

УДК 616.33-006-091

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.7.1.2024.99>Сорокін Б.В.¹, Литвиненко О.О.², Дядик О.О.¹, Самусєва А.А.¹¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», м. Київ, Україна

Гастроінтестинальні стромальні пухлини: сучасні особливості діагностики та лікування

Резюме. Гастроінтестинальні стромальні пухлини (GIST) — рідкісні злоякісні новоутворення шлунково-кишкового тракту, однак є найпоширенішим варіантом серед сарком. Більшість таких пухлин діагностується у шлунку (80%), до 20% припадає на тонку кишку. Лікування пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами зазнало значних змін з появою інгібіторів тирозинкінази, які пригнічують тирозинкіназу c-KIT та рецептор тромбоцитарного фактора росту альфа. Цей огляд охоплює аспекти ведення пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами, а саме користь неоад'ювантної та ад'ювантної системної терапії для пацієнтів з такими пухлинами, а також особливості виконання хірургічних втручань у пацієнтів з метастатичними ураженнями та без них. Поліпшилась терапія хворих з поширеними та метастатичними GIST завдяки застосуванню нових тирозинкіназних інгібіторів і хворих з визначеними драйверними мутаціями при «дикому» типі GIST. Чітко визначене поняття іма-тиніб-нечутливих GIST. Завдяки комплексному підходу до лікування можливе поліпшення прогнозу захворювання та досягнення тривалої ремісії у пацієнтів з метастатичним перебігом.

Ключові слова: гастроінтестинальні стромальні пухлини; хіміотерапія; хірургічне лікування; метастатичний перебіг

Гастроінтестинальні стромальні пухлини (в англійській літературі — gastrointestinal stromal tumors — GIST) до недавнього часу не відокремлювались із загальної групи сарком, однак у зв'язку з розвитком молекулярної біології і генетики, а також знань про механізми розвитку пухлинного прогресування (зокрема, системи сигнальних шляхів стимуляції проліферації та інгібіції апоптозу) були виділені в самостійну нозологічну форму, яка має характерні біологічні особливості, які і визначають особливості діагностики і лікування.

Джерелом цих пухлин в організмі людини є мезенхіма, з якої походить сполучна тканина. Зокрема, клітини, які створюють ритм (пейсмейкери) перистальтики кишечника — клітини Кахалю. Вони були відкриті відомим іспанським нейрофізіологом Сантьяго Рамоні-Кахалем (Santiago Ramón y Cajal, 1852–1934), який описав їх в 1893 році, а в 1906 році став лауреатом Нобелівської премії [1, 2].

GIST локалізуються у всіх відділах шлунково-кишкового тракту, а також у великому чепці і брижі, рідше заочеревинному просторі. Ці пухлини становлять 0,2% від всіх новоутворень шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та 80% від усіх сарком ШКТ і заочеревинного простору. За деякими оцінками, діагностуються від 10 до 20 випадків GIST на 1 млн населення щорічно, що в масштабах США становить 5000–6000 випадків на рік. Середній вік хворих з цією патологією — 60–65 років [3–5]. Кількість випадків GIST у Європі оцінюється в межах від 6,6 до 14,5 випадку на 1 млн населення. Найчастіше вони реєструються у віці 50–65 років, однак часто у чоловіків і жінок [6].

Клінічна картина GIST характеризується низкою симптомів, з яких найбільш частими є абдомінальний біль (50–70%) та шлунково-кишкові кровотечі (50%). Серед інших симптомів відмічаються нудота, блювання, втрата маси тіла, пухлина, що пальпується, анемія. Однак приблизно третина випадків GIST є безсимптомними [7–9].

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Сорокін Богдан Вікторович, доктор медичних наук, професор, кафедра онкології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожичська, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: viktorovichbogdan50@gmail.com; тел.: +380 (67) 982-49-47

For correspondence: Bogdan Sorokin, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Oncology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: viktorovichbogdan50@gmail.com; phone: +380 (67) 982-49-47

Full list of authors information is available at the end of the article.

GIST можуть виникати і локалізуватися в будь-якій частині ШКТ, а також у брижі, чепці або заочеревинному просторі. Близько 60 % GIST локалізуються в шлунку, 25–30 % — в тонкому кишечнику, рідше зустрічаються в яєчниках [12].

Патогенез GIST напряму пов'язаний з мутаціями, які відбуваються і рееструються в гені KIT (60–80 %) та гені PDGFR (ген рецептора фактора росту тромбоцитів альфа) (5–8 %). «Дикий» тип GIST (WT-GIST), коли фенотипово пухлина розглядається як GIST, має епітеліоїдно- чи веретенноподібні клітини, але базових мутацій в генах KIT чи PDGFR не знаходять. «Дикий» тип GIST рееструється в 8–15 % випадків, частіше у молодих людей. У патогенезі «дикого» типу GIST і мутаційному статусі цих хворих останніми роками відмічено суттєвий прогрес у зв'язку з відкриттям нових драйверних мутацій.

Ці зміни генів призводять до постійної активності тирозинкіназ KIT- і PDGFR-рецепторів, які включають і підтримують в постійній активності сигнальний каскад імпульсів від периферії до ядра клітин, забезпечуючи тим самим їхню постійну проліферативну активність [10–12].

Для діагностики GIST використовується комплекс ендоскопічних обстежень, який містить: езофагогастроуденоскопію, капсульну ендоскопію, двобалонну ентероскопію, колоноскопію. Ендоскопічні дослідження обов'язково поєднуються з ендосонографією у зв'язку з екстра- чи інтралюмінальним ростом пухлини в стінці шлунка і кишечника. Матеріал для морфологічного дослідження беруть за допомогою тонкоіголкової біопсії з глибоких ділянок пухлини. Для оцінки поширеності процесу в інших органах використовують радіологічні методи діагностики: КТ, МРТ, ПЕТ-КТ [13, 14].

Для діагностики GIST найбільш важливим є морфологічне дослідження — імуногістохімічне тестування на наявність мутованого KIT-рецептора (в організмі в нормі лігандом до нього є фактор росту стовбурових клітин (SCF)), тестування проводять за допомогою CD-117 моноклональних антитіл. Однак відсутність позитивної реакції з CD-117 антитілами ще не свідчить, що пухлина не є GIST. При цьому у 5–8 % випадків підтверджується мутація в іншому гені PDGFR α , для якого природним лігандом є білок-стимулятор росту тромбоцитів α при KIT-негативних мутаціях.

Важливим елементом діагностики GIST, особливо з негативним результатом імуногістохімічного дослідження на CD-117, є імуногістохімічне дослідження з антитілами DOG-1, які гіперекспресовані у випадках мутацій генів KIT та PDGFR α .

Важливим фактором, який необхідно обов'язково враховувати в подальшому при призначенні лікування хворим з GIST-позитивними пухлинами, є сам локус (точка) мутації, який може бути в тому чи іншому екзоні гена. Потрібно відмітити, що він має предиктивне значення щодо терапії іматинібом.

Найбільш частою мутацією гена KIT є мутація в 11-му екзоні (67 %), потім 9-му екзоні (10 %), в 13-му та 17-му екзонах по 1 %, і в 8-му екзоні менше ніж 1 % ви-

падків. В PDGFR α генні мутації в основному бувають у 18-му екзоні (D842V сайт) — 5 %, у 12-му екзоні — 1 %, у 14 екзоні — менше ніж 1 % [15–17].

Лікування GIST можна історично розділити на два періоди: до появи іматинібу та після. До цього основним методом лікування резектабельних GIST був хірургічний. Променева терапія і хіміотерапія (цитостатична) були малоефективними в лікуванні нерезектабельних і метастатичних форм GIST. Так, променева терапія ушкоджує сусідні органи, а пухлини при цьому радіорезистентні. Хіміотерапія відомими цитостатиками має ефект лише у 5 % хворих, при цьому не поліпшуючи показники виживаності [15, 18–20].

Які ж принципи і особливості хірургічного лікування необхідно виконувати і брати до уваги? Так, за рекомендацією European Society for Medical Oncology (ESMO), стандартом хірургічного лікування локалізованих GIST є повне їхнє видалення (R0) без лімфодисекції клінічно негативних на метастатичне ураження лімфовузлів. При клінічно позитивних на метастази лімфовузлах — R0-резекція. За наявності R1-резекції (наявності пухлинних клітин у краях зрізів) ререзекція може бути методом вибору. Якщо резекція в обсязі R0 важко виконується або існує високий ризик порушення цілості псевдокапсули пухлини, рекомендована неoad'ювантна терапія іматинібом для зменшення розмірів пухлини, рекомендований термін курсу — 6 місяців. Під час операції хірургам необхідно ретельно стежити за тим, щоб розриву пухлини в псевдокапсулі не відбулося, а якщо це трапилося, забезпечити якісний лаваж черевної порожнини [21–23]. Ад'ювантна терапія іматинібом показана у хворих з високим ризиком розвитку рецидиву. Згідно з даними, отриманими в результаті проведеного рандомізованого дослідження SSGXVIII/AIO (Joensuu et al., 2011), у якому порівнювались результати лікування 400 хворих (2 групи по 200 хворих), тривалість ад'ювантної терапії у хворих з високим ризиком виникнення рецидиву повинна бути не менше ніж 36 місяців, що знайшло відображення в рекомендаціях ESMO [24].

Таким чином, метою хірургічного лікування пухлини з інтактною псевдокапсулою є запобігання або зменшення ризику дисемінації клітин пухлини і виникнення перитонеального метастазування. Розрив пухлини під час операції вважається дуже несприятливим фактором, і лаваж черевної порожнини є методом вибору при розриві пухлини.

Лапароскопічний доступ може бути використаний, однак при цьому повинен враховуватися ризик пошкодження пухлини і її дисемінації [25–27].

Як уже зазначалось вище, близько 50 % хворих мають рецидиви після операцій R0. При цьому рецидиви можуть виникати як в 1-й рік, так і через 2, 5 і навіть 10 років після операції. Медіана виникнення рецидивів у пацієнтів з GIST становить 2 роки [28]. В основі визначення ризику виникнення рецидиву GIST лежать такі характеристики пухлини: мітотичний індекс, розмір пухлини, локалізація пухлини. Існують спеціальні шкали і лінійки для визначення ризику, можливо лише відмітити, що високий ризик буде при кількості мітозів

більше ніж 5 в 50 полях зору, розмірах пухлини більше за 5 см і локалізації в товстій, а особливо в прямій кишці.

Хворим з високим ризиком розвитку рецидиву провели рандомізоване дослідження ACOSOG Z9000, у якому вивчали ефективність (загальну і безрецидивну виживаність і частоту рецидивів) ад'ювантного використання іматинібу 400 мг на добу протягом 36 місяців. У дослідження включалися хворі з GIST з високим ризиком розвитку рецидиву, розміром пухлини ≥ 10 см; хірургічне лікування було за 70 діб перед початком ад'ювантного лікування, KIT-позитивні GIST; хворі, що не отримували іматиніб та іншу анти-GIST-терапію.

При прийнятному профілі токсичності (83 % хворих перенесли терапію в повному обсязі і лише 18 % хворих мали III ступінь небажаних проявів) дослідження показало добру виживаність у хворих з GIST з високим ризиком розвитку рецидиву: загальна виживаність 1, 2, 3 роки — 99, 97, 97 % відповідно; безрецидивна виживаність — 94, 73, 61 % відповідно [28].

Іматиніб як ад'ювантна терапія для GIST при 36-місячному прийомі показав подовження безрецидивної виживаності та поліпшення загальної виживаності порівняно з історичними даними. Алгоритм лікування локалізованих форм GIST при іматиніб-чутливих мутаціях виглядає наступним чином (рис. 1).

Для хворих з іматиніб-нечутливими мутаціями 18-го екзону PDGFRa-842, «диким» типом GIST та му-

тацією 9-го екзону KIT ад'ювантна терапія іматинібом не показана [27].

Хворі з GIST мають різний прогноз ад'ювантної терапії, як врешті й терапії метастатичних і нерезектабельних випадків GIST, залежно від мутаційного статусу пацієнта:

- мутації в 11-му екзоні KIT пов'язані з високим ступенем відповіді на іматиніб;
- мутації в 9-му екзоні KIT або в PDGFR-A — слабо чутливі до іматинібу;
- мутація PDGFR-A у 18-му екзоні D842V кодону (8 % GIST) — нечутлива до іматинібу;
- «дикий» тип GIST резистентний до іматинібу (сюди входять хворі з BRAF-, NTRAK-, SDH-мутаціями).

Хворі з нерезектабельними чи метастатичними GIST раніше не мали перспективи на довгу виживаність. З появою іматинібу стало можливим як підвищення резектабельності, так і суттєве подовження життя цих хворих.

У дослідженні BFR14 trial було показано, що хірургічне лікування метастатичних GIST не мало переваг перед консервативною терапією іматинібом (96 хворих рандомізовані на 2 групи, в одній виконувалася повна метастазектомія, в іншій — лікування іматинібом 3 роки). Результати не показали вірогідної різниці в трирічній виживаності до прогресування і загальній виживаності (55 проти 52 % ($p = 0,5$) і 83 проти 70 % ($p = 0,2$) відповідно) [28].

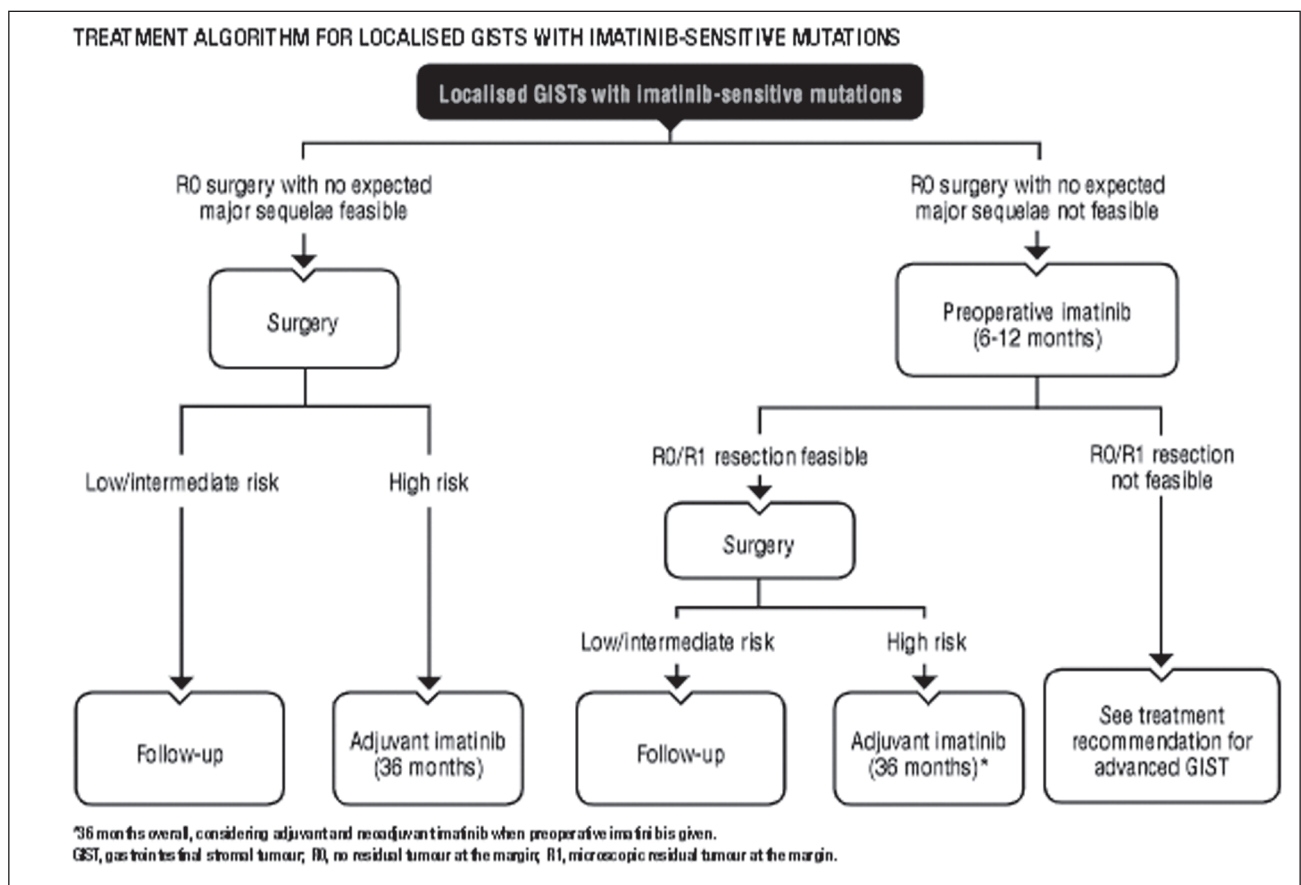


Рисунок 1. Алгоритм лікування локалізованих форм GIST при іматиніб-чутливих мутаціях [36]

Препаратом другої лінії для хворих з поширеними метастатичними GIST є сунітиніб, мультикіназний інгібітор, який контролює ангиогенез і пригнічує проліферацію з показником виживаності до прогресування 6–9 місяців. В останні роки до схеми лікування хворих з поширеними метастатичними GIST було включено препарат третьої лінії лікування — регорафеніб, який довів свою ефективність з медіаною виживаності до прогресування 4–5 місяців. І нарешті, з'явилась четверта лінія лікування новим мультикіназним інгібітором рипретинібом (дослідження INVICTUS) з медіаною виживаності до прогресування 6 місяців, з прийнятним профілем токсичності, який не перевищує такий при застосуванні іматинібу [30].

Нижче наводимо лікувальний алгоритм для хворих з локально-поширеними та метастатичними формами GIST, згідно з яким усі хворі поділяються на іматиніб-чутливих та іматиніб-нечутливих з різними видами мутацій та прямою залежністю вибору ліків від виду мутацій (рис. 2).

Як бачимо на схемі-алгоритмі, хворі з іматиніб-чутливими мутаціями, за винятком мутації KIT в 9-му екзоні, отримують лікування іматинібом у стандартній дозі 400 мг до регресування, після якого може бути виконана хірургічна резекція пухлини або метастазів або застосовані абляційні методи лікування (хемоемболізація, радіоемболізація, кріодеструкція, радіочастотна абляція); або до прогресування, після якого іматиніб

застосовується в подвійній дозі 800 мг, а після подальшого прогресування сунітиніб в другій лінії терапії, надалі застосовується регорафеніб у третій лінії лікування. З'явилась 4-та лінія терапії, де використовується ще один мультикіназний інгібітор рипретиніб. Усі препарати призначаються до прогресування відповідно з медіаною виживаності 6,3; 4,8 та 6,3 місяця.

Іматиніб-нечутливі випадки GIST лікуються залежно від наявності різних видів мутацій. Зокрема, при мутації PDGFR-L у 18-му екзоні, 842-му кодоні. Для лікування хворих з такою мутацією синтезовано препарат авапритиніб, який діє виключно при цій мутації та має добрі результати регресування — 88 % і подовжує медіану виживаності на 34 місяці [39, 40]. Після його використання в другій, третій та четвертій лініях лікування також використовують сунітиніб, регорафеніб та рипретиніб. У хворих з «диким» типом GIST необхідно перевіряти наявність мутацій BRAF, NTRK, SDH-дефіцит. Наявність BRAF-мутацій робить можливим використання BRAF-інгібіторів (енкорафеніб тощо). Наявність NTRK-мутацій (мутацій нутритивних тирозинкіназ) робить можливим застосовувати їх інгібітори (ларотрактиніб, ентрактиніб). За наявності мутацій генів, які забезпечують функціонування сукцинатдегідрогенази, відповідна таргетна терапія не запропонована, і ці хворі є учасниками клінічних досліджень [38].

Таким чином, останні здобутки молекулярної біології і генетики роблять можливим точно застосову-

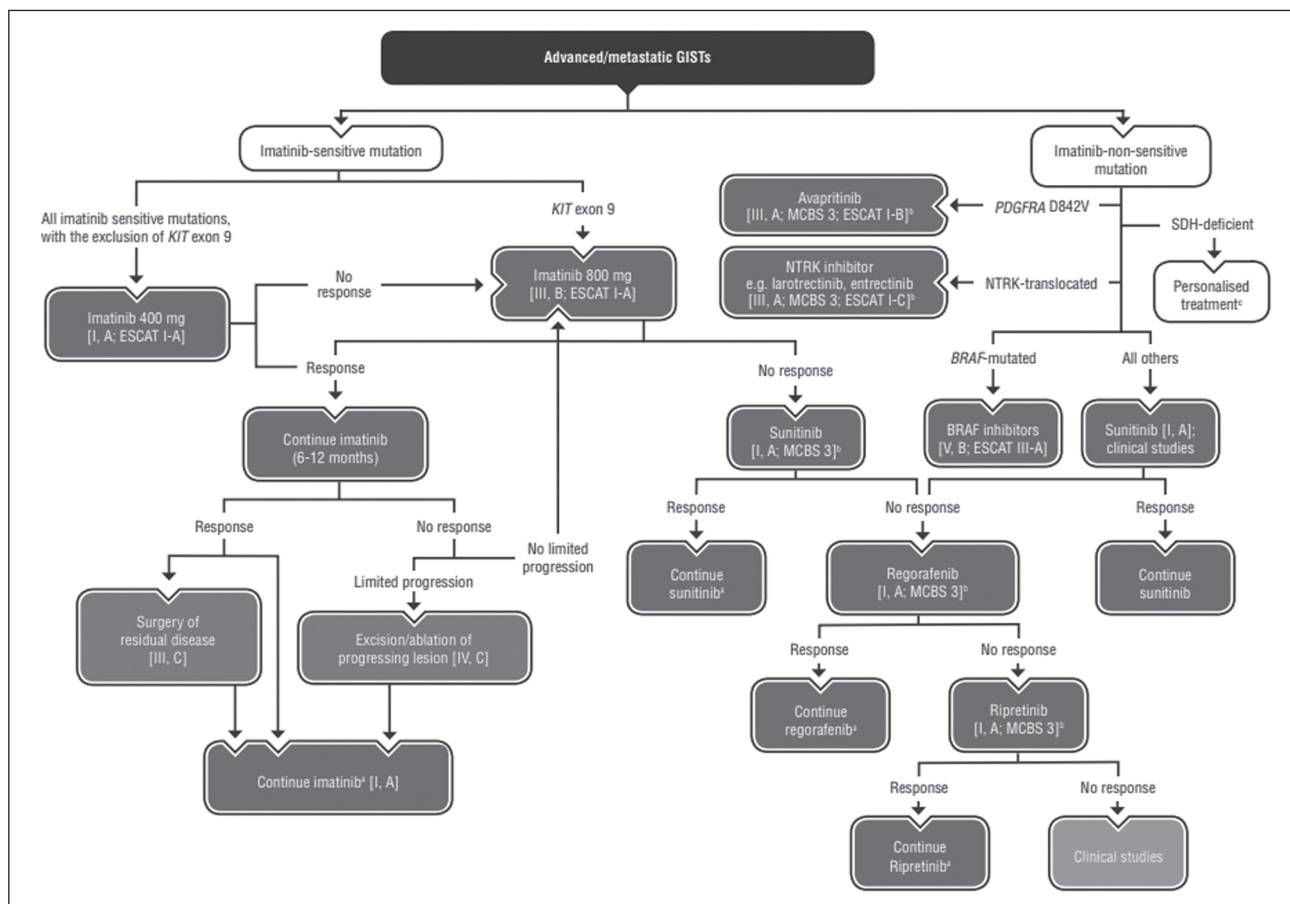


Рисунок 2. Алгоритм лікування поширених метастатичних GIST [36]

вати нові таргетні препарати у хворих з драйверними мутаціями GIST. Стало зрозумілим, що існують імаїніб-чутливі та імаїніб-нечутливі клінічні випадки, що позбавляє велику частку хворих від непотрібної терапії імаїнібом як в ад'ювантному, так і в неoad'ювантному режимах, а також при лікуванні поширених і метастатичних випадків GIST. У зв'язку з цим стає все більш актуальним питання розширеного і уточненого молекулярно-генетичного тестування на широкий спектр мутацій, крім уже відомих KIT, PDGFR, як-от KIT у 9-му екзоні, PDGFR у 18-му екзоні, 842-му кодоні, BRAF, NTRK, SDH-дефіцит. Для хворих з поширеними та метастатичним GIST практикують 4 лінії терапії тирозинкіназними інгібіторами.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

- Martínez A, Marín VG, Junquera SR, Martínez-Murillo R, Freire M. The contributions of Santiago Ramón y Cajal to cancer research — 100 years on. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(11):904-909. doi: 10.1038/nrc1741.
- Holzer P. Neural injury, repair, and adaptation in the GI tract. II. The elusive action of capsaicin on the vagus nerve. *Am J Physiol*. 1998;275(1):G8-G13. doi: 10.1152/ajpgi.1998.275.1.G8.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):70-83. doi: 10.1053/j.semdp.2006.09.001.
- Woodall CE 3rd, Brock GN, Fan J, et al. An evaluation of 2537 gastrointestinal stromal tumors for a proposed clinical staging system. *Arch Surg*. 2009;144(7):670-678. doi: 10.1001/archsurg.2009.108.
- Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer*. 2007;7:230. Published 2007 Dec 20. doi: 10.1186/1471-2407-7-230.
- Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era — a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005;103(4):821-829. doi: 10.1002/encr.20862.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol*. 1999;30(10):1213-1220. doi: 10.1016/s0046-8177(99)90040-0.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours. *Ann Chir Gynaecol*. 1998;87(4):278-281.
- Fry LC, Bellutti M, Neumann H, Malfertheiner P, Mönke-müller K. Incidence of bleeding lesions within reach of conventional upper and lower endoscopes in patients undergoing double-balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(3):342-349. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03888.x.
- Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:557-586. doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151538.
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3813-3825. doi: 10.1200/JCO.2004.05.140.
- Muñoz M, Ramírez PT, Echeverri C, Alvarez LG, Palomino MA, Pareja LR. Gastrointestinal stromal tumors as an incidental finding in patients with a presumptive diagnosis of ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2012;23(1):48-52. doi: 10.3802/jgo.2012.23.1.48.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33(5):459-465. doi: 10.1053/hupa.2002.123545.
- Jovanovic I, Krivokapic Z, Menkovic N, Krstic M, Mönke-müller K. Ineffectiveness of capsule endoscopy and total double-balloon enteroscopy to elicit the cause of obscure overt gastrointestinal bleeding: think GIST! *Endoscopy*. 2011;43 Suppl 2 UCTN:E91-E92. doi: 10.1055/s-0030-1256004.
- Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol*. 2002;33(5):466-477. doi: 10.1053/hupa.2002.124122.
- Kim IH, Kim IH, Kwak SG, Kim SW, Chae HD. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the stomach: a multicenter, retrospective study of curatively resected gastric GISTs. *Ann Surg Treat Res*. 2014;87(6):298-303. doi: 10.4174/ast.2014.87.6.298.
- Rossi CR, Mocellin S, Mencarelli R, et al. Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach. *Int J Cancer*. 2003;107(2):171-176. doi: 10.1002/ijc.11374.
- Hsu CC, Wu CE, Chen JS, et al. Imatinib escalation or sunitinib treatment after first-line imatinib in metastatic gastrointestinal stromal tumor patients. *Anticancer Res*. 2014;34(9):5029-5036.
- Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) — update of the NCCN clinical practice guidelines [published correction appears in *J Natl Compr Canc Netw*. 2007 Aug;5(7):xxx]. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5 Suppl 2:S1-S30.
- Marqueen KE, Moshier E, Buckstein M, Ang C. Neoadjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: A propensity score-weighted analysis. *Int J Cancer*. 2021;149(1):177-185. doi: 10.1002/ijc.33536.
- Wang SY, Wu CE, Lai CC, et al. Prospective Evaluation of Neoadjuvant Imatinib Use in Locally Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: Emphasis on the Optimal Duration of Neoadjuvant Imatinib Use, Safety, and Oncological Outcome. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):424. Published 2019 Mar 25. doi: 10.3390/cancers11030424.
- Joensuu H 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). *JCO* 29, LBA1-LBA1(2011). DOI: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.lba1.
- 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.
- Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(1):20-33. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005.
- Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) — update of the NCCN clinical practice guidelines [published correction appears in *J Natl Compr Canc Netw*. 2007 Aug;5(7):xxx]. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5 Suppl 2:S1-S30.
- von Mehren M, Kane JM, Agulnik M, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(7):815-833. doi: 10.6004/jnccn.2022.0035.
- Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, et al. Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients With Gastroin-

testinal 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.

28. Blesius A, Cassier PA, Bertucci F, et al. Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial. *BMC Cancer.* 2011;11:72. Published 2011 Feb 15. doi: 10.1186/1471-2407-11-72.

29. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231(1):51-58. doi: 10.1097/0000658-200001000-00008.

30. Lim SY, Ferro-López L, Barquin E, Lindsay D, Thway K, Smith MJ, Benson C, Jones RL, Napolitano A. Efficacy and Safety of Ripretinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors within an Expanded Access Program: A Cohort Study. *Cancers.* 2024;16(5):985. <https://doi.org/10.3390/cancers16050985>.

31. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(1):20-33. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005.

32. Ahlman H, Nilsson O, Nilsson B. Resistens mot tyrosinkinashämmare vid behandling av GIST. Nya behandlingsmöjligheter skymtar [Resistance against tyrosine kinase inhibitors in the treatment of GIST. New therapeutic possibilities appear]. *Lakartidningen.* 2009;106(50-51):3424-3429.

33. 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: 10.5858/2006-130-1466-GSTROM.

34. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) inter-

group phase 2 trial. *Ann Surg.* 2013;258(3):422-429. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a15eb7.

35. Yong L, Li L, Wu J, Liang P, Gao J. Evaluating nomogram models for predicting survival outcomes in gastric gastrointestinal stromal tumors with SEER database analysis. *Sci Rep.* 2024;14(1):11494. Published 2024 May 20. doi: 10.1038/s41598-024-62353-z.

36. Nishida T, Blay JY, Hirota S, Kitagawa Y, Kang YK. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer.* 2016;19(1):3-14. doi: 10.1007/s10120-015-0526-8.

37. Iorio N, Sawaya RA, Friedenberg FK. Review article: the biology, diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumours. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(12):1376-1386. doi: 10.1111/apt.12761.

38. Atiq MA, Davis JL, Hornick JL, et al. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract with NTRK rearrangements: a clinicopathological, immunophenotypic, and molecular study of eight cases, emphasizing their distinction from gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Mod Pathol.* 2021;34(1):95-103. doi: 10.1038/s41379-020-0623-z.

39. Jones RL, Serrano C, von Mehren M, et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer.* 2021;145:132-142. doi: 10.1016/j.ejca.2020.12.008.

40. Kang YK, George S, Jones RL, et al. Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(28):3128-3139. doi: 10.1200/JCO.21.00217.

Отримано/Received 07.03.2024

Рецензовано/Revised 18.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.03.2024 ■

Information about authors

Bogdan Sorokin, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Oncology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: viktorovichbogdan50@gmail.com; phone: +380 (67) 982-49-47; <http://orcid.org/0000-0003-3083-4922>

Oleksandr Litvinenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Radiation-Induced Oncological Diseases, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: nncrm_doc@i.ua; <https://orcid.org/0009-0008-5050-3470>

Olena Dyadyk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Morphology, Clinical Pathology and Forensic Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: alena0566@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

Anastasiia Samusieva, PhD in Medicine, Assistant, Department of Oncology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: a_samusieva@yahoo.com; phone: +380 (98) 835-38-07; <http://orcid.org/0000-0003-2222-1683>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

B.V. Sorokin¹, O.O. Litvinenko², O.O. Dyadyk¹, A.A. Samusieva¹

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²State Institution "National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Gastrointestinal stromal tumors: modern features of diagnosis and treatment

Abstract. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are rare malignant neoplasms of the gastrointestinal tract, but they are the most common type of sarcoma. Most of these tumors are diagnosed in the stomach (80 %), with up to 20 % occurring in the small intestine. The treatment of patients with gastrointestinal stromal tumors has undergone significant changes with the emergence of tyrosine kinase inhibitors, which, in turn, inhibit the c-KIT tyrosine kinases and platelet-derived growth factor receptor alpha. This review covers aspects of managing patients with gastrointestinal stromal tumors, namely the benefits of neoadjuvant and adjuvant systemic therapy for patients with such tumors, as well

as the peculiarities of performing surgical interventions in patients with and without metastatic involvement. The therapy of patients with advanced and metastatic GISTs has improved due to the use of new tyrosine kinase inhibitors, as well as the treatment of individuals with driver mutations in wild-type GISTs. The concept of imatinib-insensitive GISTs is clearly defined. Due to an integrated approach to treatment, it is possible to improve the prognosis of the disease and achieve long-term remission in patients with metastases.

Keywords: gastrointestinal stromal tumors; chemotherapy; surgical treatment; metastasis