

Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей

КОПП МИХАИЛ ВАЛЕРИЕВИЧ, КОРОЛЕВА ИРИНА АЛЬБЕРТОВНА

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST-Gastrointestinal Stromal Tumors) составляют от 0,1% до 3% от всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Иммуногистохимическое исследование является ключевым в дифференциальном диагнозе GIST и других мезенхимальных опухолей. Главным иммуногистохимическим маркером GIST является CD117 (c-Kit), который гиперэкспрессирован в 95% случаев. При планировании лечения GIST необходим мультидисциплинарный подход с участием хирурга-онколога, морфолога, онколога-химиотерапевта и рентгенолога. Хирургический метод лечения остается основным при отсутствии признаков диссеминации процесса. На прогноз прогрессирования GIST влияет размер опухоли, митотический индекс, локализация опухоли и мутационный статус опухоли. Основной препарат для терапии диссеминированного GIST – иматиниб – является низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназ c-Kit, PDGFR, Abl, Bcr-Abl. Иматиниб применяется в дозе 400 мг/сутки и позволяет добиться клинического улучшения (частичный ответ + стабилизация) у 90% больных. Иматиниб в послеоперационной (адьювантной) терапии в течение года достоверно увеличил безрецидивную выживаемость пациентов до 98%. Согласно рекомендациям ESMO 2012 года больным группы высокого риска необходимо проведение адьювантной терапии иматинибом в течение 3 лет. Неоадьювантная терапия иматинибом приводит к уменьшению опухолевой массы, повышению резектабельности и частоты выполнения органосохранных операций. При прогрессировании GIST на фоне терапии иматинибом доза последнего может быть удвоена или назначен препарат второй линии – сунитиниб (ингибитор тирозинкиназы VEGFR, PDGFR, KIT, Flt3). Сунитиниб принимают по 50 мг/сутки, независимо от приема пищи в течение 4 недель ежедневно с интервалом в 2 недели. У иматиниб-резистентных больных при терапии сунитинибом клиническое улучшение было достигнуто у 24,2% пациентов. При рентгенологической оценке ответа GIST на терапию необходимо учитывать не только размеры, но и плотность и структуру опухоли. В настоящее время проводятся клинические исследования II фазы по изучению новых таргетных препаратов для терапии GIST.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, группы риска, иматиниб, сунитиниб.

Контактная информация:

М. В. Копп, ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» mvkopp@mail.ru

И. А. Королева, ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» korolevaia_samara@mail.ru

Получение новых данных о злокачественных опухолях приводит к выделению новых групп опухолей, требующих особых методов лечения. Несомненно, гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST-Gastrointestinal Stromal Tumors) являются именно такой группой. До выделения данной группы эти опухоли диагностировали как лейомиомы или лейо-

миосаркомы. За очень короткий промежуток времени в изучении гастроинтестинальных стромальных опухолей пройден большой путь от выделения данной группы злокачественных новообразований в 1983 году до внедрения в клиническую практику таргетного препарата иматиниба (Гливек) в 2000 году. Именно для GIST оказался насущной необходимостью

мультидисциплинарный подход. В «команду GIST» входят хирург-онколог, морфолог, онколог-химиотерапевт и рентгенолог.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST-Gastrointestinal Stromal Tumors) составляют, по разным данным, от 0,1% до 3% от всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и принадлежат к наиболее часто встречаемым мезенхимальным опухолям данной локализации [1, 2, 3]. В год в мире диагностируется 15 случаев GIST на миллион населения. Эти опухоли встречаются в любом отделе желудочно-кишечного тракта, но наиболее часто поражают желудок (60-70%), тонкую кишку (25-35%), реже встречаются опухоли прямой, толстой кишки и пищевода, описаны опухоли забрюшинного пространства, сальника, брыжейки [4]. Риск заболевания увеличивается после 40 лет, средний возраст в момент выявления опухоли составляет 55-60 лет. Клиническая картина гастроинтестинальных стромальных опухолей не имеет специфических симптомов. В связи с тем, что опухоль локализуется в подслизистом слое, обычно гистологическая верификация диагноза происходит после хирургического вмешательства. С помощью эндоскопических методов гистологический диагноз удается установить лишь в 50% случаев.

Опухоли небольших размеров обычно являются случайными находками при проведении эндоскопического, ультразвукового исследования или при лапаротомии по иным причинам. При поведении эндоскопического исследования и обнаружении подслизистых опухолей желудка небольшого размера большую диагностическую ценность имеет метод эндосонографии. В ходе эндосонографического исследования выявляются пять слоев стенки желудка: собственно слизистый слой, мышечная пластинка слизистой оболочки, подслизистый слой, мышечный (гипоэхогенный) слой, серозная оболочка (Рис. 1). Характерной картиной GIST является гипоэхогенное гомогенное образование, расположенное в четвертом (мышечном) слое по данным эндосонографии (Рис. 2). Около 50% подслизистых опухолей желудка локализуется в мышечном слое, из них 80% являются GIST [5]. Следует подчеркнуть, что, несмотря на высокую чувствительность (90%) и специфичность (75-90%) эндосоногра-

фии, окончательный диагноз может быть поставлен только после морфологического подтверждения GIST [6].

GIST может быть выявлен при проведении экстренных операций, связанных с перфорацией органа, кровотечением, непроходимостью. В наиболее крупное исследование M. Mittinen et al. были включены 1765 больных с GIST желудка и 906 больных с GIST тонкой кишки. В момент выявления заболевания наиболее частым симптомом было кровотечение, оно было диагностировано у 56% больных с GIST желудка и у 41% больных с GIST тонкой кишки. Спонтанный разрыв опухоли чаще встречался у больных с GIST тонкой кишки, чем у больных с GIST желудка (7% и 2% соответственно), также чаще у больных GIST тонкой кишки отмечалась непроходимость (8% и 1% соответственно) [7, 8]. Таким образом, не вызывает сомнения тот факт, что часть больных с GIST будет прооперирована по экстренным показаниям хирургами общего профиля. На момент диагностирования заболевания у 15-50% больных уже имеются метастазы, но характерной чертой GIST является то, что метастатический процесс обычно ограничен пределами брюшной полости. Наиболее часто встречаются метастазы в печень (65%) и поражение брюшины (21%) [4].

Термин GIST впервые был предложен в 1983 г. Mazur M. и Clark H. для описания гастроинтестинальных неэпителиальных опухолей, которые отличаются по своим иммуногистохимическим и ультраструктурным характеристикам от опухолей с истинной нейрогенной и гладкомышечной дифференцировкой [2]. GIST необходимо дифференцировать от других опухолей желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения: лейомиомы, лейомиосаркомы, шванномы. Существенный вклад в уточнение классификации и понимание патогенеза GIST внесли исследования, в результате которых был выделен основной механизм, ответственный за развитие данного новообразования, — гиперэкспрессия клетками GIST тирозинкиназного рецептора фактора стволовых клеток c-Kit (CD117) и его гиперактивация [3, 9, 10]. В настоящее время считается, что GIST развивается из интерстициальных клеток Кахала или их предшественников. Интерстициальные

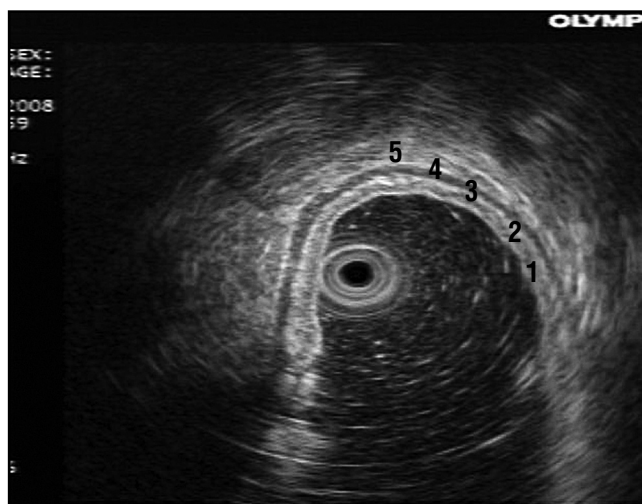


Рис.1. Эндосонограмма неизменной стенки желудка.

- 1 – собственно слизистый слой,
- 2 – мышечная пластинка слизистой оболочки,
- 3 – подслизистый слой,
- 4 – мышечный слой (гипоэхогенный),
- 5 – серозная оболочка.

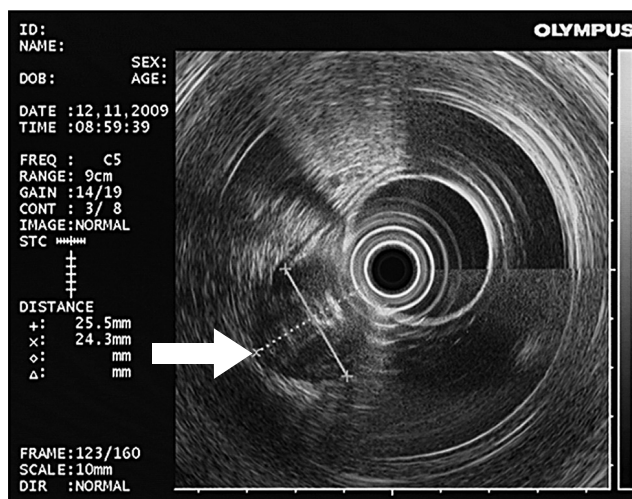


Рис.2. Эндосонограмма GIST желудка.

Гипоэхогенное образование 25,5 см x 24,3 см находится в мышечном слое стенки желудка (наблюдение эндоскопического отделения ГБУЗ СОКОД).

клетки Кахала образуют сеть в мышечной стенке желудочно-кишечного тракта и регулируют его автономную перистальтическую активность, т.е. являются пейсмекерными клетками, обеспечивающими связь между гладкомышечными клетками и нервными окончаниями. В норме c-Kit-тирозинкиназный рецептор активизируется в результате связывания внеклеточного домена рецептора с соответствующим лигандом — фактором роста стволовых клеток (stem cell factor, SCF). В результате активации c-Kit рецептора запускается сигнальный каскад химических реакций, в результате которых из мезенхимальных клеток-предшественников развиваются интерстициальные клетки Кахала [11]. В патогенезе GIST ключевую роль играет лиганднезависимая активация рецептора c-Kit, вызывающая передачу сигнала в клетке преимущественно по сигнальным путям RAS/MAPK и PI3K/AKT.

При морфологическом исследовании выделяют веретенноклеточный (70%), эпителиоидный (20-25%) и смешанный (10%) варианты GIST. Злокачественный потенциал GIST варьирует от практически доброкачественных опухолей (70%) до агрессивных сарком, однако сегодня принято считать все GIST злокаче-

ственными опухолями. В ряде случаев даже после проведения радикальной операции сохраняется высокий риск рецидива опухоли и последующего развития метастазов.

Специалист-морфолог является ключевой фигурой в диагностике GIST. Очевидно, что диагноз GIST может быть поставлен только в хорошо оснащенной лаборатории и проведение иммуногистохимического исследования является необходимым при всех мезенхимальных опухолях желудочно-кишечного тракта и забрюшинного пространства. Иммуногистохимическое исследование является ключевым в дифференцировке GIST и других мезенхимальных опухолей. Главным иммуногистохимическим маркером GIST является CD117 (c-Kit), который гиперэкспрессирован в 95% случаев. Кроме этого, иммуногистохимическими маркерами GIST, позволяющими дифференцировать данную опухоль от других опухолей желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения, являются CD34-антиген (положительный в 60-70% случаев), гладкомышечный актин (положительный в 30-40% случаев), S-100 протеин и десмин. В настоящее время выявлен новый маркер GIST — DOG1 (Discovered on GIST), который определяется в 98% случаев

GIST, в том числе при отрицательной реакции на с-Kit, функция этого белка неизвестна [12].

Говоря о генетическом статусе GIST, мы имеем в виду статус генов, кодирующих с-Kit и PDGFR α . Ген, кодирующий белок с-Kit (CD117, рецептор фактора роста стволовых клеток), расположен в четвертой хромосоме человека. Ген, кодирующий белок PDGFR α (рецептор тромбоцитарного фактора роста), также расположен на четвертой хромосоме человека. У 92-95% пациентов с GIST выявляется мутация гена с-Kit и/или PDGFR α , которая, меняя свойства рецепторов с-Kit и/или PDGFR α , меняет и свойства опухоли. Наиболее часто (до 92% случаев) происходит мутация гена с-Kit [13], которая может наблюдаться в экзонах 9, 11, 13 или 17, кодирующих внеклеточный или внутриклеточный домены рецептора. В 3-5% случаев обнаруживается мутация гена, кодирующего рецептор PDGFR α . По данным разных авторов, от 5 до 10% GIST содержат гены с-Kit и PDGFR α «дикого» типа. Мутационный статус этих генов коррелирует с морфологическими особенностями опухоли. Так, для веретенноклеточного типа GIST характерны мутации гена с-Kit в 11 и 9 экзонах, причем мутации с-Kit встречаются почти исключительно в опухолях тонкой кишки. Для эпителиоидного типа характерны мутации гена PDGFR α , мутации гена PDGFR α характерны и для опухолей желудка.

Выявление мутации с-Kit имеет прогностическое значение для определения чувстви-

тельности к иматинибу и сунитинибу (Таблица 1). Наиболее часто (в 60-70%) выявляется мутация гена с-Kit в 11-м экзоне, при такой мутации чувствительность GIST к иматинибу максимальна. При мутации в 9-м экзоне (до 13%) наблюдается первичная резистентность к иматинибу. Мутации в 13-м и 17-ом экзонах встречаются менее чем в 1% случаев, опухоли при этом типе мутации и «диком» типе с-Kit практически не отвечают на терапию иматинибом. Мутации гена PDGFR α , как было отмечено ранее, встречаются значительно реже: наиболее часто в 18-ом экзоне (5%) и в 12-ом экзоне (1,5%). Последний вариант ассоциируется с наибольшей чувствительностью к иматинибу. Чувствительность к таргетному препарату второй линии — сунитинибу также зависит от мутации гена с-Kit. Сунитиниб более эффективен при «диком» типе гена с-Kit или мутации в 9-м экзоне и менее эффективен при мутации гена с-Kit в 11-м экзоне [14].

Хирургический подход остается основным при отсутствии признаков диссеминации процесса. Однако даже при локальном поражении частота рецидивов после радикальной операции приближается к 35%, а при местнораспространенном заболевании (т.е. при вовлечении окружающих органов и тканей) достигает 90%. При рецидивах опухолевый процесс в основном локализован интраабдоминально. В среднем 5-летняя выживаемость больных после хирургического лечения варьирует от 35% до 65%. Прогноз зависит от митотической ак-

Таблица 1. Значение мутационного статуса GIST для чувствительности к лекарственной терапии (Blay J.Y. Cancer Treatment Rev., 2011)

Мутации	Чувствительность к Иматинибу	Чувствительность к Сунитинибу
С-KIT (характерны для GIST тонкой кишки) в 11 экзоне (60-70%) в 9 экзоне (13%) в 13 экзоне (<1%) в 17 экзоне (<1%) «Дикий» тип	Высокая Ниже, чем 11 экзон Умеренная Умеренная Ниже, чем при С-KIT 11 экзон	Ниже, чем 9 экзон Высокая Умеренная Низкая Ниже, чем при С-KIT 9 экзон
PDGFRα (характерны для GIST желудка) в 12 экзоне (1,5%) в 14 экзоне в 18 экзоне (5%)	Высокая Высокая Низкая	Низкая – Низкая

тивности опухоли, размеров первичного образования и его локализации. Последние исследования также выявляют корреляцию между характером мутации c-Kit и безрецидивной выживаемостью больных [13].

Морфологическое исследование, кроме установления диагноза GIST, позволяет оценить и степень риска рецидива или метастазирования опухоли. При определении степени риска учитывают размер опухоли, митотический индекс, а ряд авторов еще и локализацию опухоли. По классификации NIH, основанной на результатах согласительной конференции 2001 г., риск агрессивного течения GIST оценивается в зависимости от размера опухоли в наибольшем измерении и митотического индекса (МИ) [15]. Митотический индекс определяется на площади 5 мм², что составляет 50 полей зрения при большом (40х) увеличении (50 HPF). Митотический индекс классифицируется как низкий при 0-5 митозах, промежуточный — 6-10 митозов и высокий при более 10 митозов. Размер опухоли оценивается по следующей градации: до 2 см, 2-5 см, 5-10 см, более 10 см. Классификация NIH в большей степени основана на мнении экспертов, а не на доказательных данных, но последующие работы подтвердили ее прогностическую ценность. В работе M. Miettinen было показано, что, кроме размера опухоли и митотического индекса, на прогноз влияет локализация первичной опухоли и у больных с GIST кишки прогноз хуже, чем у больных с GIST желудка [16]. В работе J.S. Gold et al. была представлена номограмма, по которой по митотическому индексу, размеру опухоли и ее локализации можно вычислить вероятность рецидива через 2 и 6 лет после радикальной резекции (Рис. 3) [17].

Говоря о других факторах прогноза, которые не вошли в классификацию NIH, следует, прежде всего, назвать разрыв опухоли (как спонтанный, так и полученный во время операции), который, по-видимому, ухудшает прогноз заболевания [18]. I. Hassan et al. показали, что прогноз у пациентов с клиническими симптомами заболевания в момент постановки диагноза был хуже, чем при бессимптомном течении [19]. В ряде исследований было выявлено влияние гистологического типа на 5-летнюю безрецидивную выживаемость, которая

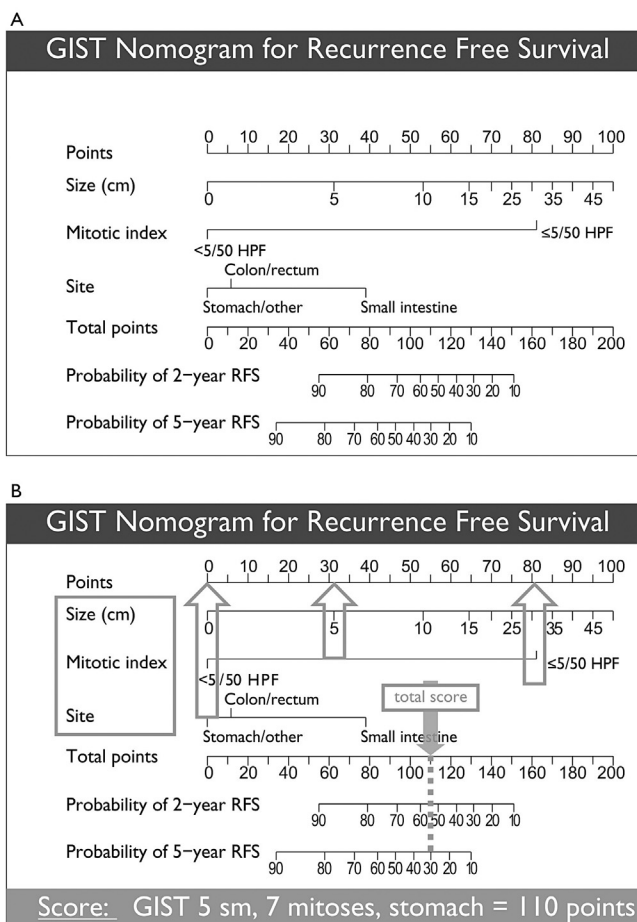


Рис. 3. Номограмма для определения вероятности 2-летней и 5-летней безрецидивной выживаемости после радикального удаления GIST.

A – номограмма.

B – пример. GIST желудка размером 5 см, число митозов – 7/50 HPF. Проводим вертикальную линию вверх от каждой из трех шкал (размер, митотический индекс, локализация), получаем число баллов на верхней шкале «Points», суммируем эти баллы. В данном случае число баллов 110 (размер – 30 баллов, митотический индекс – 80 баллов, локализация – 0 баллов). Затем на шкале «Totalpoints» находим соответствующую точку (в данном случае – 110) и проводим вертикальную линию вниз до пресечения со шкалами выживаемости, получаем вероятность 2-летней безрецидивной выживаемости – 55% и вероятность 5-летней безрецидивной выживаемости – 30%.

(Цитируется по: Gold J., Gonen M., Gutierrez A. et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumor: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* – 2009; 10 (11): 1045-52.)

в исследовании S. Singler et al. (n=48) составила при смешанном типе 23%, эпителиоидном типе — 33% и веретенчатом — 61% (p=0,002) [20].

Крупные когортные исследования были проведены Институтом патоморфологии армии США. Проведено долгосрочное наблюдение 1074 больных GIST желудка, из которых 511 (48%) не имели никаких проявлений заболевания (медиана наблюдения 14,1 года) [7]. У больных с опухолями < 2 см и МИ<5 летальных исходов, связанных с опухолью, не было. При размере опухоли 2-10 см и МИ<5 частота летальных исходов составила 2%, а при размере опухоли > 10 см и МИ>5 уже 86%. Были получены данные долгосрочного наблюдения 629 больных GIST тонкой кишки, из которых 214 (34%) не имели клинических проявлений опухоли (медиана наблюдения 15,5 года) [8]. Смертность при GIST тонкой кишки была значительно выше, чем при GIST желудка. У больных с опухолью < 2 см и МИ<5 прогрессирования опухоли после операции не отмечалось, но у больных с опухолью 2-5 см МИ<5 прогрессирование отмечено у 4%; и при размере опухоли 5-10 см и МИ<5 частота прогрессирования составила 24% (при GIST желудка — 3%). При размере опухоли > 10 см и МИ<5 частота прогрессирования составила 52% (при GIST желудка — 11%), а при размере опухоли 2-5 см и МИ>5 отмечена частота прогрессирования 73% (GIST желудка — 16%). Эти крупные исследования показали необходимость учитывать локализацию опухоли при оценке прогноза течения заболевания (Таблица 2) [7, 8, 21].

Тип мутации генов c-Kit и PDGFR α тоже может оказать влияние на исход заболевания. Kim et al. обнаружили, что наличие мутации c-Kit независимо от наличия других факторов ухудшает 5-летнюю безрецидивную выживаемость [22]. J. Lasota et al. показали, что наличие гомозиготных мутаций в 11-м экзоне c-Kit связано с плохим прогнозом: метастазирование и летальные исходы отмечены у 85% больных [23]. При GIST желудка с мутациями в 13-ом экзоне c-Kit течение опухоли было более агрессивным; напротив, при мутации в 18-ом экзоне PDGFR α отмечался низкий метастатический потенциал [24, 25].

Принципы хирургического лечения GIST сформулированы достаточно давно. В руководстве National Comprehensive Cancer

Network подчеркивается, что опухолевые очаги при GIST могут быть мягкими и легко травмируемыми, в связи с чем биопсия нежелательна, т.к. может вызвать кровотечение и увеличить риск диссеминации опухоли [4]. Большинство морфологов не ставят точный диагноз GIST на основании материала, полученного при аспирационной биопсии. Но даже материал, полученный при обычной открытой биопсии, может оказаться неинформативным, если его большая часть представлена зоной некроза или кровоизлияния. Несомненно, изучение послеоперационного материала является лучшим путем для постановки диагноза GIST.

Главными, необходимыми принципами хирургического лечения GIST являются выполнение полного удаления опухоли, сохранение целостности псевдокапсулы опухоли и достижение отсутствия опухолевых клеток по линии резекции. Тщательная и бережная ревизия брюшной полости с целью выявления метастазов является обязательным компонентом хирургического вмешательства. Хирург должен минимально травмировать опухоль для предотвращения ее диссеминации. Для GIST характерным является рост без инвазии окружающих органов. При проведении компьютерной томографии, несмотря на устрашающий вид опухоли, обычно можно проследить границу между опухолью и соседним органом. Отсюда становится понятным нецелесообразность расширенных операций, которые не приносят очевидной пользы. В профилактической лимфаденэктомии обычно также нет необходимости, потому что GIST редко метастазирует в лимфатические узлы [26].

Для GIST больших размеров (более 10 см) не определено значение отсутствия микрометастазов по линии резекции [27]. На сегодняшний день не существует доказательств, что пациент после полного удаления всех опухолевых образований при выявлении микрометастазов по линии резекции нуждается в повторной операции. В данной ситуации тактика должна быть обсуждена мультидисциплинарной группой. Необходимо оценить риск и пользу от повторной операции и должна быть выбрана тактика: повторная операция, наблюдение или адъювантная таргетная терапия [28].

Все чаще проводятся резекции GIST с использованием лапароскопического доступа. При этом

применяются те же принципы, что и при лапаротомии: полное удаление всех видимых очагов, избегание разрыва опухоли [29]. Однако данные некоторых исследований показали, что лапароскопическая или видеоассистированная операции при GIST все же связаны с риском диссеминации. Y. Novitsky et al. выполнили 50 лапароскопических резекций желудка по поводу GIST (размер опухоли—1,0-8,5 см, в среднем—4,4 см); у всех больных не было обнаружено опухолевых клеток по линии резекции. Через 36 месяцев у 46 (92%) больных не было признаков заболевания. Из оставшихся 4 больных 2 умерли от прогрессирования опухоли, у 1 больного были выявлены метастазы, но он умер по иной причине, 1 пациент получал лечение по поводу диссеминации GIST [30].

Отдаленные результаты хирургического лечения GIST являются удовлетворительными по сравнению с другими саркомами брюшной полости. С 1983 по 1997 год в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center были прооперированы 200 больных с GIST, диагноз был поставлен на основе гистологических данных и клинического течения. Из 93 больных, у которых была выявлена первичная опухоль без отдаленных метастазов, удалось выполнить радикальную резекцию первичной опухоли 80 (86%) больным. В этой группе из 80 больных 5-летняя выживаемость составила 54%, медиана выживаемости — 66 месяцев [31]. Важнейшей задачей является наблюдение за больными после выполнения радикальной операции. Оптимальным считается выполнение компьютерной томографии брюшной полости и полости таза каждые 3-6 месяцев, однако у больных с минимальным риском рецидива компьютерная томография может выполняться реже [4].

В случае рецидива заболевания или при первичном диагностировании диссеминированного/неоперабельного процесса медиана выживаемости не превышает 10-20 мес. [27, 31-33]. Хирургическое удаление рецидивных образований в целом не приводит к улучшению выживаемости больных. По данным S. Mudan et al., медиана выживаемости больных после повторной операции составила всего лишь 15 месяцев [34].

GIST является опухолью, устойчивой к действию обычных цитостатических агентов, что объясняется высокой экспрессией

R-гликопротеина (белка MDR1) опухолевыми клетками. Интерпретируя данные клинических исследований, посвященных изучению эффективности химиотерапии при лейомиосаркомах желудочно-кишечного тракта в «эру до открытия GIST», можно предположить, что активность цитотоксических агентов при GIST колеблется от 0% до 15%, составляя в среднем 5% [35-37].

Основной препарат для терапии диссеминированного GIST — иматиниб (Гливек), который является низкомолекулярным ингибитором ряда рецепторных (c-Kit, PDGFR α) и нерцепторных тирозинкиназ (Abl, Vcr-Abl). Конкурируя с АТФ за АТФ-связывающий домен рецептора c-Kit, препарат предотвращает фосфорилирование тирозиновых остатков внутриклеточных белков, тем самым блокируя передачу сигнала к ядру клетки.

Результаты клинических исследований I и II фазы, представленные в 2001 году, произвели переворот в терапии GIST. В первом исследовании изучались дозовые режимы иматиниба 400-1000 мг/сутки у 40 больных с прогрессирующими саркомами, в том числе у 35 больных с GIST [38]. Частичная регрессия была зафиксирована у 19 (54%) из 35 пациентов с GIST. Еще у 13 (37%) больных отмечена стабилизация процесса. В итоге клиническое улучшение было зарегистрировано у 91% больных. При минимальном времени наблюдения (10 месяцев) частичный эффект и стабилизация сохраняются соответственно у 18 (51%) и 11 (31%) больных [38, 39].

Максимальной переносимой дозой (МПД) была признана доза 800 мг/сутки, но оставалось неясным, есть ли преимущество у данного дозового режима с точки зрения его эффективности в сравнении с минимальной дозой препарата 400 мг/сутки. Токсичность иматиниба оказалась невысокой и в основном не выходила за пределы III степени. Преобладала негематологическая токсичность II-III степени, выражающаяся в виде периорбитальных (40%) и периферических отеков (37%), кожной сыпи (30%), слабости (30%) и тошноте/рвоте (25%). Негематологическая дозолимитирующая токсичность не регистрировалась у пациентов, получавших иматиниб в дозе 400 мг/сутки. Все токсические явления легко контролировались, и в целом препарат обладал хорошей переносимостью.

симостью. В ходе исследования были сделаны интересные наблюдения. У 2 больных с прогрессированием заболевания через 4 месяца и 5 месяцев после начала терапии была проведена эскалация дозы с 400 до 800 мг/сутки и были зарегистрированы частичный эффект и стабилизация соответственно.

Исследования S0033 и EORTC 62005 представляли собой 2 многоцентровых рандомизированных исследования III фазы, в которых проводилось сравнение приема иматиниба в стандартной дозе (400 мг в сутки) с приемом иматиниба в высокой дозе (800 мг в сутки) у пациентов с распространенными GIST. При этом в случае прогрессирования на стандартной дозе допускался переход в группу высокой дозы. Согласно первоначальному отчету по исследованию EORTC 62005, можно было сделать вывод о том, что применение иматиниба в высоких дозах увеличивало продолжительность жизни без прогрессирования по сравнению со стандартной дозой. Однако при долгосрочном наблюдении (медиана — 40 месяцев) продолжительность жизни без прогрессирования на 2 уровнях доз оказалась схожей. Более того, в исследовании S0033 не было обнаружено никакой значимой разницы в исходах между 2 уровнями доз иматиниба. Общая продолжительность жизни для 2 доз была идентичной. Вместе с тем, в субпопуляции пациентов, у которых имелись мутации экзона 9 гена *c-Kit*, применение иматиниба в высоких дозах обладало значимым благоприятным эффектом на продолжительность жизни без прогрессирования, по сравнению со стандартной дозой [40, 41].

При диссеминированном и распространенном GIST ESMO предлагает применение иматиниба в дозе 400 мг в сутки, за исключением пациентов с мутациями гена *c-Kit* в 9 экзоне, рекомендуемая начальная доза для которых составляет 800 мг в сутки. При развитии прогрессирования опухоли на фоне лечения иматинибом в дозе 400 мг/сутки дозу препарата следует увеличить до 800 мг/сутки [28].

В лечении диссеминированного GIST при достижении длительного стойкого клинического ответа долгое время открытым оставался вопрос об оптимальной продолжительности терапии. Клиническое исследование Французской группы по изучению сарком BFR14 было запланировано для ответа этот вопрос. В ис-

следование включались больные с диссеминированным или распространенным GIST, которые на момент включения в исследование уже получали терапию иматинибом 400 мг в сутки в течение 1 года (n=58), 3 лет (n=50), 5 лет (n=25), и результатами этой терапии были полный ответ, частичный ответ или стабилизация. Перед рандомизацией части больных было выполнено хирургическое удаление резидуальных опухолевых очагов. Согласно рандомизации, больные делились на две группы: группу продолжения терапии и группу остановки терапии. Больные в группе продолжения терапии продолжали получать иматиниб 400 мг, больные в группе остановки терапии прекращали прием иматиниба, наблюдались до прогрессирования и при выявлении прогрессирования возобновляли прием иматиниба. Из 71 пациента группы остановки терапии у 51 больного после выявления прогрессирования был возобновлен прием иматиниба. Только 8 (42%) пациентов, имевших на момент рандомизации полный ответ, и 12 (52%) больных, имевших на момент рандомизации частичный ответ, после возобновления приема иматиниба вновь достигли полного и частичного ответа [42]. В исследовании было показано, что наибольшее влияние на безрецидивную выживаемость оказала длительность приема иматиниба до рандомизации [43]. Наибольшие различия в выживаемости без прогрессирования между группами продолжения и остановки терапии были продемонстрированы для больных, которые до рандомизации принимали иматиниб в течение только 1 года, но различие было статистически недостоверным. Данное исследование показало значение длительного непрерывного приема иматиниба. На основании этих результатов была сформулирована рекомендация ESMO: после 5 лет сохранения ответа на терапию иматинибом можно проводить оценку ответа на терапию реже (раз в 6 месяцев) [28].

Интерпретация данных компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии представляет достаточно трудную задачу, особенно при опухолях размером более 10 см (Рис. 4). Опухоль таких размеров обычно неоднородна, в ней имеются зоны некроза, геморрагии. Эффективность терапии иматинибом оценивают не только по уменьшению размеров опухоли, но и по снижению плотности



Рис.4. Компьютерная томограмма GIST желудка больших размеров.

Опухоль исходит из стенки желудка, прослеживается четкая граница опухоли, в центральной части опухоли определяется зона некроза (наблюдение ГБУЗ СОКОД).

очагов и большей «гомогенности» по данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием. Эти изменения обычно появляются через 1-2 месяца после начала терапии иматинибом.

Высокая частота рецидивов при удалении первичных GIST, а также доказанная эффективность и хорошая переносимость иматиниба при лечении первично неоперабельных форм легли в основу изучения применения иматиниба в режиме адъювантной терапии.

Результаты ключевого исследования III фазы ACOSOG Z9001 (713 пациентов после первичного хирургического вмешательства по поводу GIST и размером опухоли не менее 3 см) легли в основу регистрации нового показания к применению иматиниба — адъювантной терапии у пациентов с первичными GIST после хирургического удаления опухоли. Анализ этого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показал, что применение иматиниба в послеоперационной терапии в течение года сопровождалось достоверным увеличением безрецидивной выживаемости пациентов —

98% по сравнению с группой плацебо — 83% ($p < 0,0001$) [44].

Исследование EORTC 62024 ($n=905$) по изучению адъювантной терапии иматинибом у пациентов с GIST высокого и среднего риска (по сравнению с плацебо) было направлено на определение оптимальной продолжительности адъювантной терапии иматинибом. В данном исследовании суточная доза иматиниба составила 400 мг/сутки, длительность приема в адъювантном режиме — 2 года [45].

Скандинавский протокол SSG XVIII/AIO ($n=400$) сравнивал два варианта продолжительности адъювантной терапии иматинибом больных группы высокого риска: один год либо три года, — медиана наблюдения составила 54 месяца [46]. В данном исследовании было выявлено значительное преимущество терапии иматинибом в течение 3 лет. 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе, получавшей терапию 3 года, составила 65,6% по сравнению с 47,9% в группе терапии 1 год. 5-летняя общая выживаемость в группе 3-летней терапии составила 92% по сравнению с 81,7% в группе терапии 1 год [46]. На основании данного исследования в 2012 году были внесены изменения в рекомендации ESMO: для больных с GIST группы высокого риска после проведения радикальной операции рекомендовано проведение адъювантной терапии иматинибом в течение 3 лет [28].

Использование иматиниба для «неоадъювантной» терапии может привести к уменьшению опухолевой массы, повышению резектабельности и частоты выполнения органосохранных операций, а также снижению риска рецидива [47]. Результаты клинического исследования II фазы APOLON были доложены на конгрессе ASCO 2012 года. В исследование были включены 41 пациент с с-Kit-положительным и/или PDGFR α -положительным потенциально резектабельным GIST, средний размер опухоли был 10,8 см. Больные в течение 6 месяцев получали иматиниб в стандартной дозе 400 мг в сутки (при выявлении мутации гена с-Kit в 9 экзоне — 800 мг в сутки). По окончании неоадъювантной терапии операция была выполнена 34 больным из 41, причем у 30 больных была подтверждена резекция R0, 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 85,2% [48].

По данным R. Andtbacka et al., применение неоадьювантной терапии иматинибом в группе больных с рецидивными или метастатическими GIST позволяет повысить резектабельность опухоли в случае ответа на проводимую терапию. Так, при частичной резорбции опухоли частота радикальных операций (R0) составила 91%, тогда как при прогрессировании на фоне терапии — лишь 4% ($p < 0,001$) [49]. Длительность предоперационной терапии иматинибом варьирует в пределах от 6 до 12 месяцев. Такой временной интервал был выбран на основании данных протокола EORTC 62024, где показано, что 80% ответов на терапию иматинибом получено через 6 месяцев после начала лечения, а среднее время до прогрессирования составляет 18 месяцев [45]. Более того, по данным S. Vonvalot et al., частота полных циторедукций, выполненных в сроки от 6 до 12 месяцев после начала терапии иматинибом, составляет 80%, а в сроки от 12 до 18 месяцев — лишь 20% [47]. Определение оптимального момента для выполнения операции требует мультидисциплинарного подхода и совместной работы хирурга и рентгенолога. Спустя 6 месяцев после начала «неоадьювантной» терапии иматинибом необходимо определить момент максимального ответа опухоли на терапию. Обычно считают, что опухоль достигла максимального ответа, если при проведении последовательной компьютерной томографии размер опухоли перестал уменьшаться. В то же время для проведения хирургического вмешательства не обязательно дожидаться максимального ответа опухоли на терапию иматинибом, достаточно лишь достижения резектабельного состояния.

В случае невозможности проведения операции лечение иматинибом продолжается в стандартной дозе 400 мг в сутки до прогрессирования заболевания. Появление препарата для терапии второй линии, несомненно, стало новым рубежом в терапии GIST. Сунитиниб — низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы, способный поражать сразу несколько молекул: рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), а также тирозинкиназы c-Kit и Flt³. Сунитиниб принимают 50 мг/сутки, независимо от приема пищи в течение 4 недель ежедневно с интервалом в 2 недели. В ис-

следование J. A. Morgan et al. были включены 97 больных с GIST, резистентных к иматинибу [50]. Пациенты принимали сунитиниб в стандартном режиме. Частичный ответ был зарегистрирован у 8% пациентов, стабилизация длительностью более 6 месяцев — у 37%, стабилизация от 6 недель до 6 месяцев — у 32%. Медиана времени до прогрессирования составила 7,8 месяца, общей выживаемости — 19,8 месяца. В исследовании III фазы участвовали 357 пациентов, получавших сунитиниб в обычном режиме или плацебо. При оценке эффективности препарата частичный ответ выявлен у 6,8% больных, стабилизация более 22 недель — у 17,4% (0,0 и 1,9% соответственно в группе плацебо). Время до прогрессирования составило при терапии сунитинибом — 27,3 недели против 6,4 недели при приеме плацебо ($p < 0,0001$) [51].

При прогрессировании на фоне приема иматиниба перед врачом встает выбор: увеличить дозу иматиниба или перевести больного на терапию сунитинибом. При прогрессировании на увеличенной дозе иматиниба пациент может быть переведен на терапию сунитинибом или стать кандидатом на участие в клиническом исследовании. Решение о переводе больного на вторую линию терапии должно приниматься коллегиально только при явном прогрессировании заболевания, при этом велика роль опытного рентгенолога. Правильная интерпретация данных компьютерной томографии и клиническая оценка состояния больного (статус ECOG 0-2) позволяют оптимально назначить вторую линию терапии сунитинибом. Необходимо продолжать контролировать ответ на лечение после назначения второй линии терапии.

Клинические исследования новых препаратов для проведения третьей линии терапии GIST представляют несомненный интерес. Целый ряд новых антагонистов рецепторов c-Kit и PDGFR α , мультикиназных ингибиторов изучается сегодня при диссеминированном и метастатическом GIST. В исследование второй фазы AB1010 ($n=30$) антагонист рецепторов c-Kit и PDGFR α Мазитиниб назначался по 7,5 мг/кг внутрь 2 раза в день как первая линия терапии диссеминированного GIST. Полный и частичный ответ были зарегистрированы у 57% больных, еще у 40% больных отмечена стабилизация заболевания, медиана

безрецидивной выживаемости составила 41 месяц, общая 3-летняя выживаемость — 90%. Основные побочные эффекты были схожи с таковыми при терапии иматинибом: астения (83%), отеки (70%), диарея (57%), периорбитальные отеки (47%), сыпь (40%) [52]. В исследовании II фазы больные диссеминированным GIST (n=47) после прогрессирования на терапии иматинибом и сунитинибом получали на третьей линии терапии антагонист рецепторов c-Kit и PDGFR α Дазатиниб 70 мг внутрь 2 раза в день. Частичный ответ был получен у 32% пациентов, стабилизация > 6 месяцев — у 21% больных, медиана безрецидивной выживаемости составила 2 месяца, медиана общей выживаемости — 19 месяцев [53]. В исследовании II фазы (n=34) больным с диссеминированным GIST в третьей линии терапии (после иматиниба и сунитиниба) назначался антагонист рецепторов c-Kit, PDGFR α , B-RAF — Регорафениб. Регорафениб назначался по 160 мг ежедневно в течение 3 недель, затем 1 неделя перерыв. Частичный ответ был получен у 9% больных, стабилизация более 4 месяцев — у 64% больных [54].

Несомненно, GIST сегодня воспринимается как совершенно особенная опухоль. Одновременная, «командная» работа нескольких специалистов позволяет добиться уникальной по длительности безрецидивной выживаемости, удовлетворительного качества жизни на фоне длительной терапии. Применение иматиниба и сунитиниба полностью изменило судьбу этих больных, а появление новых таргетных препаратов с новым механизмом действия обещает улучшить и эти результаты.

Литература

- Sakurai S., Fukasawa T., Chong J. et al. C-Kit gene abnormalities in gastrointestinal stromal tumors. *Jpn J Cancer Res.* — 1999; V 90: 1321-1328.
- Mazur M., Clark H. Gastric stromal tumors: R=re appraisal of histogenesis. *Am J Surg pathol.* — 1983; 7: 507-519.
- Sarlomo-Rikala M., Kovatich A., Barusevicius A. et al. CD117: A sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathology.* — 1998; 11: 728-734.
- Demetri G., Benjamin R., Blanke C. et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) — update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* — 2007; 5 (Suppl 2): S1-S29.
- Polkowski M., Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* — 2005; 15: 33-54.
- Hwang J.H., Saunders M.D., Rulyak S.J. et al. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. *Gastrointest Endoscopy.* — 2005; 62 (2).
- Miettinen M., Sobin L., 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., Makhlof H., Sobin L. 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: 477-89.
- Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F. et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor: Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal. *Am J Pathology.* — 1998; 152: 1259-1269.
- Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. Gain-function mutations of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* — 1998; 279: 577-580.
- Arber D.A., Tamayo R., Weiss L.M. Paraffin section detection of the c-Kit gene product (CD117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathology.* — 1998; 28: 498-504.
- West R.B. et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol.* — 2004; 165, 07-113.
- Singer S., Rubin B., Fletcher A. et al. Prognostic value of kit mutation type, mitotic activity, and histological subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J of Clin Oncol.* — 2002; 20 (18): 3898-3905.
- Blay J.Y. A decade of tyrosine kinase inhibitor therapy: Historical and current perspectives on targeted therapy for GIST. *Cancer Treat Rev.* — 2011; 37: 373-384.
- Fletcher C., Berman J., Corless C. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathology.* — 2002; 33 (5): 459-465.
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors — definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnoses. *Virchows Arch.* — 2001; 438: 1-12.
- Gold J., Gonen M., Gutierrez A. et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection

- of localised primary gastrointestinal stromal tumor: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* — 2009; 10 (11): 1045-52.
18. Hohenberger P., Ronellenfitsch U., Oladeji O. et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg.* — 2010; 97 (12): 1854-9.
 19. Hassan I., You Y., Shyyan R. et al. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol.* — 2008; 15: 52-9.
 20. Singer S., Rubin B., Lux M., et al.: Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* — 2002; 20 (18): 3898-905.
 21. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* — 2006; 23: 70-83.
 22. Kim T., Lee H., Kang Y. et al. Prognostic significance of c-Kit mutation in localized gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* — 2004; 10: 3076-81.
 23. Lasota J., vel Dobosz A., Wasag B. et al. Presence of homozygous KIT exon 11 mutations is strongly associated with malignant clinical behavior in gastrointestinal stromal tumors. *Lab Invest.* — 2007; 87: 1029-41.
 24. Lasota J., Corless C., Heinrich M. et al. Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: a multicenter study on 54 cases. *Mod Pathol.* — 2008; 21: 476-84.
 25. Wardelmann E., Buttner R., Merkelbach-Bruse S. et al. Mutation analysis of gastrointestinal stromal tumors: increasing significance for risk assessment and effective targeted therapy. *Virchows Arch.* — 2007; 451: 743-9.
 26. Fong Y., Coit D.G., Woodruff J.M. et al. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg.* — 1993; 217: 72-77.
 27. De Matteo R., Lewis J., Leung D. et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surgery.* — 2000; 231: 51-58.
 28. ESMO Update Clinical Practice Guidelines. *Ann of Oncol.* — 2012; 23, Supplement 7.
 29. Otani Y., Kitajima M. Laparoscopic surgery: too soon to decide. *Gastric Cancer.* — 2005; 8: 135-136.
 30. Novitsky Y.W., Kercher K.W., Sing R.F. et al. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg.* — 2006; 243: 738-745.
 31. Dougherty M., Compton C., Talbert M. et al. Sarcomas of the gastrointestinal tract. Separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count. *Ann Surg.* — 2003, 214: 569-574.
 32. Crosby J., Catton C., Davis A. et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from prospective database. *Ann Surg Oncol.* — 2001; 8: 50-59.
 33. Plaat B., Hollema H., Molenaar W. et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression a multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol.* — 2000; 18: 3211-3220.
 34. Mudan S., Conlon K., Woodruff J. et al. Salvage surgery in recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection. *Cancer.* — 1999; 88: 66-74.
 35. Zalupski M., Metch B., Balcerzak S. et al. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus vs infusion in patients with soft tissue sarcomas. SWOG study. *Jour Nath Cancer Inst.* — 1991; 83: 926-932.
 36. Edmonson J., Maarks R., Buckner J. et al. Contrast of response to D-MAP plus sargramostin between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Proc Am Assoc Cancer Res.* — 1999; 18: abst 541.
 37. Antman K., Crowley J., Balcerzak S. et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol.* — 1993; 11: 1276-1285.
 38. Van Oosterom A. T., Judson I. R., Verweij J. et al. 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, Suppl 5: 83-87.
 39. Van den Abbelle A. D. 18-FDG-PET provides early evidence of biological response to STI-571 in patients with malignant gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Proc Am Soc Clin Oncol.* — 2001; 20: 362.
 40. Verweij J., Casali P., Zalberg J., Cesne A. et al. Early efficacy comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors: interim results of a randomized phase III trial from the EORTC-STBSG, ISG and AGITG. *Proc Am Soc Clin Oncol.* — 2003; 22: 3272a.
 41. Benjamin R., Rankin C., Fletcher C. et al. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: intergroup S0033 early results. *Proc Am Soc Clin Oncol.* — 2003; 22: 3271a.
 42. Patrikdou A., Chabaud S., Ray-Coquard I. et al. Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial. *Ann Oncol.* — Nov 2012.

43. Le Cesne A., Ray-Coquard I., Bui B. et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: An open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* — 2010; 11: 942-9.
44. De Matteo R., Ballman K., Antonescu C. et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet.* — 2009; 373 (9669): 1097-1104.
45. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC 62024 study protocol. Phase III randomized study of adjuvant imatinib mesylate versus observation only in patients with completely resected localized gastrointestinal stromal tumor at intermediate- or high-risk of relapse. Available at: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/EORTC-62024>.
46. Joensuu H., Eriksson M., Hatrman J. et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *J Clin Oncol.* — 2011; 29: (suppl; abstr. LBA1).
47. Bonvalot S., Eldweny H., P  choux C. L., Vanel D. et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol.* — 2006; 13 (12): 1596-603.
48. Hohenberger P., Langer C., Wendtner C. et al. Neoadjuvant treatment of locally advanced GIST: Results of APOLLON, a prospective, open label phase II study in KIT- or PDGFRA-positive tumors. *J Clin Oncol.* — 2012; 30: (suppl; abstr 10031).
49. Andtbacka R. H., Ng C. S., Scaife C. L. et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol.* — 2007; 14: 14-24.
50. Morgan J. et al. Patients with Imatinib-mesylate-resistant GIST exhibit durable responses to Sunitinib alate (SU11248). 17th ICACT. — 2008, poster session.
51. Miller K. D., Burstein H. J., Elias A. D. et al. Safety and efficacy of sunitinib malate (SU11248) as second-line therapy in metastatic breast cancer (MBC) patients: preliminary results from a Phase II study. *Eur J Cancer.* — 2005; 3 (Suppl): 113, abstr 406.
52. Le Cesne A., Blay J., Bui N. et al. Masatinib mesylate in imatinib-naive locally advanced or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results of the French Sarcoma Group phase II trial. *J Clin Oncol.* — 2009; 27:15 (suppl; abstr 10507).
53. Trent J., Wathen M., von Mehren M. et al. A phase II study of dasatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol.* — 2011; 29: (suppl; Abstr 10006).
54. Demetri G., Reichardt P., Kang Y. et al. Randomized phase III trial of regorafenib in patients (pts) with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST) progressing despite prior treatment with at least imatinib (IM) and sunitinib (SU): GRID trial. *J Clin Oncol.* — 2012; 30: (suppl; abstr LBA10008).