

IMATINIB U LIJEČENJU GASTROINTESTINALNIH STROMALNIH TUMORA – ISKUSTVA KBC-a ZAGREB

IMATINIB IN GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR TREATMENT – RESULTS FROM UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE ZAGREB

DAMIR VRBANEC, BRANKA PETRIČEVIĆ, MATE MAJEROVIĆ, RANKA ŠTERN-PADOVAN, BORISLAV BELEV, MATE ŠKEGRO, DAVORIN HERCEG, STJEPKO PLEŠTINA, NATALIJA DEDIĆ-PLAVETIĆ, JASNA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ*

Deskriptori: Gastrointestinalni stromalni tumori – farmakoterapija; Pirimidini – terapijska upotreba; Piperazini – terapijska upotreba; Inhibitori proteinske kinaze – terapijska upotreba; Antitumorski lijekovi – terapijska upotreba

Sažetak. Gastrointestinalni stromalni tumori (GIST) intraabdominalni su mezenhimalni tumori koji izražavaju KIT-protein ili imaju mutaciju gena za tirozin kinazni receptor (KIT ili PDGFR α). Kod većine GIST-a postoji odgovor na imatinib mesilat koji selektivno inhibira KIT i PDGFR α te se smatra standardnom terapijom za uznapredovali i/ili metastatski GIST. U

* **Klinika za onkologiju, Zavod za internističku onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Vrbanc, dr. med.; mr. sc. Borislav Belev, dr. med.; Davorin Herceg, dr. med.; doc. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.; mr. sc. Natalija Dedić-Plavetić, dr. med.); **Katedra za patofiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Branka Petričević, dr. med.); **Klinika za kirurgiju, Zavod za abdominalnu kirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Mate Majerović, dr. med.; doc. dr. sc. Mate Škegro, dr. med.); **Zavod za radiologiju, Klinički bolnički centar**

Zagreb (prof. dr. sc. Ranka Štern-Padovan, dr. med.); **Zavod za patologiju, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Jasna Jakić-Razumović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Vrbanc, Klinika za onkologiju, Zavod za internističku onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatičeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 25. srpnja 2005., prihvaćeno 23. siječnja 2006.

Zavodu za internističku onkologiju liječeno je 14 bolesnika s uznapredovalim GIST-om od 2002. do kraja 2004. godine. Imatinib mesilat je primjenjivan u dozi od 400 mg na dan. Samo kod dva bolesnika doza je povišena na 800 mg na dan zbog progresije. Svi tumori imali su ekspresiju KIT-proteina potvrđenu imunohistokemijski. Srednja dob pacijenata bila je 56 godina. Liječeno je 12 muškaraca i 2 žene. Kod 6 pacijenata primarno sjelo tumora bilo je tanko crijevo, u 4 mezenterij te u 4 želudac. Srednje trajanje liječenja bilo je 14 mjeseci (2 do 32 mjeseca). U šest bolesnika postignuta je parcijalna remisija, također u šest održano je stabilno stanje, dva bolesnika imala su progresiju. Kompletna remisija bolesti nije postignuta ni u jednog bolesnika. Nuspojave liječenja bile su prihvatljive i ni u jednog pacijenta nisu zahtijevale sniženje doze niti prekid liječenja. Naši rezultati pokazuju učinkovitost ciljane antitumorske terapije imatinib mesilatom kod uznapredovalog i/ili metastatskog GIST-a te odgovaraju onima iz literature.

Descriptors: Gastrointestinal stromal tumor – drug therapy; Pyrimidines – therapeutic use; Piperazines – therapeutic use; Protein kinase inhibitors – therapeutic use; Antineoplastic agents – therapeutic use

Summary. Gastrointestinal stromal tumours (GIST) may be defined as intraabdominal mesenchymal tumours that express KIT protein or have an activating mutation in class III receptor tyrosine kinase gene (KIT or PDGFR α). Most GISTs respond to imatinib mesylate, which selectively inhibits both KIT and PDGFR α , and is now considered standard systemic therapy for advanced GIST. We assessed the antitumour response of patients treated with imatinib mesylate who had advanced and/or metastatic (GIST). In the Department of Medical Oncology fourteen (14) patients with advanced GIST were treated in the period from year 2002 to 2004. Imatinib mesylate was applied at the dose of 400 mg daily. Only two patients required dose enlargement up to 800 mg. All tumours had positive immunohistochemical expression of KIT. Median age of patients was 56 years. 12 male patients and 2 female patient was treated. Considering primary site of tumour we had 6 small intestine, 4 mesenterium and 4 gastric tumours. Mean duration of the treatment was 14 months (5 to 30 months). Six patients had partial remission, six had stable disease and two progression. Complete remission has not been achieved in any patient. Side-effects were mild and no patient required dose reduction or treatment discontinuation. Our results show the effectiveness of targeted antitumour therapy with imatinib mesylate in advanced and/or metastatic GIST, and correspond to those in literature.

Liječ Vjesn 2006;128:161–166

Gastrointestinalni stromalni tumori (GIST) najčešći su mezenhimalni tumori gastrointestinalnog trakta. Incidencija im se kreće od 15 do 20 slučajeva na 1 000 000 stanovnika. Smatra se da potječu iz Cajalovih stanica crijevne stijenke važnih u crijevnoj motoričkoj funkciji. Pripadaju skupini tzv. sarkoma mekih tkiva (engl. soft tissue sarcomas) koji su odgovorni za 0,1%–3% svih zloćudnih tumora probavnog trakta i čine ukupno 5% svih sarkoma mekih tkiva. Oko 60% se javlja u želucu, 25% u tankom crijevu, 10% u kolonu i rektumu, a ostatak u drugim dijelovima gastrointestinalnog trakta kao što su žučni mjehur, crvuljak, omentum ili mezenterij. Prije su bili klasificirani kao leiomiomi, leioblastomi ili leiomiosarkomi, dok se danas zna da se radi o posebnoj skupini tumora. GIST se otkriva prosječno u 58. godini života, s češćom pojavnosti u muškaraca.¹

85%–95% gastrointestinalnih stromalnih tumora pokazuje ekspresiju tzv. KIT-proteina. KIT je 145-kD transmembranski glikoprotein koji služi kao receptor za čimbenik matičnih stanica (SCF – engl. stem-cell factor) i ima aktivnost tirozin kinaze. Kodira ga KIT-protoonkogen lociran na kromosomu 4q11-q12. Strukturno, KIT-tirozin kinaza je tip III tirozinkinaznih receptora, slična receptorima za čimbenik stimulacije kolonije makrofaga, čimbenika rasta podrijetlom iz trombocita i liganda FLT3 hematopoetskog čimbenika rasta.^{2,3} Na slici 1. prikazana je struktura KIT-receptora. KIT-funkcija je važna za razvoj tzv. IC stanica (intersticijalne Cajalove stanice), kao i za razvoj mastocita, germinativnih stanica i hematopoetskih progenitorskih stanica. Vezanje primjerice SCF-a na KIT rezultira homodimerizacijom, aktivacijom tirozin kinaze i posljedičnom fosforilacijom različitih supstrata i prijenosom signala u stanicu. Osnovno patogenetsko zbivanje u GIST-u je konstitutivna aktivacija (fosforilacija) KIT-proteina. Za razliku od normalnog KIT-proteina, mutirani KIT ne zahtijeva ligand za dimerizaciju ili autofosforilaciju. Učestalost KIT-mutacije varira u različitim studijama i opisano je da se mutirani KIT

nalazi u 80–90% metastatskih gastrointestinalnih stromalnih tumora. Opisane su mutacije KIT-gena u eksonu 11 (60%), 9 (13%), 13 (1,2%) i 17 (0,6%).^{4,5} Manji broj tumora ima mutaciju na genu za PDGFR α (engl. platelet derived growth factor receptor alfa), i to eksonu 18 (5,6%) ili 12 (1,5%).^{6,7}

Mali postotak GIST-a (2% do 10%) ne izražava KIT (nema ekspresije, odnosno negativno se boji) ili je taj izražaj vrlo malen. Takvi tumori predstavljaju vjerojatno heterogenu skupinu koju dijelom čine tumori s PDGFR α -mutacijom ili sa slabijim izražajem KIT-mutacije. Važno je također znati da ni svi KIT-pozitivni tumori nisu GIST. KIT je isto tako izražen u mnogim drugim tumorima poput sinovijalnog sarkoma, melanoma, glioma, u anaplastičnom limfomu velikih stanica i dr. Stoga se dijagnoza GIST-a postavlja na temelju tumorske stanične morfologije, radiološkog nalaza i kliničkog tijeka. Osim KIT-a približno 60% do 70% gastrointestinalnih stromalnih tumora izražava CD34, 20% do 40% glatko-mišićni aktin, a rjeđe dezmin (<2%) ili S100 (<5%).^{4,8}

Imatinib mesilat (STI571, Glivec) jest 2-fenilpirimidinski derivat koji sprečava vezanje adenozin trifosfata i time koči fosforilaciju. Selektivni je inhibitor određenih protein tirozin kinaza poput primjerice unutarstanične ABL-kinaze, kimernog BCR-ABL fuzijskog onkoproteina kronične mijeloične leukemije te transmembranskog KIT-receptora i PDGF-receptora.^{8–12}

Bolesnici i metode

U razdoblju od rujna 2001. do prosinca 2004. godine u Zavodu za internističku onkologiju KBC-a Zagreb imatinib mesilatom liječeno je ukupno 14 bolesnika s uznapredovalim GIST-om (11 pacijenata s metastatskom bolesti i 3 s lokalno uznapredovalom). U šest bolesnika primarni tumor

Tablica 1. Podaci o pacijentima prije početka terapije imatinib mesilatom
Table 1. Patient data prior to imatinib mesylate treatment

Demografski podaci / Demographic data	
Dob / Age	56 (31–74)
Spol / Gender	12 M, 2 Ž / 12 M, 2 F
Primarno sjelo bolesti / Primary site of tumor	
Tanko crijevo / Small intestine	6
Želudac / Stomach	4
Mezenterij / Mesenterium	4
Vrijeme proteklo od primarne dijagnoze / Period from diagnosis	
<12 mjeseci / <12 months	6
12–24 mjeseca / months	7
>24 mjeseca / months	1
Mjesto aktivne bolesti/ Site of active disease	
Primarni tumor / Primary tumor	10 (71%)
Jetra / Liver	10 (71%)
Limfni čvorovi / Lymph nodes	2 (14%)
Kosti / Bone	1 (7%)
Pleura / Pleura	1 (7%)
Omentum / Omentum	1 (7%)

Tablica 2. Rezultati liječenja bolesnika s GIST-om imatinib mesilatom
Table 2. Imatinib mesylate treatment results of patients with GIST

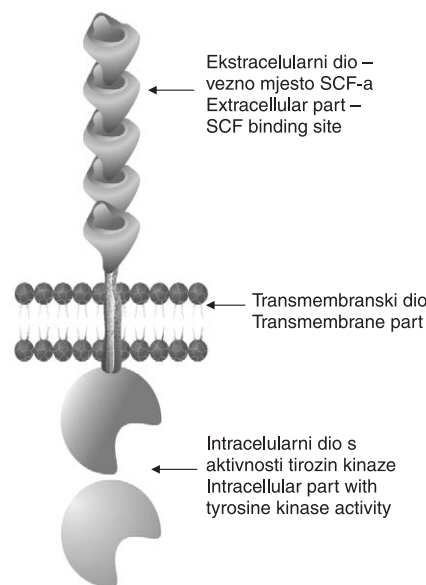
Broj pacijenata / Number of patients	14
Uznapredovalost tumora prije terapije imatinibom / Disease stage prior to imatinib treatment	11 metastatskih / metastatic 3 lokalno uznapredovala / locally advanced
Prosječno vrijeme praćenja / Mean duration of follow up	14 mjeseci / months
Učinak terapije / Effect of therapy	6 djelomična remisija / partial remission 6 stabilno stanje / stable disease 2 progresija bolesti / disease progression

smješten je u tankom crijevu, kod četiri u želucu te kod četiri u mezenteriju. Prosječna dob pacijenata bila je 56 godina. Podaci o pacijentima navedeni su na tablici 1.

Kriterij za primjenu imatinib mesilata bio je histološki potvrđen lokalno uznapredovali ili metastatski GIST koji izražava KIT-protein (imunohistokemijski potvrđen detekcijom njegova izvanstaničnog epitopa CD 117). Pacijenti uključeni u terapiju morali su biti stariji od 18 godina, imati ECOG-status manji od 4, također su morali imati broj neutrofila veći od $1,5 \times 10^9/L$, broj trombocita veći od $100 \times 10^9/L$, vrijednost kreatinina do najviše 1,5 puta višu od normalne, ukupni bilirubin manji od 1,5 puta gornje granice normalne vrijednosti.

Kriteriji za procjenu terapijskog odgovora bili su RECIST¹³ (engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours): za djelomičnu remisiju smanjenje zbroja površina mjerljivih lezija za 50% i više, za progresiju povećanje zbroja površina mjerljivih lezija za 50% i više, stabilna bolest definirana je terapijskim odgovorom između parcijalne regresije i progresije, potpuna regresija potpunim nestankom lezija.

Imatinib je primjenjivan u standardnoj dozi od 400 mg na dan. U slučaju progresije bolesti kod dva bolesnika doza je povišena na 800 mg na dan. Proširenost bolesti određena je prije i tijekom liječenja. Od laboratorijskih pretraga praćene su vrijednosti kompletne krvne slike uz standardne biokemijske parametre (kreatinin, bilirubin, AST, ALT, gamaGT, alkalna fosfataza, laktat dehidrogenaza, kalij, natrij, glu-



Slika 1. Struktura KIT-receptora
Figure 1. KIT receptor structure

koza, kalcij), i to prvi mjesec svaki tjedan, a potom u mjesecnim intervalima. Od radioloških metoda osim rendgenograma srca i pluća, kompjutorizirana tomografija (CT) abdomena rađena je prije i nakon 2, 4 i 6 mjeseci, a potom svaka tri mjeseca do progresije bolesti.

Rezultati

U svih 14 pacijenata terapija imatinib mesilatom započeta je u dozi od 400 mg na dan. U dva bolesnika je zbog progresije bolesti doza povišena na 800 mg. Nije bilo indicirano sniženje doze niti prekid terapije zbog nuspojava liječenja koje su bile prihvatljive.

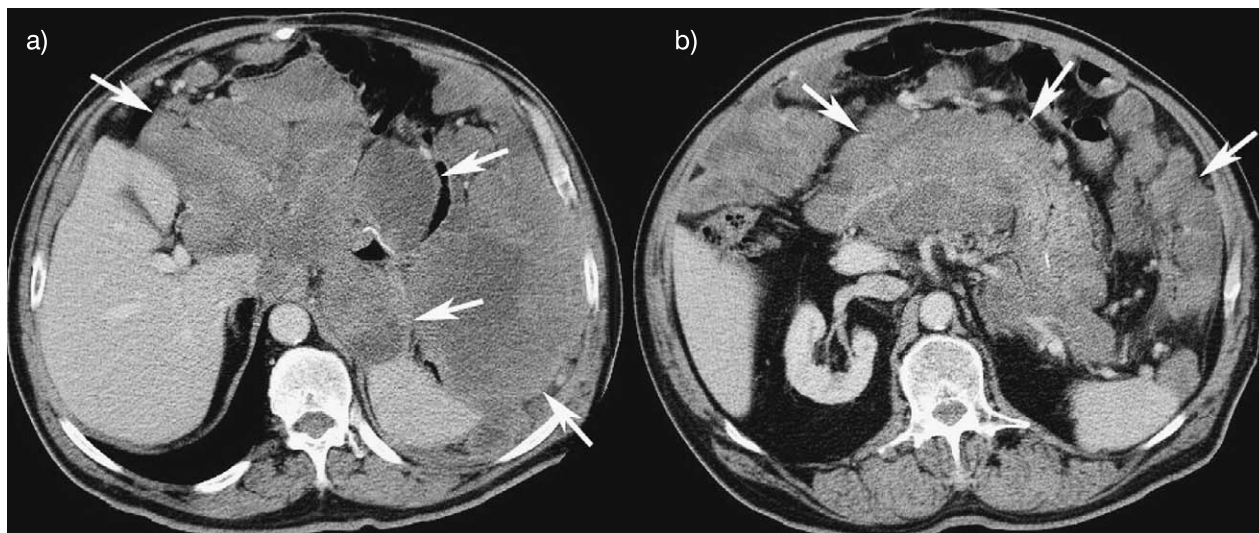
Terapija imatinibom provedena je kod 11 bolesnika s metastatskom bolesti (67% metastaza u jetri, 13% u limfnim čvorovima (retroperitoneum, mediastinum), 6,6% u kostima, 6,6% u pleuri, 6,6% u omentumu). Kod 3 bolesnika liječenje je počelo u fazi lokalno uznapredovale, odnosno kirurški inoperabilne bolesti (kod svih pacijenata mezenterij). Na slici 2. (a, b) i 3. (a, b) prikazan je terapijski odgovor na imatinib u bolesnika s GIST-om.

Liječenje je prosječno trajalo 14 mjeseci (u rasponu od 32 do 2 mjeseca). U 6 bolesnika došlo je do djelomične regresije bolesti, u 6 bolesnika bolest je bila bez promjena, dok je u dva bolesnika došlo do progresije bolesti te smrtnog ishoda. Ni u jednog bolesnika nije postignuta kompletna remisija bolesti. Rezultati liječenja naših bolesnika prikazani su na tablici 2.

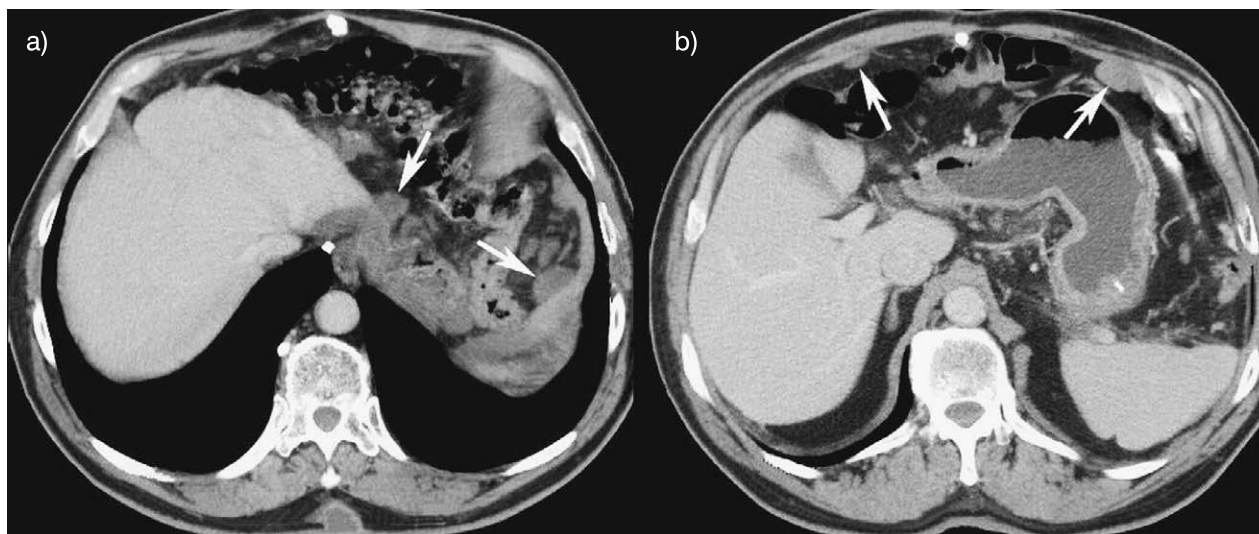
Rasprava

Prije pojave imatinib mesilata u liječenju bolesnika s inoperabilnim ili metastatskim GIST-om prognoza tih bolesnika bila je izrazito loša, preživljenje kratko i kretalo se od 10 do najviše 20 mjeseci u metastatskoj bolesti.¹

Kirurško liječenje lokalno ograničene bolesti je ključno i kompletna kirurška resekcija u tih bolesnika je osnova svake terapije. Metastaze se javljaju gotovo isključivo u dvije lokacije: jetri i intraabdominalno. Jedini izuzetak je gastrointestinalni stromalni tumor lokaliziran u rektumu koji često metastazira u pluća. Kako GIST rijetko metastazira u limfne



Slika 2. (a,b) MSCT-prikaz GIST-a primarnog sjela u mezenteriju prije početka terapije imatinibom
Figure 2. (a,b) MSCT presenting GIST of mesentery before starting treatment with imatinib



Slika 3. (a,b) Regresija tumorske mase GIST-a nakon 12 mjeseci liječenja imatinibom
Figure 3. (a,b) Regression of GIST tumor mass after 12 months of imatinib treatment

čvorove, njihova se resekcija ili biopsija ne izvodi rutinski.^{9,14,15} DeMatteo i sur. izvijestili su o 200 bolesnika s GIST-om čije je srednje preživljenje nakon kompletne resekcije primarnog tumora iznosilo 66 mjeseci prema 22 mjeseca u grupi s inkompletnom resekcijom ili neresektibilnim tumorom.¹⁶ U prospektivnoj studiji Memorial Sloan-Kettering centra za rak u grupi od 80 bolesnika s kompletnom kirurškom resekcijom tumora srednje preživljenje bilo je 55% nakon praćenja od 24 mjeseca. 2/3 navedenih bolesnika imale su tumor veći od 5 cm i nakon navedenog perioda praćenja u 27% došlo je do recidiva bolesti.¹⁷

Radioterapija ima vrlo ograničenu ulogu u liječenju bolesnika s takvim tumorima zbog njihove relativne radiorezistencije.⁹ Što se tiče kemoterapije prije pojave imatiniba nije bilo standardne terapije GIST-a. Doksorubicin i ifosfamid, dva vrlo učinkovita kemoterapeutika u liječenju sarkoma, imaju u GIST-a vrlo ograničeno djelovanje uz kratkotrajan terapijski odgovor.¹⁸⁻²⁰ Tako primjerice prema rezultatima MD Anderson centra za rak od 120 bolesnika liječenih tak-

vom kombiniranom terapijom objektivni odgovor je postignut u samo 4 bolesnika (3,3%). Sličan terapijski odgovor (4,8%) izvijestili su liječnici s Mayo klinike.²¹ Nešto bolji odgovor (13,3%) opisan je u radu Patel i sur., ali na maloj skupini bolesnika (30) tretiranih kemoterapijom na bazi ifosfamida.¹⁹

Godine 2001. objavljen je prvi slučaj uspješnog liječenja metastatskog GIST-a imatinibom i od tada je preko studija faze I, II i III potvrđena učinkovitost takvog liječenja.²² Dvije su velike studije faze III provedene istodobno u Europi i Americi (EORTC-studija i Nord American Sarcoma Intergroup study S0033). Američka studija uključila je 746 bolesnika iz 57 centara (SAD i Kanada).²³ Ukupno preživljenje nakon dvije godine iznosilo je 78%, dok je period bez progresije bolesti iznosio 50%. U 106 bolesnika je zbog progresije bolesti početna doza od 400 mg povišena na 800 mg uz odgovor od 39% (7% parcijalnog odgovora i stabilizacija bolesti u 37% bolesnika). Europska studija obuhvatila je 946 bolesnika iz 56 centara.²⁴ Terapijski odgovor postignut je u

čak 82% bolesnika (5% bolesnika imalo je kompletnu remisiju, 47% parcijalnu, a 32% stabilnu bolest). Ukupno dvogodišnje preživljenje iznosilo je 74%. Statistički ni u jednoj studiji nije bilo razlike u primijenjenoj dozi (400 mg vs. 800 mg) u preživljenju i terapijskom odgovoru pa je doza od 400 mg uzeta kao standardna početna doza. 9% do 13% bolesnika nije odgovorilo na terapiju i za njih se smatra da se radi o primarnoj rezistenciji na imatinib. Nedavno je pokazano da je terapijski odgovor vrlo vjerojatno povezan s KIT, odnosno PDGFR α -mutacijom na različitim eksonima.²⁵

Poznavajući učinkovitost imatiniba u uznapredovalom/metastatskom GIST-u, u fazi su ispitivanja i dva daljnja moguća pristupa liječenju. Prvi je tzv. adjuvantni pristup liječenja gdje se nakon kirurškog odstranjenja tumora u visokorizične grupe bolesnika (tumori velike mase, visokoga mitotskog indeksa) primjenjuje imatinib, a drugi je tzv. neoadjuvantni pristup. U neoadjuvantnom liječenju se bolesnicima s velikom tumorskom masom preoperativno daje imatinib radi smanjenja tumora i povećanja operabilnosti. U fazi ispitivanja je i moguća uloga kirurškog zahvata prije i nakon početka primjene imatiniba u smislu smanjenja tumorske mase, odnosno izbjegavanja rezistencije na imatinib. Navedeni principi liječenja su u fazi istraživanja, studije su u tijeku, bit će objavljene za nekoliko godina i ne primjenjuju se u standardnom liječenju bolesnika oboljelih od GIST-a.

Podnošenje imatiniba je dobro (u najvećeg broja bolesnika radi je o blažim ili umjerenim nuspojavama – gradus 1 ili 2), a najčešće opisane bile su edemi (periorbitalni, potkoljenice), mučnina, proljevi, mialgije, glavobolja, kožni osip, abdominalna bol. Rijetko se opisuju leukopenije, odnosno anemija nakon duže primjene. Najozbiljnija nuspojava je moguće intraabdominalno krvarenje, za koje se smatra da je uzrokovano masivnom nekrozom tumora induciranom aktivnošću lijeka.^{26,27} U našoj grupi bolesnika jedine opisane nuspojave bili su edemi (periorbitalni u dva bolesnika i potkoljenica u jednog bolesnika) te mučnine i mialgije. Ni u jednog bolesnika to nije zahtijevalo prekid terapije ili redukciju doze.

Prema epidemiološkim studijama¹ pojavnost GIST-a je nešto češća u muškaraca. U našoj grupi bolesnika to je bilo znatno češće (12 prema 2), ali je grupa premalena za donošenje nekih zaključaka za našu populaciju.

Određivanje terapijskog odgovora je vrlo složeno i za procjenu se rabi ponajprije kompjutorizirana tomografija (CT) te pozitronska emisijska tomografija (PET scan – fluorodeoksiglukoza FDG pozitronska emisijska tomografija) koja je vrlo osjetljiva na metaboličku aktivnost tumora.²⁸

Imatinib je dakle više od tri puta produžio ukupno preživljenje bolesnika s metastatskim GIST-om. To vrijedi za bolesnike tretirane i s 400 mg i s 800 mg. Dok mali broj bolesnika koji imaju progresiju usprkos terapiji imatinibom ima kratko preživljenje (<1 godine), više od 80% bolesnika ima ukupno preživljenje koje prelazi dvije godine.⁸

Ukupan postotak primarne i sekundarne rezistencije na imatinib nije poznat, ali prema rezultatima prije navedenih studija^{23,24} smatra se da za primarnu rezistenciju iznosi oko 14%. S obzirom na tu činjenicu u tijeku su ispitivanja (uglavnom faza I i II) kombinirane primjene imatiniba s drugim biološkim (ciljanim) lijekovima, odnosno drugim ciljanim inhibitorima transmembranskog KIT-receptora.

Tako je primjerice kombinacija imatiniba s mTOR-inhibitorom (mTOR pripada porodici unutarstaničnih serin/ treonin kinaza koje imaju ulogu u proliferaciji i mobilitetu stanica) pokazala moguću učinkovitost u studijama faze I u bolesnika refrakternih na imatinib. Drugi je pristup primjena

drugih inhibitora KIT-aktivnosti u imatinib-rezistentnih bolesnika. Dva lijeka iz te skupine pokazala su značajnu učinkovitost u toj skupini bolesnika. Prvi je sunitib (SU 11248)²⁹ koji osim učinka na tirozinkinaznu aktivnost KIT-a i PDGFR α ima i učinak na kočenje angiogeneze (preko VEGFR i PDGFR), a drugi dasatinib (BMS-354825) koji također ima dvojni učinak (osim što je multitirozinkinazni inhibitor djeluje i na SRC porodicu molekula).³⁰ Tako je primjerice u studiji faze III na 97 imatinib-rezistentnih bolesnika u 54% došlo do objektivnoga terapijskog odgovora nakon primjene sunitiba.

Naši rezultati prikazani u ovom radu, na relativno malom broju bolesnika pokazuju jasnu učinkovitost imatiniba u liječenju lokalno uznapredovalih (inoperabilnih) i metastatskih gastrointestinalnih stromalnih tumora i potpuno su u skladu sa do sada objavljenim rezultatima većih studija u svjetskoj medicinskoj literaturi.

LITERATURA

1. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM i sur. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. *Cancer* 2005;103:821–829.
2. Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000;103:211–225.
3. Taylor ML, Metcalfe DD. Kit signal transduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:517–535.
4. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich M. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:3813–3825.
5. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y i sur. Gain-of-function mutation of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577–80.
6. Fletcher JA. Role of KIT and platelet-derived growth factor receptors as oncoproteins. *Semin Oncol* 2004;31:4–11.
7. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A i sur. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299:708–710.
8. D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2005;12:44–56.
9. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S i sur. Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol* 2002;3:655–664.
10. Pietras K, Sjöblom T, Rubin K i sur. PDGF receptors as cancer drug targets. *Cancer Cell* 2003;3:439–443.
11. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M i sur. Effect of the tyrosine kinase inhibitors STI571 in a patients with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052–1056.
12. Eisenberg BL. Imatinib mesylate: A molecularly targeted therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Oncology* 2003;11:1–7.
13. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA i sur. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–216.
14. Blay JY, Bonvalot S, Casali P i sur. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. *Ann Oncol* 2005;16:566–578.
15. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: Emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:465–475.
16. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D i sur. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51–58.
17. DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002;33:466–77.
18. Plager C, Papadopoulos NE, Salem P i sur. Adriamycin-based chemotherapy for leiomyosarcoma of the stomach and small intestine. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1991;10:352.
19. Patel SR, Legha SS, Salem P i sur. Evaluation of ifosfamide in metastatic leiomyosarcomas of GI origin. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1991;13:352.
20. Edmonson J, Marks R, Buckner J i sur. Contrast of response D-MAP plus sargramostin between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999;18:541.
21. Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Imatinib mesylate in the treatment of gastrointestinal stromal tumour. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:105–13.
22. Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD i sur. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472–480.

23. *Maki RG.* Gastrointestinal stromal tumours respond to tyrosine kinase-targeted therapy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004 7:13–17.
24. *Verweij J, Casali PG, Zalberg J. i sur.* Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127–1134.
25. *Heinrich M, Corless CL, Demetri G i sur.* Kinase mutations and imatinib mesylate response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003;21:4342–4349.
26. *Nikolova Z, Peng B, Hubert M. i sur.* Bioequivalence, safety, and tolerability of imatinib tablets compared with capsules. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;53:433–438.
27. *Verweij J, van Oosterom A, Blay JY. i sur.* Imatinib mesylate (STI-571 Glivec, Gleevec) is an active agent for gastrointestinal stromal tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target: results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. *Eur J Cancer* 2003;39:2006–2011.
28. *Reichardt P, Schneider U, Stroszcynski, Pink D, Hohenberger P.* Molecular response of gastrointestinal stromal tumour after treatment with tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *J Clin Pathol* 2004;57: 215–217.
29. *Demetri G.D, van Oosterom AT, Blackstein M i sur.* Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of SU 11248 in patients following failure of imatinib in metastatic GIST (abstract). *Proc Amer Soc Clin Oncol.* 2005;23(suppl 16S):308s. Abstract 4000.
30. *Evans TR, Morgan JA, van den Abbeele AD i sur.* Phase I dose-escalation study of the SRC and multi-kinase inhibitor BMS-354825 in patients with GIST and other solid tumors (abstract). *Proc Amer Soc Clin Oncol.* 2005;23(suppl 16S):200s. Abstract 3034.