

DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-12-17

## Мультидисциплинарный подход в лечении рецидивных гастроинтестинальных стромальных опухолей: обзор литературы и клиническое наблюдение

Р. В. Орлова<sup>1,2</sup>, В. А. Кащенко<sup>1,3</sup>, М. Д. Ханевич<sup>2</sup>, А. В. Хазов<sup>2</sup>, М. И. Глузман<sup>1</sup>, А. Е. Зиньковская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Медицинский факультет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России» Санкт-Петербург, Россия

**Резюме:** В настоящее время стандартом лечения как местных рецидивов, так и отдаленных метастазов гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) является таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназ. В качестве первой линии терапии больным назначается иматиниб. Однако в связи с высоким мутационным потенциалом опухолевых клеток у подавляющего числа пациентов в течение времени развивается лекарственная резистентность, что приводит к необходимости назначать терапию второй (сунитиниб) и третьей (регорафениб) линий. Наряду с этим в последнее время актуализируется роль хирургического метода в лечении распространенных форм ГИСО. В данной статье приведен пример длительного наблюдения и лечения пациента с рецидивной ГИСО тонкой кишки. Продемонстрирована эффективность комплексного подхода в лечении этой сложной категории больных.

**Ключевые слова:** рецидивная гастроинтестинальная стромальная опухоль, таргетная терапия, иматиниб, сунитиниб, регорафениб, циторедуктивная хирургия

### Введение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются самыми распространенными среди мезенхимальных образований желудочно-кишечного тракта [1, 2]. На ранних стадиях ГИСО могут быть успешно излечены путем проведения радикальной операции, однако более чем в 40% случаев болезнь рецидивирует [3]. В связи с неэффективностью цитостатической терапии до внедрения в клиническую практику таргетных препаратов прогноз нерезектабельных и метастатических ГИСО был крайне неблагоприятный [1, 4]. Большинство ГИСО возникают вследствие драйверной мутации в протонкогенах, кодирующих тирозин-киназные рецепторы (KIT, PDGFRa), что приводит к неконтролируемому росту и размножению опухолевых клеток [2, 5, 6]. Благодаря раскрытию этого молекулярно-генетического патогенеза на смену стандартной химиотерапии пришли ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) [7]. Иматиниб значительно улучшил результаты лечения ГИСО и до сих пор остается первой линией терапии распространенных опухолей [4, 8–10]. Тем не менее около 10–15% опухолей обладают первичной резистентностью к иматинибу. Еще 80% опухолей приобретают вторичную устойчивость в течение 2–3 лет [2, 4, 6].

Вторичная резистентность связана с появлением селективных клонов клеток, в геноме которых произошли вторичные мутации в генах KIT и PDGFRa [4, 6]. В большинстве случаев за развитие вторичной устойчивости к ИТК ответственны развившиеся мутации в гене KIT [11–14]. Кластер этих мутаций приходится на экзоны 13 и 14, кодирующие

домен, связывающий аденозинтрифосфат, или экзоны 17 и 18, кодирующие домен, обладающий тирозинкиназной активностью (так называемая «активационная петля») [11, 13]. Именно при этих мутациях формируется нечувствительность к иматинибу [15].

Второй линией терапии является сунитиниб, который, кроме KIT, дополнительно ингибирует PDGFRa и киназный рецептор эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGFR) [8, 16]. Сунитиниб показал свою эффективность в виде увеличения медианы времени до прогрессирования (ВДП) и общей выживаемости [16]. Однако и к сунитинибу в среднем через 6–12 месяцев развивается резистентность ГИСО [15]. До регорафениба вариантов терапии в качестве 3-й линии было крайне мало, и они демонстрировали скромную эффективность. Предпринимались попытки возврата к иматинибу после развития резистентности к сунитинибу. Такая тактика сопровождалась двукратным увеличением ВДП по сравнению с плацебо (1,8 месяцев против 0,9 месяцев) [17]. Общая выживаемость при этом статистически не отличалась.

Регорафениб – структурно отличающаяся, пероральная форма мультикиназного ингибитора с активностью против множества мишеней, включая KIT, PDGFR, VEGFR 1, R2, R3, TIE2, RET, фактор роста фибробластов 1, RAF и p38 митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK) [18, 19]. Изначально регорафениб применялся в качестве лечения метастатического колоректального рака [20]. На основании 3-й фазы рандомизированного клинического исследования GRID он был включен в качестве препарата выбора при лечении мультирезистентных ГИСО [21]. ВДП

при этом увеличивалось с 0,9 до 4,8 месяцев при сравнении с группой плацебо. Общая выживаемость равнялась 17,4 месяцам в обеих группах, и связано это с тем, что после прогрессирования в группе плацебо пациенты начинали прием регорафениба. Частота контроля опухолевого процесса (сумма полных, частичных ответов и стабилизации процесса в течение 12 недель и более) была существенно выше в группе пациентов, принимающих регорафениб (52,6% против 9,1%). Таким образом, регорафениб, по сравнению с группой плацебо, уменьшает риск прогрессирования или смерти на 73%. Регорафениб демонстрировал приемлемый уровень развития побочных реакций.

В последнее время возникает повышенный интерес к хирургическому методу в лечении метастатических и рецидивных форм, так как с помощью операции возможно удаление резистентных очагов с последующим продолжением таргетной терапии. Преимущества включения хирургического этапа на фоне максимального ответа опухоли на лечение, включая частичный ответ и стабилизацию, показаны в нескольких ретроспективных исследованиях [22, 23]. Кроме того, проспективное рандомизированное исследование в Китае показало, что 2-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов, получивших таргетное лечение + операцию, составила 88,4%, тогда как у тех, кто получал только терапию ИТК, — 57,7% [24]. Тем не менее такой подход не включен в качестве стандарта. Опубликовано относительно небольшое количество исследований, посвященных определению роли хирургического метода в лечении распространенных форм гастроинтестинальных стромальных опухолей, что обуславливает актуальность дополнительного изучения этой проблемы.

В настоящей статье мы приводим собственное длительное клиническое наблюдение пациента с рецидивной ГИСО, которому, наряду с применением всех трех линий таргетной терапии, были выполнены циторедуктивные операции вследствие развития резистентности опухоли.

### Описание наблюдения

В начале августа 2010 г. пациент Д. 1966 г.р. экстренно госпитализирован в НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе с клиникой острой кишечной непроходимости. Во время операции в верхнем этаже брюшной полости диагностированы две подвижные инкапсулированные опухоли 16×12×12 и 4,5×6×5 см, исходящие из брыжейки тонкой кишки в области связки Трейца. Выполнено их удаление без нарушения целостности капсул. При ревизии брюшной полости другой патологии, а также признаков генерализации процесса не выявлено. По данным послеоперационного гистологического исследования диагностирована злокачественная гемангиоперицитомы. При иммуногистохимическом исследовании верифицирована

гастроинтестинальная стромальная опухоль с неопределенным риском прогрессирования, 3б группа по классификации AFIP [14]. В адьювантном режиме пациент получал иматиниб 400 мг в сутки. Наблюдался в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

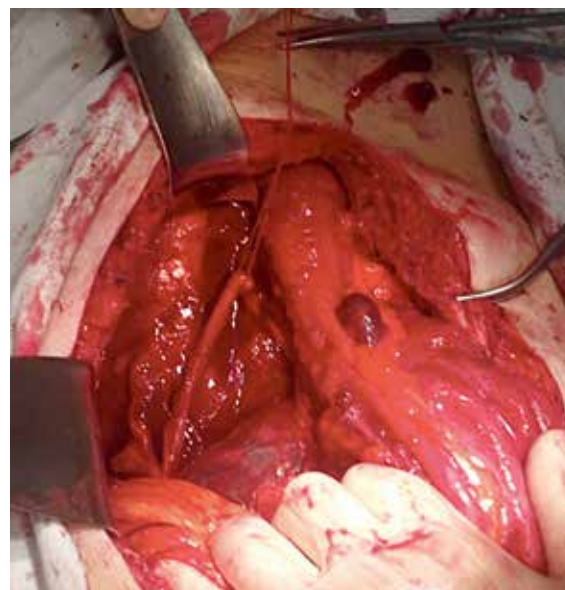
В ноябре 2014 г. при очередном КТ исследовании живота у пациента диагностирован рецидив опухоли в виде визуализации изоденсного узлового образования до 30,0×23,4 мм слева между почечной веной и тощей кишкой, а также увеличенного лимфатического узла до 18,6×11,4 мм рядом со слепой кишкой, с ровными и четкими контурами, гомогенно и умеренно накапливающего контрастный препарат. Учитывая хорошую переносимость и высокую эффективность лекарственной терапии, принято решение выполнить циторедуктивную операцию, в том числе для проведения анализа на чувствительность к препарату иматиниб. В связи с этим в декабре 2014 г. в ГКОД выполнено удаление рецидива опухоли эпителиоидно-веретенноклеточной структуры размером более 2 см, 61 митоз в 50 полях зрения ×40, Ki67 около 15%, группа неблагоприятного прогноза. В послеоперационном периоде доза иматиниба была увеличена до 800 мг в сутки.

В апреле 2016 г. при КТ ОБП в зоне предыдущего оперативного вмешательства слева определяется патологическое многоузловое образование, плотно прилегающее к петлям тонкой кишки, с размерами наибольших узлов 65×44 и 86×83 мм. Парааортально на уровне образования визуализирован лимфатический узел 14×9 мм. На КТ живота от 10.05.2016 вдоль петель тонкой кишки слева определяется многоузловое кистозно-солидное образование, вероятнее всего, исходящее из стенки кишки, с приблизительными размерами в максимальных сечениях до 13,2×12,4×9,3 см, с достаточно четкими наружными контурами, содержащее в своей структуре кисты с белковым компонентом, соприкасающееся с телом поджелудочной железы, передней поверхностью надпочечника и левой почки (рис. 1). При внутривенном контрастировании опухоль смещает сосуды, без признаков инвазии в их стенку, брыжеечные и селезеночные сосуды заполняются контрастным препаратом достаточно равномерно, без сужения просвета. Образование неоднородно, мало интенсивно накапливает контрастный препарат, преимущественно вдоль перегородок между углами с последующей фиксацией в солидных участках. Также визуализирован одиночный увеличенный парааортальный лимфоузел, расположенный ниже брыжеечных артерий, размером 14×9 мм. Остальные абдоминальные лимфоузлы — пограничных размеров. При ВЭГДС и ВКС опухолевого поражения не выявлено.

Клинически отмечался астенический синдром легкой степени, умеренные боли в животе и пояснице, незначительная слабость. С мая 2016 г. решено сменить таргетную терапию на 2-ю линию — сунитиниб по 50 мг/сутки. Отмечались побочные явления в виде ладонно-подошвенного



**Рисунок 1.** Компьютерная томография. Гигантское солидное образование левой половины брюшной полости



**Рисунок 2.** Интраоперационный вид основной опухоли в толще брыжейки нисходящего отдела ободочной кишки. Левый мочеточник взят на держалку

синдрома, появления сыпи на мошонке, возникновения гипертонических кризов. В июле 2016 г. по данным МРТ брюшной полости обнаружено некоторое увеличение опухоли в размерах до 17,5×13,6×16,4 см. В связи с прогрессированием заболевания на фоне 2-й линии таргетной терапии решено перейти на 3-ю линию – регорафениб по 160 мг/сутки. Однако в дальнейшем, в связи с клинически значимой непереносимостью препарата в виде подъемов артериального давления до 180/110 мм рт. ст., доза была редуцирована до 120 мг/сутки. При контрольной МРТ брюшной полости от 06.09.2016 определяется незначительная положительная динамика в виде уменьшения вертикального и горизонтального размеров опухоли на 4–5 мм (стабилизация), кроме этого отмечается тенденция к трансформации солидного компонента в кистозный. Также необходимо отметить, что на фоне проводимого лечения симптомы практически полностью купировались, пациент оставался работоспособен, вел обычную жизнь, ни в чем себя не ограничивал. При выполнении лабораторных анализов у пациента отклонения от нормы не выявлено, анемического синдрома и воспалительных изменений нет. Учитывая стабилизацию опухолевого процесса, решено выполнить оперативное вмешательство для удаления рецидивного образования. В СПбГКОД 11.10.2016 выполнена лапаротомия, ревизия брюшной полости, циторедуктивное удаление забрюшинной опухоли с левосторонней нефроадреналэктомией и резекцией участка тонкой кишки (рис. 2), холецистостомия. Послеоперационный период осложнился явлениями панкреатита, формированием серомы забрюшинного пространства по левому боковому каналу. Выполнено дренирование от 17.10.2016. С 02.11.2016 возобновлен прием регорафениба. Первые два курса из-за выражен-

ного астенического синдрома, сохраняющихся явлений панкреатита и на фоне гипертонической болезни пациент получал препарат по 80 мг/сутки в течение двух недель, затем две недели – перерыв. При проведении последующих трех курсов доза была увеличена до 80 мг/сутки в течение первой недели, 120 мг/сутки в течение второй недели, 160 мг/сутки в течение третьей недели и затем одна неделя – перерыв («турецкая схема» эскалации дозы).

Через полгода после оперативного вмешательства состояние пациента оценивалось как удовлетворительное, активно жалоб предъявлено не было. По данным КТ брюшной полости обнаружено появление множественных канцероматозных узлов по брюшине диаметром до 2,5 см. Проведено генетическое тестирование мутаций в гене C-KIT (экзоны 9, 11, 13, 17) в образцах послеоперационных материалов 2010, 2014 (после прогрессирования на фоне продолжающейся терапии иматинибом) и 2016 (после прогрессирования на фоне терапии сунитинибом и регорафенибом) годов. В образцах послеоперационного материала 2010 г. обнаружена мутация в 11 экзоне гена C-KIT (pW557 – K558del6), ассоциированная с высокой скоростью прогрессирования опухоли и метастазированием [25]. В образце 2014 г. выявлена мутация pY823D в 17 экзоне гена C-KIT, ассоциированная с резистентностью к иматинибу и сунитинибу [26]. В образце 2016 г. выявлена крайне редкая мутация pN822K в 17 экзоне гена C-KIT, также ассоциированная с резистентностью к иматинибу и сунитинибу [27]. При этом в научной литературе имеются ограниченные сведения о возможной ассоциации мутации в 17 экзоне гена C-KIT с чувствительностью к регорафенибу.

С июня 2017 г., несмотря на проводимую таргетную терапию регорафенибом, у пациента по данным МРТ органов

малого таза определяются стелющиеся диффузно-узловые опухолевые массы вдоль всей поверхности париетальной брюшины толщиной от 0,6 до 3,0 см, лимфаденопатия наружной подвздошной группы справа до 2,4 см. По результатам КТ брюшной полости – появление очаговых образований печени вторичного характера. В связи с прогрессированием заболевания произведена смена таргетной терапии на сорафениб в дозе 800 мг/сутки. На МРТ брюшной полости от августа 2017 г. отмечено увеличение очаговых образований печени в 8 сегменте и появления новых очагов в 7 и 5 сегментах. Дополнительно отмечена отрицательная динамика в виде увеличения канцероматоза брюшины. Учитывая стремительный прогресс на фоне двух месяцев лечения, пациент переведен на пазопаниб в дозе 800 мг/сутки.

## Обсуждение

Особенности наблюдения: а) проведено длительное наблюдение в течение 7 лет за развитием агрессивно протекающей ГИСО тонкой кишки у относительно молодого пациента; б) выполнено генетическое исследование опухолевых образцов после первичной операции и после двух последующих циторедуктивных вмешательств. Наглядно продемонстрирована характерная мутационная изменчивость и способность ГИСО приобретать и закреплять в своем геноме мутации, приводящие к развитию полной резистентности к проводимой ранее терапии; в) представлена высокая эффективность паллиативных хирургических

вмешательств, направленных на выполнение максимальной циторедукции, что позволяет не только контролировать симптомы заболевания, увеличить показатели общей выживаемости и времени до прогрессирования, но также выполнить патоморфологическую оценку удаленного препарата для оценки патоморфоза опухоли; г) показана эффективность 3-й линии терапии регорафенибом, что отразилось в стабилизации процесса в течение одного года.

## Заключение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли остаются до сих пор сложной и нерешенной проблемой современной онкологии. В случае наличия у пациента метастатической формы заболевания основой лечения является таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы. При этом в опухолевых клетках происходят множественные генетические поломки, что реализуется в виде различной чувствительности пациентов к таргетным препаратам. Индивидуализация лечебной тактики посредством генетического тестирования является предпочтительным направлением терапии пациентов с ГИСО в будущем. Изучение мутантного статуса KIT и PDGFRA в ГИСО позволяет предсказать ответ на таргетную терапию, а также определить устойчивость опухоли к терапии. При выявлении метастатических форм ГИСО необходимо рассматривать возможность выполнения циторедуктивных операций как одного из этапов лечения.

## Информация об авторах

**Рашида В. Орлова**, онколог, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой онкологии, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», e-mail: orlova\_rashida@mail.ru

**Виктор А. Кашенко**, хирург-онколог, д. м. н., профессор, главный хирург, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России»; ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», e-mail: surg122@yandex.ru

**Михаил Д. Ханевич**, хирург-онколог, д. м. н., профессор, заместитель главного врача по хирургии, СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

**Антон В. Хазов**, хирург-онколог, заведующий отделением, СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

**Марк И. Глузман**, хирург-онколог, аспирант кафедры факультетской хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», e-mail: lok2008@list.ru

**Анна Е. Зиньковская**, хирург-онколог, СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»



DOI:10.18027 / 2224-5057-2018-8-1-12-17

**For citation:** Orlova R. V., Kashchenko V. A., Khanevich M. D., A. V. Khazov, M. I. Gluzman et al. Multidisciplinary approach in treatment of recurrent gastrointestinal stromal tumors: a case report and literature review. Malignant Tumours 2018; 1: 12–17 (In Russ.)

## Multidisciplinary approach in treatment of recurrent gastrointestinal stromal tumors: a case report and literature review

R. V. Orlova<sup>1,2</sup>, V. A. Kashchenko<sup>1,3</sup>, M. D. Khanevich<sup>2</sup>, A. V. Khazov<sup>2</sup>, M. I. Gluzman<sup>1</sup>, A. E. Zinkovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint Petersburg City Oncology Clinic, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> L. G. Sokolov Memorial Hospital № 122, St. Petersburg, Russia

**Abstract:** Currently, the standard treatment of recurrent gastrointestinal stromal tumors (GIST) is life-long targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors. Imatinib is administered as a first-line therapy. Due to the high mutational potential of tumor cells the secondary drug resistance develops in an overwhelming number of patients, which leads to the necessity of switching to second (sunitinib) and third (regorafenib) line therapy. In addition, the role of the surgical method in the complex treatment of advanced GIST has recently been updated. This article gives an example of long-term follow-up and treatment of a patient with recurrent small bowel GIST. The effectiveness of the combined approach in the treatment of this complex category of patients has been demonstrated.

**Keywords:** recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST), targeted therapy, imatinib, sunitinib, regorafenib, cytoreductive surgery

### Information about the authors

**Rashida V. Orlova**, oncologist, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Oncology, Saint Petersburg State University, e-mail: orlova\_rashida@mail.ru

**Victor A. Kashchenko**, oncologist, MD, DSc Med, Professor, Chief Surgeon, L. G. Sokolov Memorial Hospital № 122; Saint Petersburg State University, e-mail: surg122@yandex.ru

**Mikhail D. Khanevich**, oncologist, MD, DSc Med, Professor, Deputy Chief Surgery Doctor, Saint Petersburg City Oncology Clinic

**Anton V. Khazov**, oncologist, Head of department, Saint Petersburg City Oncology Clinic

**Mark I. Gluzman**, oncology surgeon, post-graduate student of the Department of Faculty Surgery, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, e-mail: lok2008@list.ru

**Anna E. Zinkovskaya**, oncology surgeon, Saint Petersburg City Oncology Clinic

### Литература • References

1. Iorio N., Sawaya R. A., Friedenberg F. K. Review article: the biology, diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumours. Aliment. Pharmacol. Ther. 2014. Vol. 39. No. 12. pp. 1376–1386.
2. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. Gastroenterol. Clin. North. Am. 2013. Vol. 42. No. 2. pp. 399–415.
3. Joensuu H. Adjuvant treatment of GIST: patient selection and treatment strategies. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2012. Vol. 9. pp. 351–358.
4. Vadakara J., von Mehren M. Gastrointestinal stromal tumors: management of metastatic disease and emerging therapies. Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 2013. Vol. 27. No. 5. pp. 905–920.
5. Hirota S., Isozaki K. Pathology of gastrointestinal stromal tumors. Pathol. Int. 2006. Vol. 56. No. 1. pp. 1–9.
6. Serrano C., George S. Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. Ther. Adv. Med. Oncol. 2014. Vol. 6. No. 3. p. 115–127.
7. Shirley M., Keating G. M. Regorafenib: A Review of Its Use in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumours. Drugs. 2015. Vol. 75. No. 9. pp. 1009–1017.

8. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. Suppl. 3. pp. 321–326.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guideline): soft tissue sarcoma. Version 1.2017. <http://www.nccn.org>.
10. Siddiqui M. A. A., Scott L. J. Imatinib: a review of its use in the management of gastrointestinal stromal tumours. *Drugs.* 2007. Vol. 67. No. 5. pp. 805–820.
11. Heinrich M., Corless C., Blanke C. et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. pp. 4764–4774.
12. Heinrich M. C., Maki R. G., Corless C. L. et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib resistant gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. pp. 5352–5359.
13. Liegl B., Kepten I., Le C. et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J. Pathol.* 2008. Vol. 216. pp. 64–74.
14. Wang W. L., Conley A., Reynoso D. et al. Mechanisms of resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011. Vol. 67. pp. 15–24.
15. Guo T., Hajdu M., Agaram N. P. et al. Mechanisms of sunitinib resistance in gastrointestinal stromal tumors harboring KITAY502-3ins mutation: an in vitro mutagenesis screen for drug resistance. *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15. No. 22. pp. 6862–6870.
16. Deeks E. D., Keating G. M. Sunitinib. *Drugs.* 2006. Vol. 66. No. 17. pp. 2255–2266.
17. Kang Y.-K., Ryu M.-H., Yoo C. et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. pp. 1175–1182.
18. George S., Wang Q., Heinrich M. C. et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. No. 19. pp. 2401–2407.
19. US FDA. Stivarga (regorafenib): prescribing information. 2015. <http://www.fda.gov>.
20. European Medicines Agency. Stivarga: summary of product characteristics. 2015. <http://www.ema.europa.eu>.
21. Demetri G. D., Reichardt P., Kang Y.-K. et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multi-centre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013. Vol. 381. No. 9863. pp. 295–302.
22. Park S. J., Ryu M. H., Ryoo B. Y. et al. The role of surgical resection following imatinib treatment in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumors: results of propensity score analyses. *Ann. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 21. pp. 4211–4217.
23. Sym S. J., Ryu M. H., Lee J. L. et al. Surgical intervention following imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 98. pp. 27–33.
24. Du C. Y., Zhou Y., 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. Vol. 50. pp. 1772–1778.
25. Wardelmann E., Losen I., Hans V. et al. Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors. *Int. J. Cancer.* 2003. Vol. 106. No. 6. pp. 887–895.
26. Wang C. M., Fu H., Zhao G. F. et al. Secondary resistance to imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors through an acquired KIT exon 17 mutation. *Mol. Med. Rep.* 2009. Vol. 2. No. 3. p. 455–460.
27. Spitaleri G., Biffi R., Barberis M. et al. Inactivity of imatinib in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) harboring a KIT activation-loop domain mutation (exon 17 mutation pN822K). *OncoTargets Ther.* 2015. Vol. 8. pp. 1997–2003.