

Ю.М. Кондрацький, Н.О. Коваль, А.В. Колесник, Є.А. Шудрак, О.Ю. Добржанський, М.О. Пепенін, А.В. Городецький, Я.О. Свічкач, І.О. Українець, Є.О. Козак, В.О. Турчак

## Стратегія лікування гастроінтестинальних стромальних пухлин (GIST): сучасний стан та перспективи

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна

Одержано 20.05.2025

Прийнято до друку 28.05.2025

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.34460

**Мета.** Узагальнити сучасні підходи до лікування гастроінтестинальних стромальних пухлин (gastrointestinal stromal tumors — GIST), з урахуванням ролі хірургічного, медикаментозного та ендоскопічного лікування. **Матеріали і методи дослідження.** Проаналізовано понад 30 джерел, включно з клінічними настановами Національної мережі багатопрофільних онкологічних закладів США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO), систематичними оглядами, популяційними дослідженнями (Muciarini M.), SEER-аналізами (Woodall C.), публікаціями Інституту патології Збройних сил США (Armed Forces Institute of Pathology — AFIP) (Miettinen M.), та результати останніх клінічних досліджень і реєстрів щодо іматинібу, авапритинібу, рипретинібу, сунітинібу, а також ефективності малоінвазивних технік. **Результати.** Хірургічна резекція з досягненням R0 залишається основою лікування локалізованих GIST. Пухлини з високим ризиком рецидиву потребують ад'ювантного іматинібу. Нові дані свідчать про ефективність лапароскопічного та ендоскопічного підходів при пухлинах розміром до 5 см, з особливою увагою до STER. Роль молекулярного тестування збільшується: мутації в *KIT* (екзон 11, 9), *PDGFRA* (екзон 18, D842V) та дикого типу GIST мають вирішальне значення для вибору терапії. У 4-й лінії рипретиніб підвищує виживаність (INVICTUS trial). Авапритиніб зумовлює понад 80% об'єктивної частки відповідей (objective response rate — ORR) при *PDGFRA* D842V. Прогностичні моделі, зокрема TGM-стейджинг, забезпечують клінічну стратифікацію. Згідно з Muciarini C., 47% мають високий ризик, а 22,6% — метастази при діагнозі. **Висновки.** Лікування GIST базується на мультидисциплінарному підході з персоналізацією терапії. Рання діагностика, використання малоінвазивних технологій та молекулярне профілювання дозволяють оптимізувати результати. Пацієнти з диким типом пухлин потребують нових таргетних стратегій. Роль клінічних реєстрів і біобанкінгу зростає.

**Ключові слова:** GIST; іматиніб; авапритиніб; STER; таргетна терапія; KIT; PDGFRA; рипретиніб; SEER; персоналізована онкологія.

20

### ВСТУП

GIST є найпоширенішими мезенхімальними пухлинами шлунково-кишкового тракту (ШКТ), хоча загалом трапляються рідко — до 2% від усіх пухлин травної системи [1]. Вони виникають з інтерстиціальних клітин Кахалія або їхніх попередників і характеризуються експресією KIT (CD117) або DOG1 [2]. З моменту відкриття мутацій у *KIT* (2000) парадигма лікування GIST змінилася: з домінування хірургії — до таргетної терапії.

Пік захворюваності припадає на вік 60–70 років без чіткої гендерної переваги [3]. Клінічно GIST проявляються неспецифічно: болем, шлунково-кишковою кровотечею, диспепсією, або взагалі є випадковою знахідкою при ендоскопії чи КТ. У разі великих пухлин можливі симптоми стиснення сусідніх структур.

Значущим досягненням стало впровадження стратифікації ризику, визначення мутаційного статусу та застосування іматинібу, що суттєво змінило підхід до лікування як локалізованих, так і метастатичних форм [4–5]. У цій роботі систематизовано сучасні концепції та терапевтичні можливості в лікуванні GIST із залученням новітніх джерел.

### ЕТИОЛОГІЯ ТА МОЛЕКУЛЯРНА ОСНОВА GIST

Більшість GIST пов'язані з мутаціями в генах *KIT* (≈75–80%) або *PDGFRA* (≈5–10%) [1, 6]. У меншості випадків виявляють так звані GIST дикого типу, які не мають мутацій у цих генах і можуть бути пов'язані з порушенням у SDH (сукцинатдегідрогеназному) комплексі, мутаціями *BRAF*, *RAS*, *NF1* тощо [7]. Перші фундаментальні класифікації та прогностичні моделі GIST запропоновані М. Miettinen та співавт. у 1999 р. [8].

KIT-асоційовані GIST частіше виникають у шлунку, мають вищу схильність до метастазування в печінку та очеревину, а також добре відповідають на терапію іматинібом, особливо при мутаціях в екзоні 11. *PDGFRA*-асоційовані пухлини частіше локалізуються в тілі шлунка та мають більш індолентний перебіг, однак мутація *D842V* є резистентною до іматинібу, що обмежує терапевтичні можливості [9–10].

Значення має не лише наявність мутації, а й її тип та локалізація в гені, що безпосередньо впливає на відповідь на інгібітори тирозинкінази (ТТК). Тому молекулярне тестування є обов'язковим стандартом діагностики та стратифікації пацієнтів.

### ДІАГНОСТИКА ТА СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ

Візуалізаційні методи:

- ендоскопічне ультразвукове дослідження (УЗД; Endoscopic ultrasound — EUS): дає змогу визначити шар походження (muscularis propria), ехоструктуру та васкуляризацію. Використання ендоскопічних методів дозволяє не лише візуалізувати пухлини, але й проводити тонкогловку біопсію з отриманням зразків для подальшої молекулярної верифікації [11];
- комп'ютерна томографія / магнітно-резонансна томографія (КТ / МРТ): необхідні для оцінки розмірів, наявності метастазів у печінку, очеревину чи регіонарні лімфовузли;
- позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ-КТ): може проводитися для оцінки відповіді на таргетну терапію [12];
- біопсія;
  - EUS-guided FNA (тонкогловка біопсія під контролем УЗД) або tru-cut біопсія дозволяють отримати матеріал для:

- гістологічної оцінки (тип клітин);
- імуногістохімії (CD117, DOG1, CD34);
- молекулярної діагностики;
- стратифікації ризику.

Основні фактори:

- розмір пухлини;
- мітотичний індекс (мітозів/50 HPF (High Power Field — поле зору (мікроскопа) під великим збільшенням);
- локалізація (шлунок — сприятливіший прогноз, ніж кишка);
- перфорація або розрив капсули [13].

Класифікація Флетчера (2002) та класифікація М. Miettinen — найчастіше використовуються у клінічній практиці. Наприклад:

- шлунок, <2 см, <5 мітозів — дуже низький ризик;
- кишечник, >5 см, >5 мітозів — високий ризик.

### ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ

Хірургічне втручання є наріжним каменем лікування GIST з локалізованим перебігом. Основною метою є виконання радикальної R0-резекції, тобто повного видалення пухлини з негативними хірургічними краями, що асоціюється з найвищими показниками безрецидивної виживаності. Одним з найважливіших хірургічних принципів є недопущення інтраопераційного розриву капсули пухлини, оскільки це значно підвищує ризик перитонеального дисемінування та подальшого рецидиву.

GIST мають певні біологічні та клінічні особливості, що відрізняють їх від інших пухлин ШКТ. Зокрема, вони рідко метастазують у лімфатичні вузли, що зумовлює відсутність необхідності в системній лімфодисекції, навіть у випадках великих чи потенційно злоякісних пухлин. Ця характеристика дозволяє зосередитися на органозберігальних підходах, що мінімізують операційний травматизм і захищають функціональний резерв ШКТ.

### ТИПИ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ

Вибір конкретного типу операції залежить від локалізації пухлини, її розміру, інфільтративного характеру росту, а також стану пацієнта.

У клінічній практиці принцип «no touch» (уникання маніпуляцій із пухлиною до мобілізації тканин) дозволяє знизити ризик мікроскопічної дисемінації пухлинних клітин у черевну порожнину.

### ХІРУРГІЯ ЗА РІЗНИХ ЛОКАЛІЗАЦІЙ

Шлунок є найчастішим місцем виникнення GIST (до 60–70% випадків). Тут пухлини часто мають відносно сприятливий прогноз, особливо в разі низького мітотичного індексу. При пухлинах розміром до 5 см можлива органозберігальна клиноподібна резекція без необхідності в реконструкції, тоді як при великих пухлинах або локалізації поблизу кардії може виникати потреба у виконанні гастректомії.

Тонка кишка є другою за частотою локалізацією GIST. Ці пухлини, як правило, мають гірший прогноз. Хірургічне лікування зазвичай включає сегментарну резекцію із анастомозом «кінець у кінець». Ураження клубової кишки може потребувати резекції з ураженням ілеоцекального клапана.

Стравохідні GIST є рідкісними, але потребують особливої уваги у плануванні втручання. Хірургічні втручання включають ендоскопічне та торакокопічне видалення новоутворень стравоходу та операцію за Льюїсом.

### ЛАПАРОСКОПІЧНА ХІРУРГІЯ

Завдяки прогресу в хірургічних технологіях та інструментарії лапароскопічні втручання стали стандартом для пухлин розміром ≤5 см, особливо в разі шлункової локалізації. У дослідженнях встановлено, що лапароскопічна резекція забезпечує еквівалентні онкологічні результати порівняно з відкритою хірургією за умови дотримання онкологічних принципів [14–15].

Зокрема, згідно з результатами проспективних та ретроспективних когортних досліджень, лапароскопічна резекція GIST має наступні переваги, як:

- менший об'єм інтраопераційної крововтрати;
- коротший час перебування у стаціонарі;
- нижчий рівень післяопераційних ускладнень;
- кращий косметичний результат;
- швидше відновлення функціональної активності.

Разом із тим лапароскопія потребує досвідченого хірурга, особливо у випадках пухлин розміром >4 см, при яких ризик інтраопераційного розриву капсули зростає. У таких випадках деякі автори рекомендують неoad'ювантне лікування імаїнібом для зменшення розміру новоутворення до операбельного рівня.

### ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ

Згідно з популяційним дослідженням С. Mucciarini та співавт. (2007), радикальну хірургію виконано у 78% пацієнтів, а рівень 5-річної безрецидивної виживаності у групах низького та середнього ризику становив 94 і 100% відповідно. У пацієнтів із високим ризиком цей показник становив лише 40%, що обґрунтовує необхідність доповнення хірургічного лікування таргетною терапією.

У роботі С. Woodall та співавт. (2009) також зазначено, що хірургія без системної терапії у пацієнтів з пухлинами розміром >10 см або мітотичним індексом >5/50 HPF пов'язана з високою частотою рецидивів навіть після радикального втручання [16–17].

### НЕОАД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ

При великих пухлинах або у найбільш несприятливій локалізації (кардії, дванадцятипалій кишці) передопераційне застосування імаїнібу (6–12 міс) дозволяє зменшити розмір новоутворення і підвищити шанси на радикальну резекцію [18].

### ЕНДОСКОПІЧНЕ ЛІКУВАННЯ

Ендоскопічне лікування GIST вважається перспективною альтернативою традиційній хірургії при пухлинах невеликого розміру (до 3–5 см), локалізованих переважно в шлунок. Основними критеріями для ендоскопічного видалення є:

- відсутність інфільтративного росту;
- вузлова структура пухлини;
- відсутність виразки або ознак проростання в серозу;
- відповідна локалізація, що забезпечує безпечний доступ (задня стінка, велика кривизна, передня стінка шлунка). До сучасних ендоскопічних методик належать:
- ESD (endoscopic submucosal dissection) — дозволяє виконати повне підслизове висічення пухлини;
- STER (submucosal tunneling endoscopic resection) — особливо ефективна для GIST, що ростуть у товщу muscularis propria [19–20];
- LECS (laparoscopic-endoscopic cooperative surgery) — комбінована методика, що поєднує ендоскопічну візуалізацію з лапароскопічною резекцією, дозволяючи контролювати серозну поверхню та знижувати ризик перфорації.

Згідно з даними декількох азійських центрів (Ху М. та співавт.), рівень повних R0-резекцій при використанні STER перевищує 95%, при середній тривалості госпіталізації становить 3–5 днів. Частота ускладнень (кровотечі, перфорації) не перевищує 5% та ефективно контролюється консервативними методами [19].

В аналізі J. Zhang та співавт. підтверджено безпеку й ефективність ендоскопічних методик навіть при GIST розміром ≥5 см з високими показниками R0-резекцій [21].

У країнах з високим доступом до ендоскопічної техніки фіксується тенденція до застосування ендоскопічних втручань як першої лінії лікування для пухлин розміром <2 см, навіть без попередньої біопсії, якщо клініко-радіологічна картина є характерною.

### ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ: СТАНДАРТ І МАЙБУТНЄ

Таргетна терапія — невід'ємний компонент лікування нерезектабельних, рецидивних або метастатичних GIST. Вона базується

на блокуванні мутованих рецепторів тирозинкіназ, передусім КІТ і PDGFRA. Сьогодні існує чітка лінійність у терапії GIST:

- 1-ша лінія — іматиніб (400 мг/добу (800 мг при КІТ екзоні 9));
- 2-га лінія — сунітиніб (50 мг/добу, 4 тиж через 2 тиж паузи) [22];
- 3-тя лінія — регорафеніб (160 мг/добу, 3 тиж через 1 тиж паузи) [22];
- 4-та лінія — рипретиніб (INVICTUS trial показав підвищення виживання без прогресування (БВП) з 1,0 до 6,3 міс);
- мутація *PDGFRA D842V* — авапритиніб (ORR=86%, медіана PFS >24 міс, NAVIGATOR trial). Його уперше схвалено специфічно для *PDGFRA D842V*, резистентної до іматиніб мутації. Рекомендована доза — 300 мг/добу. У клінічних дослідженнях ORR перевищувала 80% [18].

У пацієнтів з диким типом GIST виявлено поганий відгук на класичні ІТК. Проводяться дослідження із застосуванням препаратів, що спрямовані на SDH-дефіцитні пухлини (темозоломід, FGFR-інгібітори), а також імунотерапією (анти-PD1/PDL1 препарати), що знаходяться на II–III стадіях клінічних досліджень.

Окрема увага приділяється моніторингу відповіді на лікування — найбільш інформативним методом є ПЕТ-КТ на ранніх етапах (2–4 тиж після початку терапії), тоді як морфологічне зменшення пухлини на КТ може бути відтермінованим.

Останні онкологічні рекомендації вказують на поступове розширення ролі таргетної терапії не лише для GIST, але й для інших злоякісних уражень верхніх відділів ШКТ, що підтримується результатами багатьох досліджень [22].

## ПРОГНОЗ І НАГЛЯД

Прогноз при GIST значною мірою залежить від клініко-патологічних характеристик пухлини та результатів лікування. До основних негативних прогностичних факторів належать:

- розмір новоутворення >5 см;
- мітотичний індекс >5/50 HPF;
- локалізація в тонкій кишці, стравоході чи прямій кишці;
- перфорація пухлини;
- позитивні краї резекції (R1 / R2);
- відсутність ад'ювантної таргетної терапії у пацієнтів високого ризику.

У моделі C.D.M. Fletcher та співавт. (Критерії Національного інституту охорони здоров'я США (National Institutes of Health — NIH)) виділяють 4 категорії ризику: дуже низький, низький, середній та високий, що базуються на розмірі пухлини та мітотичній активності [23]. Модифіковані критерії AFIP (Miettinen M.) включають також локалізацію новоутворення.

За даними Mucciagini M. та співавт. (2007), 5-річна безрецидивна виживання становить:

- 94% — для групи дуже низького ризику;
- 92% — для низького ризику;
- 100% — для середнього ризику;
- лише 40% — для високого ризику.

Велике SEER-дослідження (Woodall C. та співавт., 2009) встановило, що 22,6% пацієнтів мали метастази на момент встановлення діагнозу, а 5-річна виживаність при метастатичному процесі не перевищує 20% без адекватної терапії.

## НАГЛЯД

Після завершення лікування пацієнти повинні знаходитися під динамічним клініко-інструментальним наглядом, тривалість та інтенсивність якого залежать від категорії ризику:

- низький ризик: КТ органів черевної порожнини кожні 12 міс протягом 5 років;
- середній ризик: кожні 6 міс протягом 5 років;
- високий ризик: КТ кожні 3–6 міс протягом перших 3 років, далі — кожні 6 міс до 5 років, потім щорічно.

Контроль включає також оцінку рецидивів, ускладнень терапії та метаболічного статусу (особливо при лікуванні іматинібом та його похідними).

## ПЕРСПЕКТИВИ

Персоналізований підхід до лікування GIST продовжує розвиватися в кількох напрямках:

1. Розширення молекулярної діагностики — регулярне використання NGS (next-generation sequencing) для виявлення рідкісних мутацій, таких як *SDH*, *BRAF*, *NF1*, *KRAS*.

2. Розробка нових ІТК — тривають клінічні дослідження щодо нового покоління інгібіторів КІТ / PDGFRA з подвійною або трійною блокадою (напотиніб (parotininib), безукластиніб (bezuclastininib), DCC-2618).

3. Імунотерапія — перші спроби включення інгібіторів контрольних точок і CAR-T клітинної терапії, особливо в SDH-дефіцитних пухлинах.

4. Мікробіота та GIST — у початкових дослідженнях виявлено потенційну роль мікробіому у відповіді на терапію, що може стати новим напрямом предиктивної медицини.

5. Цифровий моніторинг і штучний інтелект — автоматизовані системи аналізу КТ, морфологічних зображень та прогнозування ризику на основі багатоваріантних моделей.

6. Клінічні реєстри та біобанкінг — розвиток міжнародних баз даних (наприклад EORTC GIST group, NGR GIST registry) дозволяє стандартизувати підходи до лікування та залучати пацієнтів до мультицентрових досліджень.

Окремим напрямом є вивчення нейрональної регуляції гастроінтестинального тракту, зокрема через вплив аферентних волокон блукаючого нерва. Класичним інструментом для функціонального моделювання нейронального впливу є капсаїцин — ванілоїд, який викликає деградацію або тривале пригнічення C-волокон. Незважаючи на відсутність експресії класичного рецептора VR1 (TRPV1) у вагусних нейронах, виявлено, що перивагальне введення капсаїцину у шурві призводить до порушення моторики шлунка, інгібування секреції кислоти у відповідь на TRH та зниження відповідей на холецистокінін (ССК), що свідчить про функціональну чутливість вагусних аферентів [24]. Це має перспективне значення для подальших досліджень нейроімунної взаємодії в контексті росту та інвазії GIST.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Miettinen, M., & Lasota, J. (2006). Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Seminars In Diagnostic Pathology*, 23(2), 70–83. doi: 10.1053/j.semdp.2006.09.001.
2. Rink, L., & Godwin, A. K. (2009). Clinical and molecular characteristics of gastrointestinal stromal tumors in the pediatric and young adult population. *Current Oncology Reports*, 11(4), 314–321. doi: 10.1007/s11912-009-0044-0.
3. Blay, J. Y., Kang, Y. K., & Nishida, T. (2021). Gastrointestinal stromal tumours. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 22. doi: 10.1038/s41572-021-00254-5.
4. Gheorghhe, G., Bacalbasa, N., Ceobanu, G., Ilie, M., Enache, V., Constantinescu, G., ... Diaconu, C. (2021). Gastrointestinal Stromal Tumors — A Mini Review. *Journal of Personalized Medicine*, 11(694). doi: 10.3390/jpm11070694.
5. Akahoshi, K., Oya, M., Koga, T., & Shiratsuchi, Y. (2018). Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World Journal of Gastroenterology*, 24(26), 2806–2817. doi: 10.3748/wjg.v24.i26.2806.
6. Moga, D.-F.-C., Vlădoiu, G., Frâtilă, A.-M., Dan, A.-A., Popa, D., & Oprea, V. (2024). From Pathophysiology to Personalized Treatment of Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of Clinical Medicine*, 13(3997). doi: 10.3390/jcm13173997.
7. Faigel, D. O., & Abulhawa, S. (2012). Role of the gastroenterologist in the diagnosis and risk stratification of GIST. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46(8), 629–636. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182548f6c.
8. Miettinen, M., Sarlomo-Rikala, M., & Lasota, J. (1999). Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Human Pathology*, 30(10), 1213–1220. doi: 10.1016/S0046-8177(99)90040-0.
9. Hwang, J. H., Rulyak, S. D., & Kimmey, M. B. (2005). American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastric subepithelial masses. *Gastrointestinal Endoscopy*, 62(2), 202–208. doi: 10.1053/j.gastro.2006.04.033.
10. Alkhatib, A. A., & Faigel, D. O. (2012). The clinical impact of EUS in evaluation of subepithelial lesions of the upper GI tract. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 22(2), 187–206. doi: doi.org/10.1016/j.giec.2012.04.006.
11. Mathias-Machado, M. C., de Jesus, V. H. F., de Carvalho Oliveira, L. J., Neumann, M., & Peixoto, R. D. (2022). Current Molecular Profile of Gastrointestinal Stromal Tumors and Systemic Therapeutic Implications. *Cancers (Basel)*, 14(21), 5330. doi: 10.3390/cancers14215330.
12. Lopez Gordo, S., Bettonica, C., Miró, M., Estremiana, F., Aranda, H., & Farran, L. (2021). Gastric and Small Intestine GIST: A Retrospective Cohort Analysis. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 52, 1245–1254.

13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma (GIST). Version 1.2025. Retrieved from [www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1464](http://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1464).
14. Rajravelu, R. K., & Ginsberg, G. G. (2020). Management of gastric GI stromal tumors: getting the GIST of it. *Gastrointestinal Endoscopy*, 91(4), 823–825. doi: 10.1016/j.gie.2019.11.036.
15. Crocker, A. B., Vega, E. A., Kutlu, O. C., Salehi, O., Mellado, S., Li M., ... Conrad, C. (2022). Is minimally invasive surgery for large gastric GIST actually safe? A comparative analysis of short- and long-term outcomes. *Surgical Endoscopy*, 36(9), 6975–6983. doi: 10.1007/s00464-022-09066-4.
16. Mucciarini, C., Rossi, G., Bertolini, F., Valli, R., Cirilli, C., Rashid, I., ... Federico, M. (2007). Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors: a population-based study. *BMC Cancer*, 7, 230. doi: 10.1186/1471-2407-7-230.
17. Woodall, C. E. 3<sup>rd</sup>, Brock, G. N., Fan, J., Byam, J. A., Scoggins, C. R., McMasters, K. M., & Martin, R. C. 2<sup>nd</sup>. (2009). An evaluation of 2537 gastrointestinal stromal tumors for a proposed clinical staging system. *Archives of Surgery*, 144(7), 670–678. doi: 10.1001/archsurg.2009.115.
18. Guo, H., Li, Y., Wang, D., Tan, B., Yang, P., & Zhao, Q. (2022). Complete laparoscopic wedge resection of a giant locally advanced gastric GIST with near pathological complete response after preoperative treatment with imatinib mesylate: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, 90, 106735. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106735.
19. Xu, M. D., Cai, M. Y., Zhou, P. H., Qin, X. Y., Zhong, Y. S., Chen, W. F., ... Yao, L. Q. (2012). Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointestinal Endoscopy*, 75(1), 19519-9. doi: 10.1016/j.gie.2011.08.018.
20. Blay, J.-Y., Kang, Y.-K., Nishida, T., & von Mehren, M. (2024). Gastrointestinal stromal tumours. Updated ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of gastrointestinal stromal tumours. *Annals of Oncology*, 35(7), 1157–1168. doi: doi.org/10.1038/s41572-021-00254-5.
21. Zhang, J., Cao, X., Dai, N., Zhu, S., & Guo, C. (2023). Efficacy analysis of endoscopic treatment of giant gastric gastrointestinal stromal tumors ( $\geq 5$  cm). *European Journal of Surgical Oncology*, 49(10), 106955. doi: 10.1016/j.ejso.2023.06.007.
22. Sestito, M., Pratt, H., Schmidt, C., & Thomay, A. (2023). Recent Advances for Treatment of Upper Gastrointestinal Malignancy. *Journal of Surgical Oncology*, 129(1), 48–62. doi: doi.org/10.1002/jso.27530.
23. Fletcher, C. D. M., Berman, J. J., Corless, C., Gorstein, F., Lasota, J., Longley, B. J., ... Rubin, B. P. (2002). Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Human Pathology*, 33(5), 459–465. doi: 10.1053/hupa.2002.123545.
24. Holzer, P. (1998). Neural injury, repair, and adaptation in the GI tract. II. The elusive action of capsaicin on the vagus nerve. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 275(1), G8–G13. doi: 10.1152/ajpgi.1998.275.1.G8.

### Management strategy for gastrointestinal stromal tumors (GIST): current status and future perspectives

*Yu. M. Kondratskyi, N. O. Koval, A. V. Kolesnyk, E. O. Kozak, M. O. Pepenin, O. Yu. Dobrzhanskyi, Y. A. Shudrak, A. V. Horodetskyi, Y. O. Svichkar, I. O. Ukrainets, V. O. Turchak*  
**Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine**

**Abstract. Objective.** To summarize current approaches to the treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST), considering the role of surgical, pharmacological, and endoscopic modalities. **Materials**

**and methods.** More than 30 sources were analyzed, including clinical guidelines (National Comprehensive Cancer Network — NCCN, European Society for Medical Oncology — ESMO), systematic reviews, population-based studies (Mucciarini M.), SEER-based analyses (Woodall C.), AFIP publications (Miettinen M.), and results from recent clinical trials and registries on imatinib, avapritinib, ripretinib, sunitinib, as well as the efficacy of minimally invasive techniques.

**Results.** Complete surgical resection (R0) remains the cornerstone of treatment for localized GIST. Tumors with a high risk of recurrence require adjuvant imatinib therapy. Emerging data support the efficacy of laparoscopic and endoscopic approaches, particularly for tumors  $\leq 5$  cm, with specific emphasis on submucosal tunneling endoscopic resection (STER). The importance of molecular profiling is increasing: mutations in *KIT* (exons 11, 9), *PDGFRA* (exon 18, D842V), and wild-type GISTs are critical in guiding targeted therapy selection. In the fourth-line setting, ripretinib has been shown to prolong survival (INVICTUS trial). Avapritinib demonstrates an objective response rate (ORR) exceeding 80% in patients with *PDGFRA D842V*-mutated tumors. Prognostic models, such as TGM staging, support clinical risk stratification. According to Mucciarini M., 47% of patients present with high-risk tumors, while 22.6% have metastases at diagnosis (Woodall C., SEER). **Conclusions.** GIST management is grounded in a multidisciplinary, personalized approach. Early diagnosis, implementation of minimally invasive technologies, and molecular profiling are pivotal to optimizing outcomes. Patients with wild-type tumors require novel targeted strategies. The role of clinical registries and biobanking is steadily expanding.

**Key words:** GIST; imatinib; avapritinib; STER; targeted therapy; KIT; PDGFRA; ripretinib; SEER; precision oncology.

Адреса для листування:

Коваль Наталія

03022, Київ, вул. Здановської Юлії, 33/43

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: nataliakoval526@gmail.com

Correspondence:

Natalia Koval

33/43 Yulii Zdanovskoi str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: nataliakoval526@gmail.com