

Received: 2008.02.13
Accepted: 2008.04.25
Published: 2008.06.09

Kliniczna i molekularna charakterystyka nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)

Clinical and molecular characterization of gastrointestinal stromal tumors (GIST)

Katarzyna Mac, Marzena Wójcik

Zakład Biologii Strukturalnej, Katedra Endokrynologii Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) są rzadko występującymi mezenchymalnymi nowotworami przewodu pokarmowego, których diagnostyka jest trudna. Obecność błonowego receptora c-KIT w komórkach nowotworowych sugeruje, że GIST wywodzi się z prekursorów śródmiąższowych komórek Cajala. Mutacje w genie *c-kit* prowadzą do konstytutywnej aktywacji receptora c-KIT i w konsekwencji do niekontrolowanej proliferacji komórek odpowiedzialnej za powstanie i rozwój GIST. Imatinib (STI571) stosowany w leczeniu GIST selektywnie hamuje aktywność enzymatyczną kinazy tyrozynowej c-KIT. Obecnie wiadomo, że niektóre mutacje w genie *c-kit* prowadzą do oporności pacjentów na ten lek. Z tego powodu od lat trwają poszukiwania nowych i skutecznych leków. W opracowaniu przedstawiono kliniczną i molekularną charakterystykę GIST, a także dane na temat roli imatinibu w ich leczeniu. Ponadto, omówiono nowe leki stosowane w terapii zaawansowanych postaci GIST opornych na imatinib.

Słowa kluczowe:

GIST • c-KIT • imatinib • kinaza tyrozynowa

Summary

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are rare mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract, the diagnosis of which is difficult. The presence of membrane receptor c-KIT on GIST cells implies their origin from a precursor of interstitial cells of Cajal. Mutations in the *c-kit* gene result in the constitutive ligand-independent activation of the c-KIT receptor and, consequently, aberrant cell division and tumor growth. Imatinib (STI571), used in the treatment of unresectable GIST, selectively inhibits the enzymatic activity of the tyrosine kinase c-KIT. However, it is known that some mutations in the *c-kit* gene lead to resistance to imatinib. Therefore, the search for new effective agents is being continued. In this paper the clinical and molecular characterization of the GIST is presented as well as data related to imatinib in the treatment of GIST. Moreover, novel agents for the treatment of patients with advanced GIST are described.

Key words:

GIST • c-KIT • imatinib • tyrosine kinase



Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=860290>

Word count: 3164

Tables: 2

Figures: 2

References: 75

Adres autorki: mgr Katarzyna Mac, Zakład Biologii Strukturalnej, Katedra Endokrynologii Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź; e-mail: katarzynamac@o2.pl

Wykaz skrótów: **17-AAG** – 17-alliloamino-17-demetoksy-geldanamycyna; **CML** – przewlekła białaczka szpikowa (chronic myeloid leukemia); **CSFR-1** – receptor czynnika wzrostu CSF-1 (colony stimulating factor-1 receptor); **ICC** – śródmiąższowe komórki Cajala (interstitial Cajal's cells); **c-KIT** – receptorowa kinaza tyrozynowa (RKT) typu III; **c-kit** – protoonkogen kodujący białko c-KIT; **PDGFR** – receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor receptor); **PgP** – glikoproteina P, białko odpowiedzialne za oporność wielolekową; **Raf** – kinaza serynowo-treoninowa; **SCF** – czynnik wzrostu komórek pnia (stem cell factor), ligand receptora c-KIT; **VEGFR** – receptor naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (vascular endothelial growth factor receptor).

WSTĘP

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumors – GIST) są stosunkowo rzadko występującymi mezenchymalnymi nowotworami przewodu pokarmowego, które stanowią 0,2% wszystkich nowotworów tego układu. Jednak GIST o dużej złośliwości jest najczęstszym mezenchymalnym typem nowotworu rozwijającym się w jamie brzusznej (5% wszystkich nowotworów mezenchymalnych) [20,50]. Według statystyk, występowanie GIST szacuje się na 10–20 przypadków rocznie na milion mieszkańców, z czego 20–30% przypadków to nowotwory złośliwe [50]. Ze względu na ciągle małą wykrywalność GIST, częstość występowania tego nowotworu może być znacznie większa.

Przez wiele lat GIST rozpoznawano i klasyfikowano jako „mięsaکی gładkokomórkowe” lub „mięsaکی gładkokomórkowe pochodzące z komórek niezróżnicowanych”. Dopiero zastosowanie mikroskopii elektronowej oraz technik immunohistochemicznych pozwoliło stwierdzić, że tylko niewiele rozpoznanych nowotworów tego typu ma zmiany gładkokomórkowe (zawiera komórki mięśniówki gładkiej). W 1983 r. zaproponowano dla GIST nieprecyzyjne określenie „nowotwór zrębowy”, które obecnie obejmuje nowotwory wykazujące podobieństwo do komórek nerwowych układu autonomicznego, tzw. GANT (gastrointestinal autonomic nerve tumours) [43,71]. W 1990 r. wykazano, że GIST ma morfologiczne, immunofenotypowe oraz genetyczne cechy wspólne ze śródmiąższowymi komórkami Cajala, będącymi komórkami rozrusznikowymi przewodu pokarmowego [39,52,63,72]. Cechą charakterystyczną ICC i GIST jest obecność błonowego receptora c-KIT o aktywności kinazy tyrozynowej [39]. W przypadku GIST stwierdzono zwiększoną aktywność c-KIT, niezależną od obecności liganda i uwarunkowaną mutacją w obrębie genu kodującego to białko. Zahamowanie aktywności c-KIT stało się celem terapeutycznym w leczeniu chorych na GIST. Wśród testowanych leków, imatinib (znany również jako STI571, Glivec®, Gleevec®, imatinib mesylate) okazał się efektywnym inhibitorem c-KIT [6], który przez bezpośrednie hamowanie autofosforylacji ki-

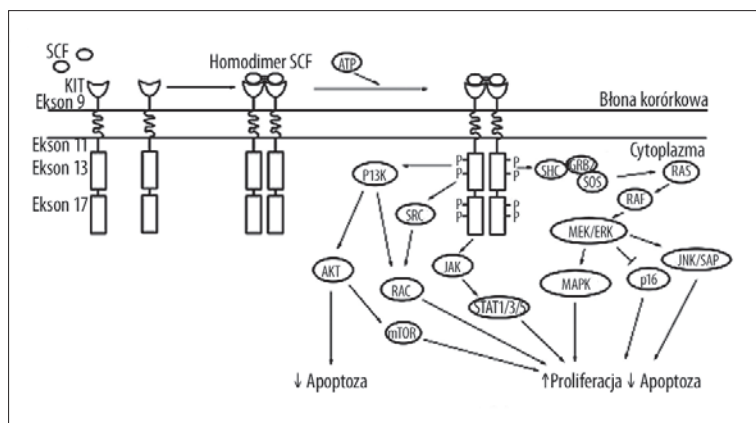
nazy c-KIT prowadzi do zahamowania podziałów komórkowych w GIST. Zaobserwowano, że nawet zaawansowane stadia choroby ulegały stabilizacji po zastosowaniu terapii imatinibem [37,70]. Jednakże pomimo tego sukcesu pojawiły się doniesienia o pacjentach z GIST opornych na leczenie tym preparatem [69]. W niniejszej pracy przedstawiono kliniczną i molekularną charakterystykę GIST oraz dane wskazujące na rolę określonych mutacji w genie *c-kit* w odpowiedzi na imatinib. Ponadto omówiono nowe strategie leczenia chorych na GIST, którzy wykazują oporność na imatinib.

CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA

GIST występuje przede wszystkim u osób w średnim i podeszłym wieku. Jego występowanie jest rzadkie u osób poniżej 40 roku i bardzo rzadkie u dzieci [50,51]. Najczęściej GIST rozwija się w żołądku (40–70% przypadków), jelicie cienkim (20–40% przypadków) oraz w okrężnicy i odbytnicy (5–15% przypadków). Zdarzają się przypadki obecności GIST w przełyku, sieci, kręcce jelita oraz w przestrzeni zaotrzewnowej [20], czasami określane jako – EGIST (extragastrointestinal stromal tumor) [58].

Wśród GIST wyróżnia się zarówno guzy histologicznie łagodne, jak i złośliwe. Jednakże niektórzy patolodzy unikają określenia „łagodny” i klasyfikują GIST jako mające niski lub wysoki stopień złośliwości [9,28]. Występowanie guzów złośliwych waha się w granicach 20–30% [50] i do tychczas wykryto je głównie w okrężnicy, odbytnicy lub przełyku. Złośliwe nowotwory podścieliskowe mają przeważnie skłonność do rozsiewu śródtrzewnowego oraz dają przerzuty do wątroby. Wyjątkowo rzadko obserwuje się przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych. GIST umiejscowione w żołądku przeważnie wykazują charakter łagodny.

Nowotwory GIST najczęściej występują w postaci litych, owalnych guzów wzrastających śródściennie w kierunku otrzewnej. Ich średnica jest zróżnicowana i wynosi od kilku milimetrów do nawet 40 cm [10,14]. Guzom o większej średnicy często towarzyszą ogniska martwicy (krwa-



Ryc. 1. Schemat przekazywania sygnału przez kinazę tyrozynową c-KIT. W warunkach prawidłowych, przyłączenie liganda (SCF) do receptora prowadzi do jego dimeryzacji, a następnie do jego autofosforylacji w obecności cząsteczki ATP. Fosforylacja c-KIT powoduje zmianę jego konformacji i receptor ulega aktywacji, w wyniku której zostaje zapoczątkowana fosforylacja kolejnych białek szlaków przekazywania sygnału do jądra, w którym geny odpowiedzialne za proliferację komórki ulegają ekspresji. Mutacje w genach *c-kit* i *PDGFR* prowadzą do konstytutywnej, bez związania liganda z receptorem, aktywacji c-KIT i sygnał do jądra jest przekazywany w sposób ciągły, co prowadzi do inicjacji GIST

we wylewy) lub skupiska torbieli. W wielu przypadkach nowotwory GIST przebiegają bezobjawowo, kiedy guzy są małe. Wraz ze wzrostem masy guza objawy stają się odczuwalne i wówczas pojawiają się niecharakterystyczne dolegliwości w jamie brzusznej. Objawy GIST zależą od miejsca jego występowania: zmiany w przetyku mogą utrudniać przetykanie, natomiast guzy jelitowe mogą prowadzić do krwawienia z jelita.

Rozpoznanie GIST jest bardzo trudne. W większości przypadków, z powodu jego powolnego wzrostu i rzadkiego występowania charakterystycznych objawów, nie jest on rozpoznawany dopóki nie zostaną przeprowadzone badania endoskopowe (gastroskopia, kolonoskopia) i histologiczne badanie wycinka. Często GIST jest wykrywany przypadkowo podczas zabiegów operacyjnych przeprowadzanych u pacjentów z zupełnie innych powodów [55]. Diagnoza GIST jest oparta na morfologicznym rozpoznaniu komórek guza, wynikach badań radiologicznych, kontekście klinicznym oraz pozytywnym wyniku reakcji z użyciem monoclonalnych przeciwciał na obecność receptora c-KIT [15].

Ekspresja c-KIT jest niezależna od umiejscowienia GIST oraz jego histologicznych cech. Dlatego jest ona brana pod uwagę jako cecha charakterystyczna GIST, którą wykorzystuje się w praktyce diagnostycznej jako marker [60]. Badania immunohistochemiczne z użyciem monoclonalnych przeciwciał wykazały, że oprócz receptora c-KIT, GIST jest immunopozytywny w stosunku do receptora CD34 (60–70%), aktyny mięśni gładkich (20–40%), S100 (około 5%), desminy (około 2%) i kaldesmonu o dużej masie cząsteczkowej [28,51].

Zwykle odsetek komórek zawierających c-KIT w GIST wynosi 90%. Jednak zdarzają się przypadki, w których wartość ta wynosi 5–20% [28]. Dlatego w przypadku biopsji, kiedy pobrano niewielką ilość materiału, istnieje niebezpieczeństwo niewykrycia receptora c-KIT i w konsekwencji, postawienie nieprawidłowej diagnozy. Istnieją nowotwory, które przy takich samych morfologicznych cechach jak GIST nie wykazują ekspresji c-KIT. Niektórzy autorzy określają je jako nowotwory podobne do GIST (GIST-like tumor) [50].

MOLEKULARNE PODSTAWY ROZWOJU GIST

Białko c-KIT należy do podrodziny receptorowych kinaz tyrozynowych typu III (RTK III) [48] i tak jak one zawie-

ra w swojej strukturze 5 immunoglobulinopodobnych domen zewnątrzkomórkowych, pojedynczą domenę transbłonową o charakterze hydrofobowym oraz cytoplazmatyczną domenę o funkcji katalitycznej z miejscem wiązania ATP (donor grup fosforanowych) i miejscem wiązania substratu (akceptor grup fosforanowych) [48].

Aktywacja receptora c-KIT jest inicjowana przez wiązanie liganda (SCF) z domeną zewnątrzkomórkową [2], w wyniku którego zachodzi dimeryzacja sąsiadujących ze sobą receptorów c-KIT i w konsekwencji zmiana ich konformacji. W drugim etapie aktywacji receptora zachodzi autofosforylacja reszt tyrozynowych w domenie cytoplazmatycznej, co zapoczątkowuje fosforylację kolejnych białek szlaków przekazywania sygnałów [5], m.in. PI3K/AKT, Src, c-Jun, STAT (ryc. 1) [45]. W ten sposób aktywowany c-KIT stanowi centrum sygnałowe, z którego są inicjowane różne drogi sygnałów prowadzące do jądra i powodujące ekspresję genów istotnych w regulacji proliferacji, apoptozy, adhezji oraz różnicowania określonych typów komórek, w tym komórek Cajala [33].

Konstytutywna aktywacja receptora c-KIT, niezależna od jego połączenia z ligandem, jest wywołana mutacjami w genie *c-kit*, które powodują zwiększenie aktywności receptora c-KIT, co skutkuje nieprawidłowym przekazywaniem sygnałów w komórkach. W rezultacie liczba podziałów komórkowych znacznie wzrasta i rozpoczyna się proces nowotworzenia. Aktywność onkogennej kinazy tyrozynowej c-KIT można zahamować używając imatinibu. Dotychczasowe wyniki badań obejmujące wykorzystanie imatinibu w leczeniu chorych na GIST przedstawiono w dalszej części opracowania.

GENETYCZNE PODŁOŻE GIST

Wykrycie zmian genetycznych w genie *c-kit* w GIST stanowi nieinwazyjną metodę diagnozowania tego typu nowotworu. Rozrzut mutacji wzdłuż całego genu *c-kit* nie jest równomierny. Mutacje występują głównie w obrębie eksonów 9, 11, 13, 17, gdzie znajdują się domeny, odpowiednio: zewnątrzkomórkowa, transbłonowa i cytoplazmatyczna [12,62]. W wypadku eksonu 9 (domena zewnątrzkomórkowa), częstość występowania mutacji waha się w granicach 5–18% wykrytych przypadków GIST. Najczęściej występują dele-

Tabela 1. Najczęstsze mutacje w genach *c-kit* i *PDGFR* występujące w GIST

Ekson	Domena	Kodon i rodzaj mutacji	Efekt mutacji	Piśmiennictwo
gen <i>c-kit</i>				
9	zewnątrzkomórkowa	501-502 – delecje i insercje	konstytutywna aktywacja c-KIT; oporność na imatinib	11,12
11	transbłonowa	557-559 – delecje i insercje 559 i 560 – mutacje punktowe 576-580 – wewnętrzne tandemowe duplikacje	spontaniczna dimeryzacja c-KIT przy braku SCF; wrażliwość na imatinib	31,44
13	I domena kinazowa	642 – mutacja punktowa	–	40
17	pętla aktywująca	820 i 822 – mutacje punktowe	–	11
gen <i>PDGFR</i>				
12	transbłonowa	561 – mutacje punktowe 560-571 – delecje i insercje	wrażliwość na imatinib	11,13,35
14	I domena kinazowa	659 – mutacja punktowa	oporność na imatinib	11,13,49
18	pętla aktywująca	842 – mutacja punktowa 842-847 – delecje	oporność na imatinib: tylko mutacja D842V	11,13,49

cje i insercje w kodonach 501 i 502 (tab. 1). Przypuszcza się, że mutacje w tym regionie obejmują dimeryzacyjny motyw domeny zewnątrzkomórkowej i prowadzą do powstania GIST w jelicie cienkim oraz warunkują agresywny przebieg choroby [11,12]. Regionem genu *c-kit*, w którym najczęściej dochodzi do mutacji jest ekson 11 (domena transbłonowa). Częstość ich występowania wynosi 20–92%. Tak duża rozpiętość wynika ze sposobu przygotowania materiału użytego do badań (zamrożony lub utrwalony w formalinie) oraz rodzaju techniki stosowanej do identyfikacji mutacji. Większość mutacji w tym eksonie zachodzi w obrębie kodonów 557-560. Insercje i delecje przeważnie pojawiają się w kodonach 557-559, natomiast mutacje punktowe w kodonach 559 i 560 (tab. 1) [41]. Wewnętrzne tandemowe duplikacje dominują w pobliżu końca eksonu 11, czyli w obrębie kodonów 576-580 [31,41]. Istotne znaczenie w dimeryzacji i aktywacji receptora c-KIT podczas nieobecności SCF przypisuje się mutacji punktowej prowadzącej do zastąpienia glicyny przez walinę w pozycji 559 [45]. W eksonie 13 (domena kinazowa), mutacja zachodzi w kodonie 642 i częstość jej występowania wynosi 0,8–4,1% [40] (tab. 1). W przypadku eksonu 17, mutacje zachodzą w kodonach 820 i 822 z częstością 0,6% (tab. 1) [11]. Jednak przyczyny powstania tych mutacji są dotychczas nieznanne.

Niezmiernie rzadko ujawnia się rodzinna postać GIST. U pacjentów, u których ją wykryto, stwierdzono obecność mutacji w eksonach 11 i 13 w komórkach rozrodczych [34]. Pacjenci charakteryzowali się rozproszonym rozrostem komórek Cajala, uważanym za zmianę przednowotworową [34].

W ostatnich latach udało się również zidentyfikować GIST, w których nie występują mutacje w genie *c-kit*, natomiast jest obecna mutacja w genie *PDGFR* kodującym receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu PDGFR- α (platelet-derived growth factor receptor α) o aktywności kinazy ty-

rozynowej. Wykrycie zmutowanej postaci tego genu prowadzącej do konstytutywnej aktywacji kinazy receptorowej poszerzyło wiedzę na temat mechanizmów uwarunkowanego genetycznie rozwoju GIST. Ustalono, że częstość mutacji w genie *PDGFR* w obrębie eksonów 12, 14 i 18 wynosi 7–12% [32]. Mutacje w eksonie 12 (domena transbłonowa) pojawiają się w obrębie kodonów 560-571 i warunkują dobrą odpowiedź na imatinib [11,13,35] (tab. 1). W eksonie 14 (domena o aktywności kinazy) zachodzi mutacja punktowa N659K [13,49], najrzadsza mutacja pojawiająca się w genie *PDGFR* (tab. 1). Najczęstsza mutacja w genie *PDGFR* występuje w eksonie 18 (pętla aktywująca), w obrębie kodonów 842-847 [13] i warunkuje znacząco oporność na działanie imatinibu [11,49] (tab. 1). GIST z mutacjami w genie *PDGFR* są umiejscowione w żołądku i charakteryzują się brakiem lub słabą immunohistochemiczną reaktywnością w stosunku do receptora c-KIT. Jednak funkcjonalnie są podobne do mutantów *c-kit* [13,49].

Coraz liczniej pojawiają się dane wskazujące na rolę aberracji chromosomowych w procesie powstawania GIST [17,38]. W około 60% przypadków GIST obserwowano częściową lub całkowitą utratę chromosomu 14. W chromosomie tym najczęściej brak fragmentów 14q11.1-12 i 14q22-24, które prawdopodobnie zawierają geny supresorowe mogące odgrywać rolę we wczesnym etapie transformacji nowotworowej [17,26]. W 50% przypadków GIST ujawniono utratę długiego ramienia chromosomu 22 (22q), przy czym ten typ aberracji występuje częściej w zaawansowanym stadium nowotworu [42]. Sugeruje to istnienie jeszcze niezidentyfikowanego genu na chromosomie 22q, który może być odpowiedzialny za proces nowotworzenia w wieloetapowym rozwoju GIST [42]. Ponadto zidentyfikowano również utratę krótkiego ramienia chromosomu 1 (1p), 11 (11p), 9 (9p), długiego ramienia chromosomu 9 (9q) oraz pojawienie się dodatkowego długiego ramienia chromosomu 8 (8q) i 17 (17q) [17,42].

TERAPIA IMATINIBEM

Obecnie zabiegi operacyjne nadal stanowią podstawową terapię dla pacjentów z GIST, u których guz został zakwalifikowany jako operacyjny [15,54]. Dla pacjentów, u których zdiagnozowano guz jako nieoperacyjny, do niedawna nie było skutecznej metody leczenia. Konwencjonalna chemioterapia [19,74] oraz radioterapia [15,55] okazały się mało efektywne i dopiero wprowadzenie imatinibu (ryc. 2) dało nadzieje na skuteczniejsze leczenie GIST.

Wykazano, że imatinib będący pochodną 2-fenylaminopiryminy jest inhibitorem niektórych kinaz tyrozynowych, m.in. wewnątrzkomórkowej kinazy ABL, fuzyjnego białka BCR/ABL, c-KIT i PDGFR. Mechanizm hamowania ww. kinaz tyrozynowych przez STI571 polega na zablokowaniu miejsca wiążącego ATP w cząsteczce enzymu, co uniemożliwia przeniesienie grupy fosforanowej z ATP na tyrozynę substratu i prowadzi do zahamowania przesyłania sygnału w komórce. Struktura miejsca wiążącego ATP w niektórych kinazach tyrozynowych zmienia się znacznie, kiedy enzym przyjmuje konformację nieaktywną i dzięki temu działanie imatinibu jest selektywne [61]. Wstępna faza badań nad STI571 wykazała, że związek ten *in vitro* hamuje proliferację komórek w CML. Prawidłowe hematopoetyczne komórki prekursorowe charakteryzowały się znaczną opornością na działanie leku, dając podstawy do użycia imatinibu w klinicznych testach jako selektywnego leku działającego wyłącznie na komórki nowotworowe, nie powodując uszkodzeń zdrowych tkanek [25]. W maju 2001 r., STI571 został zatwierdzony przez FDA w Stanach Zjednoczonych jako lek przeciw CML, który swoiście hamuje aktywność onkogennej kinazy tyrozynowej BCR/ABL [45,46]. Badania kliniczne nad efektywnością imatinibu u pacjentów z późną fazą przewlekłej CML ujawniły, że ponad 90% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź (zniknięcie wszystkich wiadomych ognisk choroby potwierdzone dwukrotnie w odstepie nie mniejszym niż 4 tygodnie) [23,24,25]. Skuteczna inhibicja c-KIT za pomocą STI571 w CML, spowodowała jego wykorzystanie w terapii GIST. Pierwszym pacjentem, któremu podano STI571 był chory z GIST i przerzutami. Wcześniej stosowane różnorodne terapie okazały się nieskuteczne i dopiero terapia imatinibem dała pozytywną odpowiedź – guz zmniejszył się oraz uległ śluzowaczej degeneracji potwierdzonej przez analizę histopatologiczną [37]. Powyższe obserwacje zapoczątkowały kolejne testy kliniczne z użyciem imatinibu u pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsianym GIST. Wyniki tych badań wykazały, że:

- najczęściej występuje odpowiedź częściowa (ok. 50%) i stabilizacja (ok. 36%). Całkowita odpowiedź jest obserwowana rzadko (ok. 7%) podobnie jak progresja (ok. 7%) [8,21];
- reakcja na podawany imatinib występuje wcześniej w przerzutach śródtrzewnych niż w przerzutach do wątroby [8, 21]. Do uzyskania odpowiedzi liczba przerzutów jest nieistotna [8, 21];
- wraz z wydłużeniem czasu leczenia wzrasta odsetek odpowiedzi częściowych u chorych ze stabilizacją, stwierdzoną w pierwszych miesiącach leczenia i jednocześnie wzrasta odsetek progresji (7% przy medianie czasu leczenia poniżej 10 miesięcy i 23% przy medianie powyżej 17 miesięcy);

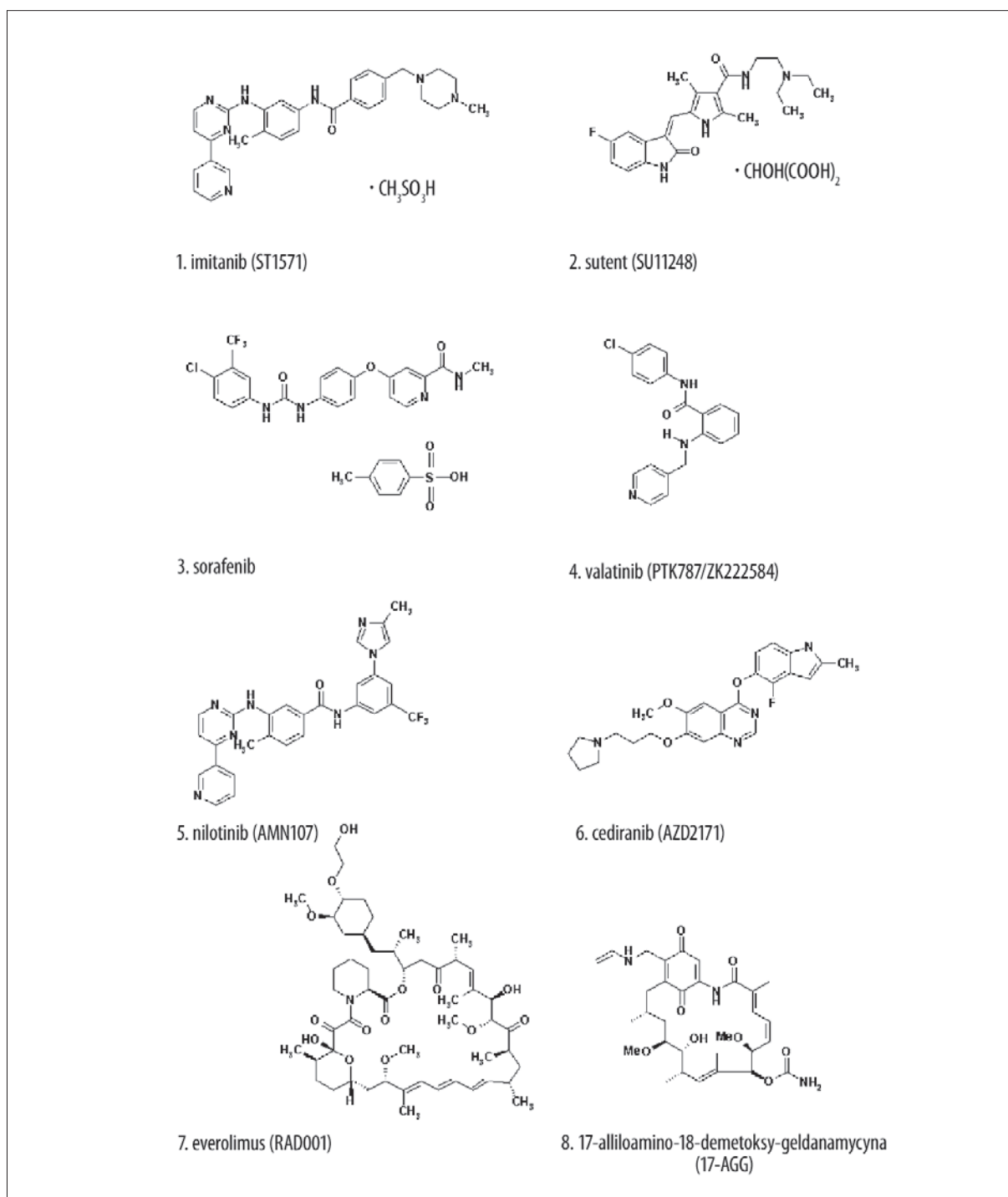
- działania niepożądane po podaniu imatinibu występują w stopniu 1 lub 2, wg skali WHO i najczęściej obejmują: niedokrwistość, obrzęki powiek, osłabienie, biegunki, które mogą ustępować samoistnie bez konieczności przerwania leczenia [8,21]. Do ustalenia pozostaje czas podawania imatinibu pacjentom ze zdiagnozowanym nieoperacyjnym/rozsianym GIST. Obecnie przyjmuje się, że to jedyne skuteczne leczenie należy kontynuować nawet przez kilka lat, do chwili wystąpienia progresji nowotworu (zgodnie z kryteriami RECIST – response evaluation criteria in solid tumors), gdyż zaprzestanie leczenia imatinibem może prowadzić do szybkiego nawrotu choroby.

Dotychczasowe dane wskazują, że użycie imatinibu zwiększa szanse przeżycia pacjentów w zaawansowanym stadium choroby oraz poprawia ich jakość życia. Jednakże terapia z użyciem STI571 nie jest skuteczna w przypadku każdego pacjenta. Zaobserwowano zarówno pierwotną (wczesną) jak i wtórną (późną) oporność na imatinib. Oporność pierwotną określa się u chorych, którzy od rozpoczęcia terapii z wykorzystaniem STI571 nie wykazują żadnej odpowiedzi lub u których dochodzi do progresji po 3–6 miesiącach leczenia imatinibem [64]. U prawie wszystkich pacjentów z pierwotną opornością występuje mutacja w eksonie 9 genu *c-kit* lub mutacja D842V w genie *PDGFR* albo też nie wykrywa się żadnej z tych mutacji (tzw. dziki typ genotypu) [16,30,31]. Korelacja między występowaniem ww. mutacji i słabą odpowiedzią na imatinib pozostaje do ustalenia. Należy przy tym nadmienić, że aktywność enzymatyczna kinazy tyrozynowej c-KIT w komórkach typu dzikiego i tych z mutacją w eksonie 9 lub eksonie 11 jest hamowana przy analogicznych dawkach STI571 [31]. Ponadto pacjenci z mutacją w eksonie 9, którym podano imatinib w dawce 800 mg wykazują dłuższy czas przeżycia niż pacjenci, którym podano optymalną dawkę leku – 400 mg. U pacjentów z innymi mutacjami w genach *c-kit* i *PDGFR* takiej różnicy nie obserwowano [18]. Co więcej, zdarzają się pacjenci z mutacją w eksonie 9, którzy reagują w podobny sposób na obydwie dawki (400 i 800 mg) imatinibu [18]. Wszystko to świadczy o tym, że oprócz mutacji mogą istnieć inne czynniki powodujące słabą odpowiedź na STI571.

Wtórna oporność jest określana u pacjentów, którzy pierwotnie wykazywali dobrą odpowiedź organizmu na imatinib, lecz u których doszło do progresji po 6 miesiącach przyjmowania tego leku. Wykazano, że w większości przypadków jest ona wynikiem pojawienia się dodatkowych mutacji w genie *c-kit* w obrębie eksonów 13, 14, 17 i 18, które kodują regiony położone w sąsiedztwie miejsca wiążącego ATP w białku c-KIT [1,8,30,65,73]. Mutacje te prowadzą do wielu zmian konformacyjnych w cząsteczce białka c-KIT, które zmniejszają powinowactwo STI571 do miejsca wiążącego ATP. Obserwowanym następstwem tych zmian jest obniżona wrażliwość na imatinib [67]. Kolejną przyczyną wtórnej oporności może być intensywna amplifikacja genu *c-kit* prowadząca do podwyższenia stężenia produktu białkowego, które przewyższa możliwości inhibitorowe imatinibu [1,31].

Dalsze badania będą prawdopodobnie miały na celu szczegółową analizę dotyczącą mechanizmu oporności na imatinib. Problem ten wydaje się mieć duże znaczenie zarówno poznawcze jak i kliniczne.





Ryc. 2. Struktury chemiczne związków stosowanych w leczeniu GIST (imatinib, sutent) oraz testowanych w I, II i III fazie badań klinicznych (sorafenib, valatinib, nilotinib, cediranib, everolimus, 17-AAG)

STRATEGIE LECZENIA GIST OPORNEGO NA IMATINIB

Przyczyny nabywania przez komórki nowotworowe GIST oporności na chemioterapeutyki pozostają jeszcze nieznane. Wyniki badań sugerują, że lekooporność może być uwarunkowana m.in. nadekspresją antyapoptotycznego białka Bcl-2, która jest często obserwowana w GIST [65]. Niektóre dane literaturowe wskazują, że wzrost poziomu ekspresji Bcl-2 w komórkach nowotworowych raka piersi

koreluje ze wzrostem ich oporności na tradycyjną chemioterapię [3]. Obecnie trwają badania nad użyciem w terapii GIST, kombinacji imatinibu z oblimersenem – anty-sensownym oligonukleotydem skierowanym przeciwko Bcl-2 [64]. Kolejną sugerowaną przyczyną lekooporności może być ekspresja genu *VEGF*, kodującego naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor – VEGF), którą wykryto u znacznej liczby pacjentów z zaawansowaną postacią GIST i słabymi rokowa-

Tabela 2. Chemioterapeutyki testowane w leczeniu GIST opornego na imatinib

Związek	Aktywność biologiczna	Efekt	Faza badań	Piśmiennictwo
sutent (SU11248)	inhibitor RKT	c-KIT ↓ angiogeneza ↓	zakończona III	53
valatinib (PTK 787/ ZK222584)	inhibitor RKT	VEGFR 1 i 2 ↓ angiogeneza ↓	zakończona II	53
nilotinib (AMN107)	inhibitor RKT	c-KIT ↓ PDGFR ↓	I, III	53
sorafenib	inhibitor RKT	RAF ↓ VEGFR ↓ angiogeneza ↓	II	53,66
cediranib (AZD2171)	inhibitor RKT	VEGFR 1,2,3 ↓	II	53
everolimus (RAD001)	inhibitor mTOR	proliferacja ↓ apoptoza ↑	I/II	46,68
17-AAG	inhibitor hsp-90	c-KIT ↓	zakończona I	4,53

↑ – aktywacja; ↓ – zahamowanie.

niami w leczeniu. Ustalono, że komórki mięsaków z ekspresją genu *VEGF* wykazują oporność na dokсорubicynę [75]. Dotąd udało się zidentyfikować typ mutacji w genie *c-kit* (delecje i insercje w kodonach 501-502, ekson 9) lub *PDGFR* (ekson 18, mutacja D842V), który warunkuje oporność GIST na STI571 (tab. 1).

Ostatnio rozważa się również mechanizm oporności GIST na imatinib związany z podwyższoną ekspresją genu *MDR-1/ABC1*, który koduje białka odpowiedzialne za oporność wielolekową – PgP oraz BCRP/ABC2 [7,47]. Białka te są transporterami, które usuwają chemioterapeutyki z wnętrza komórki przez błonę komórkową do środowiska zewnętrznego. Dowody eksperymentalne wskazują, że imatinib jest substratem dla tych transporterów [7,47], co prawdopodobnie może się przyczynić do zmniejszenia stężenia leku w komórce i w konsekwencji jego mniejszej efektywności [47]. Inną przyczyną oporności na imatinib może być jego oddziaływanie z kwaśną glikoproteiną α -1 (α -1 acid glycoprotein – AGP) obecną w surowicy. Przy dużym stężeniu białka AGP we krwi, ilość niezwiązanego z tym białkiem imatinibu jest śladowa i niewystarczająca do zahamowania proliferacji komórek nowotworowych [29].

Wiele mechanizmów oporności udało się zidentyfikować w ciągu kilku ostatnich lat i prawdopodobnie zakres wiedzy na ten temat powiększy się w następnych latach. Lepsze zrozumienie mechanizmów jest istotne w poszukiwaniach skutecznych terapii. Obecnie prowadzone są badania nad inhibitorami onkogennej kinazy tyrozynowej c-KIT, innymi niż imatinib. Chemioterapeutyki testowane w hodowlach komórek nowotworowych opornych na imatinib wykazały zahamowanie aktywności enzymatycznej c-KIT [56]. Ponadto, niektóre z testowanych związków okazały się inhibitorami innych kinaz tyrozynowych, m.in. PDGFR, VEGFR, RAF. Powyższe doniesienia pozwalają przypuszczać, że w przyszłości związki te mogą być wykorzystane w walce z nowotworami opornymi na imatinib, ale charakteryzującymi się obecnością mutacji w kinazach tyrozynowych. Jednym z takich leków jest sutent (SU11248), którego substancją czynną

jest jableczan sunitinibu (ryc. 2). Stwierdzono, że nowotwory z mutacją w genie *c-kit* w obrębie eksonu 9 są wrażliwe na ten preparat [64]. W sierpniu 2006 r. Komisja Europejska warunkowo dopuściła sutent jako lek w terapii zaawansowanego i/lub przerzutowego GIST oraz raka nerki. 11 stycznia 2007 r. sutent został zaakceptowany jako nowy lek przeciwko GIST [27]. Sutent podobnie jak imatinib jest inhibitorem kinazy c-KIT, jednak w przeciwieństwie do STI571 zmniejsza ukrwienie guza, a tym samym zmniejsza jego zaopatrzenie w składniki odżywcze [27], co skutkuje zmniejszeniem ryzyka przerzutów (tab. 2). Oprócz sutentu, inne inhibitory kinaz tyrozynowych, m.in. valatinib (PTK787/ZK222584) [36,66], nilotinib (AMN107) [22,46], sorafenib [53,66] i cediranib (AZD2171) [53] (ryc. 2.) są obecnie testowane w I, II i III fazie badań klinicznych (tab. 2). Niezależnie od badań nad tymi chemioterapeutykami, prowadzone są eksperymenty w terapiach skojarzonych imatinibu z inhibitorem (RAD001) białka mTOR (ryc. 2). Sugeruje się, że białko mTOR może być zaangażowane w kaskadę sygnałów PI3K/Akt/mTOR, która prowadzi do nabycia przez GIST złośliwego charakteru (tab. 2). Takie skojarzone użycie leków okazało się efektywne w stosunku do linii komórkowych nowotworu GIST opornych na imatinib [45,68].

Innym kierunkiem leczenia GIST opornego na imatinib są poszukiwania inhibitorów białka szoku cieplnego hsp-90, które oddziałuje z białkiem c-KIT. Białko c-KIT, niezależnie od mutacji w genie *c-kit*, oddziałuje z hsp-90, co prowadzi do stabilizacji i ochrony c-KIT przed degradacją w proteosomach. Wykazano, że inhibitor 17-AAG (ryc. 2) białka hsp-90 hamuje aktywność onkogennej kinazy c-KIT, a tym samym fosforylację białek uczestniczących w przekazywaniu sygnału do jądra i w efekcie końcowym hamuje proliferację komórek [4]. Obecnie trwają badania kliniczne nad toksycznością analogu 17-AAG u pacjentów z GIST opornych na imatinib [53] (tab. 2).

Reasumując, jednym z wyzwań współczesnej onkologii jest indywidualizacja terapii, co znalazło potwierdzenie w leczeniu chorych z GIST, u których rodzaj mutacji



w genach *c-kit* i *PDGFR* warunkował różną wrażliwość na imatinib i jego dawkę. Badania nad tym rodzajem nowotworu powinny być nadal kontynuowane ze szczególnym

uwzględnieniem poznania mechanizmów odpowiedzialnych za przyczynę oporności na ten lek, a także nad użyciem alternatywnych chemioterapeutyków.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Antonescu C.R., Besmer P., Guo T., Arkun K., Hom G., Koryotowski B., Leversha M.A., Jeffrey P.D., Desantis D., Singer S., Brennan M.F., Maki R.G., DeMatteo R.P.: Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 4182–4190
- [2] Ashman L.K.: The biology of stem cell factor and its receptor C-kit. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 1999; 31: 1037–1051
- [3] Baekelandt M., Holm R., Nesland J.M., Tropé C.G., Kristensen G.B.: Expression of apoptosis-related proteins is an independent determinant of patient prognosis in advanced ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2000; 18: 3775–3781
- [4] Bauer S., Yu L.K., Demetri G.D., Fletcher J.A.: Heat shock protein 90 inhibition in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Res.*, 2006; 66: 9153–9161
- [5] Blume-Jensen P., Claesson-Welsh L., Siegbahn A., Zsebo K.M., Westermark B., Heldin C.H.: Activation of the human *c-kit* product by ligand-induced dimerization mediates circular actin reorganization and chemotaxis. *EMBO J.*, 1991; 10: 4121–4128
- [6] Buchdunger E., Cioffi C.L., Law N., Stover D., Ohno-Jones S., Druker B.J., Lydon N.B.: Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits *in vitro* signal transduction mediated by *c-kit* and platelet-derived growth factor receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000; 295: 139–145
- [7] Burger H., van Tol H., Boersma A.W., Brok M., Wiemer E.A., Stoter G., Nooter K.: Imatinib mesylate (STI571) is a substrate for the breast cancer resistance protein (BCRP)/ABCG2 drug pump. *Blood*, 2004; 104: 2940–2942
- [8] Casali P.G., Verweij J., Zalcberg A., LeCesne A., Reichardt P., Ray-Coquard I., Wendtner C., Hudson I., Di Paola E.D., Van Glabbeke M., Bertulli R., Chillon H., Nielsen O.S.: Imatinib (Gleevec) 400 vs 800 mg daily in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST): a randomized phase III trial from the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group (ISG), and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG). A toxicity report. *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2002; abstr. 1650
- [9] Chiappa A., Zbar A.P., Innis M., Garriques S., Bertani E., Biffi R., Pruneri G., Luzzato F., Vigna P.D., Trovato C., Andreoni B.: Prognostic factors affecting survival after surgical resection of gastrointestinal stromal tumours: a two-unit experience over 10 years. *World J. Surg. Oncol.*, 2006; 4: 73
- [10] Cooper P.N., Quirke P., Hardy G.J., Dixon M.F.: A flow cytometric, clinical, and histological study of stromal neoplasms of the gastrointestinal tract. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1992; 16: 163–170
- [11] Corless C.L., Fletcher J.A., Heinrich M.C.: Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.*, 2004; 22: 3813–3825
- [12] Corless C.L., McGreevey L., Haley A., Town A., Heinrich M.C.: KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *Am. J. Pathol.*, 2002; 160: 1567–1572
- [13] Corless C.L., Schroeder A., Griffith D., Town A., McGreevey L., Harrell P., Shiraga S., Bainbridge T., Morich J., Heinrich M.C.: PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and *in vitro* sensitivity to imatinib. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23: 5357–5364
- [14] Cunningham R.E., Federspiel B.H., McCarthy W.F., Sobin L.H., O'Leary T.J.: Predicting prognosis of gastrointestinal smooth muscle tumors. Role of clinical and histologic evaluation, flow cytometry, and image cytometry. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1993; 17: 588–594
- [15] D'Amato G., Steinert D.M., McAuliffe J.C., Trent J.C.: Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control*, 2005; 12: 44–56
- [16] Debiec-Rychter M., Cools J., Dumez H., Sciot R., Stul M., Mentens N., Vranckx H., Wasag B., Prenen H., Roesel J., Hagemeyer A., Van Oosterom A., Marynen P.: Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology*, 2005; 128: 270–279
- [17] Debiec-Rychter M., Lasota J., Sarlomo-Rikala M., Kordek R., Miettinen M.: Chromosomal aberrations in malignant gastrointestinal stromal tumors: correlation with c-KIT gene mutation. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 2001; 128: 24–30
- [18] Debiec-Rychter M., Sciot R., Le Cesne A., Schlemmer M., Hohenberger P., van Oosterom A.T., Blay J.Y., Leyvraz S., Stul M., Casali P.G., Zalcberg J., Verweij J., Van Glabbeke M., Hagemeyer A., Judson I.; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; The Italian Sarcoma Group; Australasian GastroIntestinal Trials Group: KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur. J. Cancer.*, 2006; 42: 1093–1103
- [19] DeMatteo R.P.: The GIST of targeted cancer therapy: a tumor (gastrointestinal stromal tumor), a mutated gene (*c-kit*), and a molecular inhibitor (STI571). *Am. J. Surg. Oncol.*, 2002; 9: 831–839
- [20] DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D., Mudan S.S., Woodruff J.M., Brennan M.F.: Two hundred gastrointestinal stromal tumors recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann. Surg.*, 2000; 231: 51–58
- [21] Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D., Van den Abbeele A.D., Eisenberg B., Roberts P.J., Heinrich M.C., Tuveson D.A., Singer S., Janicek M., Fletcher J.A., Silverman S.G., Silberman S.L., Capdeville R., Kiese B., Peng B., Dimitrijevic S., Druker B.J., Corless C., Fletcher C.D., Joensuu H.: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 347: 472–480
- [22] Dileo P., Bauer S., Van den Abbeele A., Morgan J.A., George S., Salesi J.M., Veronese L., Manley P., Fletcher J.A., Demetri G.D.: Results with AMN107, a novel kinase inhibitor, in gastrointestinal stromal tumor (GIST): preclinical rationale and early results in a patient (Pt) with imatinib (IM)-resistant GIST. *Gastrointestinal Cancers Symposium*, 2006; abstr. 53
- [23] Druker B.J., Sawyers C.L., Kantarjian H., Resta D.J., Reese S.F., Ford J.M., Capdeville R., Talpaz M.: Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344: 1038–1042
- [24] Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J., Peng B., Buchdunger E., Ford J.M., Lydon N.B., Kantarjian H., Capdeville R., Ohno-Jones S., Sawyers C.L.: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344: 1031–1037
- [25] Druker B.J., Tamura S., Buchdunger E., Ohno S., Segal G.M., Fanning S., Zimmermann J., Lydon N.B.: Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat. Med.*, 1996; 2: 561–566
- [26] El-Rifai W., Sarlomo-Rikala M., Andersson L.C., Miettinen M., Knuutila S.: High-resolution deletion mapping of chromosome 14 in stromal tumors of the gastrointestinal tract suggests two distinct tumor suppressor loci. *Genes Chromosomes Cancer*, 2000; 27: 387–391
- [27] Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (EPAR) Sunit. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sunit/068706p1.pdf> (28.05.2008)
- [28] Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C., Gorstein F., Lasota J., Longley B.J., Miettinen M., O'Leary T.J., Remotti H., Rubin B.P., Shmookler B., Sobin L.H., Weiss S.W.: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum. Pathol.*, 2002; 33: 459–465
- [29] Gambacorti-Passerini C., Zucchetti M., Russo D., Frapolli R., Verga M., Bungaro S., Tornaghi L., Rossi F., Pioltelli P., Pogliani E., Alberti D., Corneo G., D'Incalci M.: Alpha 1 acid glycoprotein binds to imatinib (STI571) and substantially alters its pharmacokinetics in chronic myeloid leukemia patients. *Clin. Cancer Res.*, 2003; 9: 625–632
- [30] Heinrich M.C., Corless C., Blanke C.D., Demetri G.D., Joensuu H., Roberts P.J., Eisenberg B.L., von Mehren M., Fletcher C.D., Sandau K., McDougall K., Ou W.B., Chen C.J., Fletcher J.A.: Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.*, 2006; 24: 4764–4774
- [31] Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D., Blanke C.D., von Mehren M., Joensuu H., McGreevey L.S., Chen C.J., Van den Abbeele A.D., Druker B.J., Kiese B., Eisenberg B., Roberts P.J., Singer S., Fletcher C.D., Silberman S., Dimitrijevic S., Fletcher J.A.: Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.*, 2003; 21: 4342–4349

- [32] Heinrich M.C., Corless C.L., Duensing A., McGreevey L., Chen C.J., Joseph N., Singer S., Griffith D.J., Haley A., Town A., Demetri G.D., Fletcher C.D., Fletcher J.A.: PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 2003; 299: 708–710
- [33] Heinrich M.C., Rubin B.P., Longley B.J., Fletcher J.A.: Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum. Pathol.*, 2002; 33: 484–495
- [34] Hirota S., Nishida T., Isozaki K., Taniguchi M., Nishikawa K., Ohashi A., Takabayashi A., Obayashi T., Okuno T., Kinoshita K., Chen H., Shinomura Y., Kitamura Y.: Familial gastrointestinal stromal tumors associated with dysphagia and novel type germline mutation of KIT gene. *Gastroenterology*, 2002; 122: 1493–1499
- [35] Hirota S., Ohashi A., Nishida T., Isozaki K., Kinoshita K., Shinomura Y., Kitamura Y.: Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology*, 2003; 125: 660–667
- [36] Joensuu H., De Braud F., Coco P., De Pas T., Putzu C., Spreafico C., Bono P., Bosselli S., Jalava T., Laurent D., Casali P.G.: Phase II, open-label study of PTK787/ZK222584 in the treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumors resistant to imatinib mesylate. *Ann. Oncol.*, 2008; 19: 173–177
- [37] Joensuu H., Roberts P.J., Sarlomo-Rikala M., Andersson L.C., Tervahartiala P., Tuveson D., Silberman S., Capdeville R., Dimitrijevic S., Druker B., Demetri G.D.: Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344: 1052–1056
- [38] Kim N.G., Kim J.J., Ahn J.Y., Seong C.M., Noh S.H., Kim C.B., Min J.S., Kim H.: Putative chromosomal deletions on 9P, 9Q and 22Q occur preferentially in malignant gastrointestinal stromal tumors. *Int. J. Cancer*, 2000; 85: 633–863
- [39] Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F., Meis-Kindblom J.M.: Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am. J. Pathol.*, 1998; 152: 1259–1269
- [40] Kinoshita K., Isozaki K., Hirota S., Nishida T., Chen H., Nakahara M., Nagasawa Y., Ohashi A., Shinomura Y., Kitamura Y., Matsuzawa Y.: *c-kit* gene mutation at exon 17 or 13 is very rare in sporadic gastrointestinal stromal tumors. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003; 18: 147–151
- [41] Lasota J., Dansonka-Mieszkowska A., Stachura T., Schneider-Stock R., Kallajoki M., Steigen S.E., Sarlomo-Rikala M., Boltze C., Kordek R., Roessner A., Stachura J., Miettinen M.: Gastrointestinal stromal tumors with internal tandem duplications in 3' end of KIT juxtamembrane domain occur predominantly in stomach and generally seem to have a favorable course. *Mod. Pathol.*, 2003; 16: 1257–1264
- [42] Lasota J., Wozniak A., Koczynski J., Dansonka-Mieszkowska A., Wasag B., Mitsuhashi T., Sarlomo-Rikala M., Lee J.R., Schneider-Stock R., Stachura J., Limon J., Miettinen M.: Loss of heterozygosity on chromosome 22q in gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a study on 50 cases. *Lab. Invest.*, 2005; 85: 237–247
- [43] Lauwers G.Y., Erlandson R.A., Casper E.S., Brennan M.F., Woodruff J.M.: Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1993; 17: 887–897
- [44] Lennartsson J., Jelacic T., Linnekin D., Shivakrupa R.: Normal and oncogenic forms of the receptor tyrosine kinase kit. *Stem Cells*, 2005; 23: 16–43
- [45] Longley B.J., Reguera M.J., Ma Y.: Classes of c-KIT activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leuk. Res.*, 2001; 25: 571–576
- [46] MacKenzie A.R., von Mehren M.: Mechanisms of mammalian target of rapamycin inhibition in sarcoma: present and future. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2007; 7: 1145–1154
- [47] Mahon F.X., Belloc F., Lagarde V.: MDR1 gene overexpression confers resistance to imatinib mesylate in leukemia cell line models. *Blood*, 2003; 101: 2368–2373
- [48] Majumder S., Brown K., Qiu F.H., Besmer P.: c-kit protein, a transmembrane kinase: identification in tissues and characterization. *Mol. Cell Biol.*, 1988; 8: 4896–4903
- [49] Medeiros F., Corless C.L., Duensing A., Hornick J.L., Oliveira A.M., Heinrich M.C., Fletcher J.A., Fletcher C.D.: KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2004; 28: 889–894
- [50] Miettinen M., Lasota J.: Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.*, 2001; 438(1): 1–12
- [51] Miettinen M., Sarlomo-Rikala M., Lasota J.: Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum. Pathol.*, 1999; 30: 1213–1220
- [52] Min K.W., Leabu M.: Interstitial cells of Cajal (ICC) and gastrointestinal stromal tumor (GIST): facts, speculations, and myths. *J. Cell. Mol. Med.*, 2006; 10: 995–1013
- [53] National Institutes of Health. *ClinicalTrials.gov*. <http://clinicaltrials.gov/ct/search?jsessionid=3873092053166108631A67FE0B05F9A?term=gist&submit=Search> (28.05.2008)
- [54] Ng E.H., Pollock R.E., Munsell M.F., Atkinson E.N., Romsdahl M.M.: Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann. Surg.*, 1992; 215: 68–77
- [55] Pollock J., Morgan D., Denobile J., Williams J.: Adjuvant radiotherapy for gastrointestinal stromal tumor of the rectum. *Dig. Dis. Sci.*, 2001; 46: 268–272
- [56] Prenen H., Cools J., Mentens N.: Efficacy of the kinase inhibitor SU11248 against gastrointestinal stromal tumor mutants refractory to imatinib mesylate. *Clin. Cancer Res.*, 2006; 12: 2622–2627
- [57] Reichardt P., Casali P.G., Blay J.Y.: A phase I study of AMN107 alone or in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2006; 24: 531
- [58] Reith J.D., Goldblum J.R., Lyles R.H., Weiss S.W.: Extragastric stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod. Pathol.*, 2000; 13: 577–585
- [59] Sakurai S., Fukasawa T., Chong J.M., Tanaka A., Fukayama M.: Embryonic form of smooth muscle myosin heavy chain (SMemb/MHC-B) in gastrointestinal stromal tumor and interstitial cells of Cajal. *Am. J. Pathol.*, 1999; 154: 23–28
- [60] Sarlomo-Rikala M., Kovatich A.J., Barusevicius A., Miettinen M.: CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod. Pathol.*, 1998; 11: 728–734
- [61] Savage D.G., Antman K.H.: Imatinib mesylate - a new oral targeted therapy. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346: 683–693
- [62] Sihto H., Sarlomo-Rikala M., Tynninen O., Tanner M., Andersson L.C., Franssila K., Nupponen N.N., Joensuu H.: KIT and platelet-derived growth factor receptor alpha tyrosine kinase gene mutations and KIT amplifications in human solid tumors. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23: 49–57
- [63] Sircar K., Hewlett B.R., Huizinga J.D., Chorneyko K., Berezin I., Riddell R.H.: Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1999; 23: 377–389
- [64] Sleijfer S., Wiemer E., Seynaeve C., Verweij J.: Improved insight into resistance mechanisms to imatinib in gastrointestinal stromal tumors: a basis for novel approaches and individualization of treatment. *Oncologist*, 2007; 12: 719–726
- [65] Steinert D.M., Oyarzo M., Wang X.: Expression of Bcl-2 in gastrointestinal stromal tumors: Correlation with progression-free survival in 81 patients treated with imatinib mesylate. *Cancer*, 2006; 106: 1617–1623
- [66] Swartz T.: The Liddy Shriver Sarcoma Initiative. http://liddyshriversarc.com/initiative.org/Newsletters/V03N02/gist_trials.htm (28.05.2008)
- [67] Tamborini E., Priel S., Negri T.: Functional analyses and molecular modelling of two c-Kit mutations responsible for imatinib secondary resistance in GIST patients. *Oncogene*, 2006; 25: 6140–6146
- [68] Van Oosterom A., Reichardt P., Blay J., Dumek H., Fletcher J., debiec-Rychter M., Shand N., Dimitrijevic S., Yap A., Demetri G.: A phase I/II trial of the oral mTOR-inhibitor everolimus (E) and imatinib mesylate (IM) in patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) refractory to IM: study update. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2005; 23: 824
- [69] Verweij J., Casali P.G., Zalcberg J., LeCesne A., Reichardt P., Blay J.Y., Issels R., van Oosterom A., Hogendoorn P.C., Van Glabbeke M., Bertulli R., Judson I.: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*, 2004; 364: 1127–1134
- [70] von Mehren M., Blanke C., Joensuu H., Heinrich M.C., Roberts P., Eisenberg B., Silberman S., Dimitrijevic S., Kiese B., Fletcher J., Fletcher C., Demetri G.D.: High incidence of durable responses induced by imatinib mesylate (Gleevec[TM]) in patients with unresectable and metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2002; abstr. 1608
- [71] Walker P., Dvorak A.M.: Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumor. Ultrastructural evidence for a newly recognized entity. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1986; 110: 309–316



- [72] Ward S.M., Sanders K.M.: Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal: from bench to bedside. I. Functional development and plasticity of interstitial cells of Cajal networks. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2001; 281: G602–G611
- [73] Wardelmann E., Merkelbach-Bruse S., Pauls K.: Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate: *Clin. Cancer Res.*, 2006; 12: 1743–1749
- [74] Zalupski M., Metch B., Balcerzak S., Fletcher W.S., Chapman R., Bonnet J.D., Weiss G.R., Ryan J., Benjamin R.S., Baker L.H.: Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: a Southwest Oncology Group Study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1991; 83: 926–932
- [75] Zhang L., Hannay J.A., Liu J., Das P., Zhan M., Nguyen T., Hicklin D.J., Yu D., Pollock R.E., Lev D.: Vascular endothelial growth factor overexpression by soft tissue sarcoma cells: Implications for tumor growth, metastasis, and chemoresistance. *Cancer Res.*, 2006; 66: 8770–8778