10.1093/annonc/mdy095](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy095).
14. Rutkowski P, Wozniak A, Dębiec-Rychter M, et al. Clinical utility of the new American Joint Committee on Cancer staging system for gastrointestinal stromal tumors: current overall survival after primary tumor resection. *Cancer.* 2011; 117(21): 4916–4924, doi: [10.1002/cncr.26079](https://doi.org/10.1002/cncr.26079), indexed in Pubmed: [21456019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21456019/).
15. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA.* 2012; 307(12): 1265–1272, doi: [10.1001/jama.2012.347](https://doi.org/10.1001/jama.2012.347), indexed in Pubmed: [22453568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453568/).
16. Rutkowski P, Hompes D. Combined Therapy of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016; 25(4): 735–759, doi: [10.1016/j.soc.2016.05.006](https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.05.006), indexed in Pubmed: [27591496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27591496/).
17. Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, et al. Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017; 3(5): 602–609, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.5751](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5751), indexed in Pubmed: [28334365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28334365/).
18. Wang D, Zhang Q, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(4): 1074–1080, doi: [10.1245/s10434-011-2190-5](https://doi.org/10.1245/s10434-011-2190-5), indexed in Pubmed: [22203182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22203182/).
19. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(9): 2937–2943, doi: [10.1245/s10434-013-3013-7](https://doi.org/10.1245/s10434-013-3013-7), indexed in Pubmed: [23760587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23760587/).
20. Heinrich MC, Rankin C, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002; 347(7): 472–480, doi: [10.1056/NEJMoa020461](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020461), indexed in Pubmed: [12181401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12181401/).
21. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. 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(4): 620–625, doi: [10.1200/JCO.2007.13.4403](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.4403), indexed in Pubmed: [18235121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18235121/).
22. Rutkowski P, Andrzejuk J, Bylina E, et al. What are the current outcomes of advanced gastrointestinal stromal tumors: who are the long-term survivors treated initially with imatinib? *Med Oncol.* 2013; 30(4): 765, doi: [10.1007/s12032-013-0765-7](https://doi.org/10.1007/s12032-013-0765-7), indexed in Pubmed: [24217870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24217870/).
23. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.190), indexed in Pubmed: [14645423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14645423/).
24. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 368(9544): 1329–1338, doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)69446-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69446-4), indexed in Pubmed: [17046465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17046465/).
25. Reichardt P, Kang YK, Rutkowski P, et al. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer.* 2015; 121(9): 1405–1413, doi: [10.1002/cncr.29220](https://doi.org/10.1002/cncr.29220), indexed in Pubmed: [25641662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641662/).
26. Serrano C, George S. Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Ther Adv Med Oncol.* 2014; 6(3): 115–127, doi: [10.1177/1758834014522491](https://doi.org/10.1177/1758834014522491), indexed in Pubmed: [24790651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24790651/).
27. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381(9863): 295–302, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61857-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61857-1), indexed in Pubmed: [23177515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23177515/).
28. Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, et al. Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis. *Eur J Cancer.* 2013; 49(5): 1027–1031, doi: [10.1016/j.ejca.2012.10.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.009), indexed in Pubmed: [23140824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23140824/).
29. Rutkowski P, Jagielska B, Andrzejuk J, et al. The analysis of the long-term outcomes of sorafenib therapy in routine practice in imatinib and sunitinib resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Contemp Oncol (Pozn).* 2017; 21(4): 285–289, doi: [10.5114/wo.2017.72393](https://doi.org/10.5114/wo.2017.72393), indexed in Pubmed: [29416434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29416434/).
30. BLU-285, DCC-2618 Show Activity against GIST. *Cancer Discov.* 2017; 7(2): 121–122, doi: [10.1158/2159-8290.CD-NB2016-165](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-NB2016-165), indexed in Pubmed: [28077435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28077435/).
31. Schneider-Stock R. BLU-285-the breakthrough in treatment of patients with aggressive systemic mastocytosis and gastrointestinal stromal tumor. *Ann Transl Med.* 2018; 6(11): 232, doi: [10.21037/atm.2018.05.21](https://doi.org/10.21037/atm.2018.05.21), indexed in Pubmed: [30023395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30023395/).
32. CY, Zhou Ye, Song C, et al. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China. *Eur J Cancer.* 2014; 50(10): 1772–1778, doi: [10.1016/j.ejca.2014.03.280](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.280), indexed in Pubmed: [24768330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24768330/).
33. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib — analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol.* 2014; 40(4): 412–419, doi: [10.1016/j.ejso.2013.12.020](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.12.020), indexed in Pubmed: [24491288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24491288/).
34. Tielen R, Verhoef C, van Coevorden F, et al. Surgery after treatment with imatinib and/or sunitinib in patients with metastasized gastrointestinal stromal tumors: is it worthwhile? *World J Surg Oncol.* 2012; 10(2): 111–155, doi: [10.1186/1477-7819-10-111](https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-111), indexed in Pubmed: [22703877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22703877/).