

Systémová cílená léčba gastrointestinálních stromálních nádorů

Beatrix Bencsiková

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav Brno

Gastrointestinální stromální nádory jsou nejčastější mezenchymální nádory gastrointestinálního traktu. Onkogenní aktivující mutace receptorových tyrozinkináz KIT (75–80 %) a PDGFRA (10 %) mají zásadní význam v molekulární patogenezi GISTu. Kompletní chirurgická resekce je standardem v léčbě lokalizovaných GISTů, avšak u třetiny pacientů dochází k recidivě do 2 let po resekci. Novější léčebné strategie a zavedení cílené léčby přináší signifikantně delší přežití pacientů s GISTem. Imatinib, inhibitor receptorových tyrozinkináz, a jeho zavedení v léčbě GISTu je nejvýznamnějším krokem a má význam v léčbě 1. linie neresekabilních nebo pokročilých GISTů, rovněž v léčbě adjuvantní po resekci GISTu s vysokým rizikem recurence. Sunitinib je indikován v léčbě druhé linie. Regorafenib byl nedávno schválen pro léčbu třetí linie pacientů s progresí nebo intolerancí léčby imatinibem a sunitinibem. Včasná identifikace skupiny pacientů rezistentních na terapii, pacientů s významnou toxicitou léčby, je důležitým cílem multidisciplinární personalizované léčby pacientů s GISTem.

Klíčová slova: gastrointestinální stromální nádory, cílená léčba, imatinib, sunitinib, regorafenib.

Targeted therapy based treatment of gastrointestinal stromal tumors

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors of gastrointestinal tract. Oncogenic activating mutations in the receptor tyrosine kinases, KIT (75–80 %) and platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA, 10 %) play a crucial role in the molecular pathogenesis of GIST. Complete surgical resection is the standard treatment for localized GISTs, however, recurrence is observed in approximately a third of patients 2 years following resection. Better treatment strategies and targeted therapies have improved survival rates for patients with GIST significantly. Imatinib, the receptor tyrosine kinase inhibitor, has revolutionized the therapeutic landscape for GIST patients and remains the mainstay first-line clinical option for both unresectable and advanced GISTs, as well as for adjuvant treatment after resection of high risk GISTs. Sunitinib is indicated as second-line therapy. Regorafenib has been approved recently as third-line treatment of patients who progressed on or are intolerant to prior imatinib and sunitinib. Early identification of patients with suboptimal response to therapy and treatment failure, as well as intolerable toxicities, is an important issue of a multidisciplinary personalized treatment of patients with GIST.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, targeted therapy, imatinib, sunitinib, regorafenib.

Onkologie 2015; 9(2): 88–92

Úvod

Gastrointestinální stromální tumor (GIST) je nejčastější mezenchymální (neepitelový) nádor trávicího ústrojí. V současné době je definován jako skupina molekulárně geneticky-heterogenních nádorů, které spojuje obdobná morfologie, imunoexpres proteinu KIT a pravděpodobný původ z tkáňového prekursoru intersticiálních Cajalových buněk (1, 2).

Přibližně 5–10 % GIST membránový protein c-KIT neexprimuje, často je pak zachycena mutace v genu PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alpha), který také kóduje příbuzný tyrozinkinázový receptor (3).

Incidence GISTů činí přibližně 10–15 případů na milion osob za rok (Národní onkologický registr, 2011). Průměrný věk nemocných je 65 let. GISTy představují 2–5 % všech gastrointestinálních nádorů.

Nejčastěji jsou sporadické GISTy (98–99 %), vzácněji je výskyt familiární na podkladě germinální mutace KIT nebo PDGFRA. Výskyt u dětí je vzácný (4).

Morfologicky se GISTy rozdělují na dvě hlavní skupiny: vřetenobuněčné a epiteloidní, četné nádory mají smíšený fenotyp (5). **Klasifikace GISTů** je založena na imunohistochemickém vyhodnocení exprese beta podjednotky mitochondriálního enzymu sukcinátdehydrogenázy (SDHB). Rozlišuje se skupina „klasických“ GISTů **SDHB-pozitivních** a skupina GISTů **SDHB-deficientních**. V rámci těchto hlavních skupin lze pak rozlišit několik podskupin na základě molekulárně genetických vlastností nádoru, které se od sebe liší jak biologickým chováním, tak odezvou na léčbu inhibitory tyrozinkináz (tabulka 1) (6).

Z klinického hlediska je hlavním účelem molekulárně genetického vyšetření GISTu predikce odpovědi na cílenou léčbu inhibitory receptorových tyrozinkináz (RTK). Mutační analýza KIT a PDGFRA genů má rovněž prognostický význam, proto by vyšetření mělo být součástí vstupní diagnostiky GISTu (s výjimkou malých < 2 cm ne-rektálních GISTů, u kterých je minimální předpoklad medikamentózní léčby) (7).

Principy systémové léčby

GIST je rezistentní vůči systémové chemoterapii, proto byla prognóza pacientů s inoperabilními nebo metastatickými nádory před zavedením cílené léčby do klinické praxe infaustní.

V terapii rizikových, inoperabilních nebo metastatických GISTů se využívá imatinib, inhibitor tyrozinkinázových receptorů KIT a PDGFRA, který zcela změnil prognózu pacientů; medián přežití nemocných s metastatickým GISTem léčených imatinibem se dnes pohybuje kolem 5 let (8). V dalších liniích se podává sunitinib a regorafenib.

Adjuvantní léčba

Recidivě onemocnění po kompletní resekci lze u pacientů s významným rizikem předejít adjuvantní terapií imatinibem (9).

Výběr pacientů k adjuvantní léčbě imatinibem by se měl řídit rizikem recidivy u konkrétního pacienta (tabulka 2). Imatinib je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s vysokým rizikem recidivy po resekci KIT pozitivního GISTu. Terapie je indikována nejdéle po dobu

Tabulka 1. Molekulárně genetická klasifikace GISTu (volně podle 6)

GIST klasifikace	Typ mutace	Odpověď na léčbu imatinibem
Sporadický GIST s mutací v genu KIT	exon 11	nejčastější, nejvíce senzitivní na imatinib 400 mg/den
	exon 9	druhý nejčastější, přínos z dávky 800 mg/den
	exon 8	vzácný
	exon 13 a 17	mohou být senzitivní
Sporadický GIST s mutací v genu PDGFRA	exony 12 a 14	imatinib-senzitivní
	exon 18	nejčastější typ Asp842Val
	exon 10	imatinib-rezistentní velmi vzácný
Sporadický „wild-type“ GIST	BRAF mutace (?), někdy mutace SDHx	
Familiární GIST	germinální mutace KIT nebo PDGFRA	
NF1-asociovaný GIST	KIT/PDGFRA a SDHx wt	imatinib rezistentní
Pediatrický GIST	typický KIT/PDGFRA wt	
Syndrom Carney-Stratakis	germinální mutace SDHx	
Carneyho trias	KIT/PDGFRA a SDHx wt	imatinib rezistentní

BRAF mutace(?): role mutace genu BRAF v tumorigenезi GISTu zatím nebyla objasněna, KIT/PDGFRA wt: nemutované alely genů KIT a PDGFRA, SDHx: souhrnné označení pro geny kódující jednotlivé podjednotky sukcinátdehydrogenázy (SDH), SDHA, SDHB, SDHC a SDHD. Syndrom Carney-Stratakis: familiární paragangliom a GIST, Carneyho trias – nefamiliární syndrom zahrnující GIST žaludku, plicní chondrom a extraadrenální paragangliom

Tabulka 2. Dělení rizika relapsu, volně podle ESMO guidelines 2012 (10)

Skupina	Parametry nádoru		Riziko relapsu *(% pacientů)			
	Mitotický index	Maximální rozměr (cm)	GIST žaludku	GIST duodena	GIST jejunu a ileu	GIST rektu
1	≤ 5	≤ 2	žádné (0)	žádné (0)	žádné (0)	žádné (0)
2		> 2 ≤ 5	velmi nízké (1,9)	nízké (8,3)	nízké (4,3)	nízké (8,5)
3a		> 5 ≤ 10	nízké (3,6)	vysoké (34)	střední (24)	vysoké (57) †
3b		> 10	střední (12)		vysoké (52)	
4	> 5	≤ 2	žádné †	††	vysoké † (50)	vysoké (54)
5		> 2 ≤ 5	střední (16)	vysoké (50)	vysoké (73)	vysoké (52)
6a		> 5 ≤ 10	vysoké (55)	vysoké (86)	vysoké (85)	vysoké (71)
6b		> 10	vysoké (86)		vysoké (90)	

Data získaná z dlouhodobého follow-up studií hodnotících GISTy žaludku u 1 055 pacientů, tenkého střeva u 629 pacientů, duodena u 144 pacientů, rektu u 111 případů (5, 11–15).

Mitotický index: počet mitóz na ploše 5 mm²

* Definováno jako progresse v průběhu follow-up nebo úmrtí na nádor

Skupiny 3a a 3b, 6a a 6b jsou hodnoceny společně z důvodu nízkého počtu pacientů

† Malý počet pacientů ve studii, †† Ve studii se nevyskytl tento typ nádoru.

36 měsíců. Pacienti s nízkým a velmi nízkým rizikem by neměli adjuvantní léčbu podstoupit.

Léčba metastatického onemocnění

Před nasazením cílené léčby je doporučováno molekulárně genetické vyšetření nádoru (16). Vztah genetického profilu a léčebné odpovědi lze shrnout následovně:

- nádory s mutací v exonu 11 genu KIT odpovídají nejlépe na léčbu imatinibem
- nádory s mutací v exonu 9 genu KIT mají delší dobu přežití bez progresse při zvýšené denní dávce imatinibu na 800 mg, mohou profitovat z léčby sunitinibem

- nádory se substitucí Asp842Val v exonu 18 genu PDGFRA jsou imatinib-rezistentní.
- SDHB-deficientní GISTy jsou necitlivé na léčbu imatinibem

Imatinib v léčbě GIST

Imatinib mesylát je perorální léčivo, malá molekula, která působí jako selektivní inhibitor tyrozin kinázových domén různých receptorů (KIT, PDGFRA, ABL a BCR-ABL). Imatinib byl nejprve použit v léčbě chronické myeloidní leukémie. V roce 2000 byla poprvé prokázána účinnost imatinibu v léčbě metastatického GISTu (17) a tato účinnost byla později potvrzena v klinických studiích fáze II a III.

V současnosti je imatinib indikován:

1. k léčbě pacientů s nově diagnostikovaným lokálně pokročilým, inoperabilním a/nebo metastatickým maligním stromálním nádorem zažívacího traktu s pozitivním KIT (CD117),
2. po nekompletní resekci GIST u pacientů bez předchozí terapie imatinibem,
3. u pacientů s lokalizovaným GIST, kde je pro komorbiditu vysoké riziko pooperační morbididy a mortality,
4. k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s významným rizikem recidivy po resekci KIT pozitivního GIST. Pacienti s nízkým a velmi nízkým rizikem by neměli léčbu podstoupit.

V 1. linii léčby pacientů s KIT (CD117) pozitivním GISTem, který je inoperabilní a/nebo metastatický je klinický přínos (dosažení parciální remise, kompletní remise nebo stabilního onemocnění) zaznamenáván u 68–84 % pacientů. Medián celkového přežití je 57 vs. 19 měsíců u historické skupiny. V metaanalýze 1 640 pacientů s metastatickým GISTem léčených ve dvou studiích fáze III měli nejdelší přežití bez progresse pacienti s mutací exonu 11 genu KIT.

Dávkování imatinibu

Počáteční dávka imatinibu je 400 mg denně. Léčba probíhá do progresse nebo nevládnutelné toxicity. V případě progresse onemocnění při léčbě imatinibem 400 mg se dávka zvyšuje na 800 mg denně (18). Dávka 800 mg se ukazuje nejefektivnější u pacientů s mutacemi exonu 9 KIT (19). Důležité je pokračovat v léčbě i po dosažení kompletní nebo parciální remise, po přerušení dochází u většiny pacientů k rychlým recidivám (20).

Vedlejší účinky imatinibu

Obecně je imatinib velmi dobře snášen, výskyt udávaných závažných nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně (s výjimkou hematologických) je velmi nízký a pohybuje se řádově od desetin procenta po několik procent. Klinicky nejdůležitější jsou nežádoucí účinky hematologické, zejména neutropenie a trombocytopenie, dále jsou to gastrointestinální potíže (nevolnost, žaludeční dyspepsie, průjem), poruchy vnitřního prostředí (otoky víček, obličeje, dolních končetin, retence tekutin), poruchy pohybového aparátu (svalové křeče, bolesti svalů, kloubů a kostí) a imunitního systému, alergické kožní reakce, pruritus, zhoršení existujících alergických onemocnění. Retence tekutin vede nejčastěji k tvorbě povrchových otoků, vzácně se mohou vyskytnout i pleurální a perikardiální výpotky ne-

Tabulka 3. Srovnání léčebných odpovědí imatinibu, sunitinibu, regorafenibu u pacientů s pokročilým nebo metastatickým GISTem (24, 25, 26)

	Linie léčby	Počet pacientů ve studii N	ORR %	SD %	TTP/PFS měsíce	mOS	Reference
Imatinib	1.	147	68,1	15,6	24	57 měs.	Blanke et al. 2008
Sunitinib	2.	207	7	53	6,1	72,7 týdnů vs. 64,9 týdnů u placeba	Demetri et al. 2012
Regorafenib	3.	133	4,5	48,1	4,8	NR	Demetri et al. 2013

ORR – celková léčebná odpověď, zahrnuje kompletní a partiální remisi; PFS – doba bez známek progresu onemocnění; TTP – čas do progresu; SD – stabilní onemocnění, alespoň po dobu 12 týdnů; mOS – medián celkového přežití; NR – nebylo dosaženo

bo ascites. Nebezpečná může být hepatotoxicita, vzácně vedoucí až k selhání jater; doporučuje se sledovat jaterní testy a zejména na počátku léčby omezit nebo nepodávat paracetamol (dle SPC EMA, 7. 11. 2001).

Rezistence na imatinib

Primární rezistence (tj. progresu po 2–3 měsících léčby) je nejčastější u pacientů s mutací KIT exonu 9 a PDGFRa exonu 18.

Sekundární rezistence (tj. progresu po iniciální stabilizaci onemocnění) vzniká především u pacientů s nádory se sekundární mutací KIT nebo PDGFRa, může docházet k aktivaci alternativní receptorové tyrozinkinázy, vzniku funkční rezistence nebo amplifikaci KIT nebo PDGFRa s následnou overexpresí příslušné receptorové tyrozinkinázy (21).

Snaha překonat primární a sekundární rezistenci GISTů vedla k vývoji nových léků zasahujících na různých úrovních. Mezi další inhibitory RTK patří sunitinib, u něhož již byl prokázán léčebný přínos po selhání imatinibu, zejména je vyšší senzitivita nádorů s mutací v exonu 9 KIT (22). Dalšími novými inhibitory RTK, které se testují v léčbě GIST, jsou nilotinib, dasatinib a sorafenib. Alternativním přístupem je užití inhibitoru ras-independentního aktivátoru MAPK – proteinkinázy C (PKC412), inhibitoru HSP 90 (heat shock protein 90) bránícího degradaci KIT, inhibitoru fosfoinositid-3 kinázy a inhibitoru mTOR (mammalian target of rapamycin), mezi něž patří sirolimus (rapamycin) a everolimus. Význam těchto molekul je zatím pouze experimentální.

Sunitinib v léčbě GIST

Sunitinib malá je perorální tyrozinkinázový inhibitor. Působí jako inhibitor receptorů pro destičkový růstový faktor (PDGFR α , PDGFR β), receptorů pro endotelový růstový faktor (VEGFR1, VEGFR2 a VEGFR3), receptoru faktoru kmenových buněk (KIT), Fms-podobné tyrozinkinázy 3 (Fms-like tyrosine kinase-3, FLT3) receptoru ko-

lonie stimulujícího faktoru (CSF-1R) a receptoru pro neurotrofický faktor odvozený od gliálních buněk (glial cell-line derived neurotrophic factor receptor, RET). Sunitinib se váže na aktivní místo proteinkinázy, čímž brání fosforylaci proteinů a přenosu signálu do buňky, ovlivňuje tím buňčnou proliferaci a angiogenezi.

Randomizovaná placebem-kontrolovaná klinická studie fáze III potvrdila klinický přínos sunitinibu u pacientů s GISTem rezistentním na léčbu imatinibem nebo s intolerancí této léčby (22). Léčba sunitinibem vedla k významnému prodloužení mediánu času do progresu 27,3 týdnů vs. 6,4 týdnů při léčbě placebem. Celková léčebná odpověď v rameni se sunitinibem byla poměrně nízká, celkově u 7 % pacientů byla dosažena partiální remise (tabulka 3).

Dávkování sunitinibu

Doporučená dávka sunitinibu je 50 mg denně perorálně po dobu 4 po sobě následujících týdnů, dále následuje 2týdenní pauza, která zakončuje celý 6týdenní cyklus.

Bezpečnost a efektivita byla prokázána multicentrickou randomizovanou klinickou studií fáze II i u alternativního dávkování 37,5mg/den kontinuálně (23).

Dávkování sunitinibu lze upravit rovněž v případě výskytu toxicity, kdy se léčba přerušuje nebo redukuje.

Vedlejší účinky sunitinibu

Mezi nejčastější patří únava, gastrointestinální poruchy jako jsou průjem, dyspepsie, zvracení, poškození sliznic dutiny ústní, změny barvy kůže, dysgeuzie a anorexie. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly plicní embolie (1 %), trombocytopenie (1 %), krvácení do tumoru (0,9 %), febrilní neutropenie (0,4 %) a hypertenze (0,4 %). V průběhu léčby je dále riziko vzniku kardiotoxicity (kongestivní srdeční selhání, pokles ejekční frakce levé srdeční komory) a hypotyreózy (dle SPC EMA, 19. 7. 2006).

Regorafenib v léčbě GIST

Regorafenib je perorálně podávaný multikínázový inhibitor ovlivňující onkogenezi (KIT, RET, RAF1, BRAF), regulaci nádorové angiogeneze (VEGFR1–3 a TIE2) a nádorové mikroprostředí (PDGFR a FGFR, receptor růstového faktoru fibroblastů). Indikován je po selhání léčby imatinibem a sunitinibem. Léčba regorafenibem statisticky významně prodlužuje dobu do progresu. Léčba byla schválena na základě výsledků studie GRID, mezinárodní, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie fáze III (24). V této studii bylo celkem randomizováno 199 pacientů s GIST v poměru 2:1 na léčbu regorafenibem a placebem. Všichni pacienti měli výchozí výkonnostní stav ECOG PS 0 nebo 1. Léčba regorafenibem vedla k významnému prodloužení PFS ve srovnání s placebem 4,8 vs. 0,9 měsíce ($p < 0,000001$). Relativní riziko progresu onemocnění nebo úmrtí byla snížena přibližně o 73,2 %. Medián OS nebyl dosažen v žádném ramenu (tabulka 3).

Dávkování regorafenibu

Doporučená dávka je 160 mg (4 tablety po 40 mg) jednou denně po dobu 3 týdnů s následujícím týdenním obdobím bez léčby (1 léčebný cyklus).

Vedlejší účinky regorafenibu

Nejzávažnější byly poškození jater, krvácení a gastrointestinální perforace. Nejčastěji (více než 30 %) byly hlášeny: astenie/únava, snížení chuti k jídlu, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, průjem, úbytek tělesné hmotnosti, infekce, hypertenze a dysfonie (dle SPC EMA, 26. 8. 2013).

Perspektivy v léčbě GIST

Pozornost je věnována vzniku sekundárních mutací, které jsou zodpovědné za vznik rezistence na léčbu. Předmětem výzkumu jsou další prvky signálních kaskád, které mohou být příčinou růstu GISTu. Příkladem je inhibitor heat-shock protein 90 ganetespib, nebo inhibitor mTOR everolimus, který v kombinaci s imatinibem vykázal slibné výsledky (27). Zdokonalují se metody detekující sekundární mutace vyšetřením DNA v krevní plazmě, s větší senzitivitou než jakou umožňuje analýza samotných nádorových ložisek, tzv. BEAMing (beads, emulsion, amplification, magnetics) (28). Hledají se specifické léky cílené na SDHB-deficientní GISTy, jako je například látka OSI-906 inhibující IGF1R (insulin-like growth factor 1 receptor) (29).

Literatura

1. Daum O, Sedivcova M. 2014. [Gastrointestinal stromal tumor (GIST): Advances in 2013]. *Ceskoslovenska patologie* 50: 76–80.
2. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. 1999. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *The American journal of surgical pathology* 23: 377–89.
3. Lee HT, Hennig GW, Fleming NW, Keef KD, Spencer NJ, et al. 2007. The mechanism and spread of pacemaker activity through myenteric interstitial cells of Cajal in human small intestine. *Gastroenterology* 132: 1852–1865.
4. Pappo AS, Janeway KA. 2009. Pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Hematology/oncology clinics of North America* 23: 15–34.
5. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. 2005. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *The American journal of surgical pathology* 29: 52–68.
6. Corless CL, Heinrich MC. 2008. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annual review of pathology* 3: 557–586.
7. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, et al. 2003. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21: 4342–4349.
8. Cameron S, Schaefer IM, Schwoerer H, Ramadori G. 2011. Ten Years of Treatment with 400 mg Imatinib per Day in a Case of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor. *Case reports in oncology* 4: 505–511.
9. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, et al. 2012. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *Jama* 307: 1265–1272.
10. 2012. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 23 Suppl 7: vii49–55.
11. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, et al. 2009. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 373: 1097–1104.
12. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, et al. 2012. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *The lancet oncology* 13: 265–274.
13. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. 2001. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *The American journal of surgical pathology* 25: 1121–1133.
14. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, Sarlomo-Rikala M, Gyorffy H, et al. 2003. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *The American journal of surgical pathology* 27: 625–641.
15. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. 2006. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *The American journal of surgical pathology* 30: 477–489.
16. Huss S, Kunstlinger H, Wardelmann E, Kleine MA, Binot E, et al. 2013. A subset of gastrointestinal stromal tumors previously regarded as wild-type tumors carries somatic activating mutations in KIT exon 8 (p.D419del). *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 26: 1004–1012.
17. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Teraharjola P, et al. 2001. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *The New England journal of medicine* 344: 1052–1056.
18. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Hohenberger P, et al. 2005. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23: 5795–5804.
19. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, et al. 2005. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 41: 1751–1757.
20. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, et al. 2007. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25: 1107–1113.
21. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. 2004. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22: 3813–3825.
22. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, et al. 2006. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 368: 1329–1338.
23. George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, et al. 2009. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 45: 1959–1968.
24. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, et al. 2013. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381: 295–302.
25. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, et al. 2008. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26: 620–625.
26. Demetri GD, Garrett CR, Schoffski P, Shah MH, Verweij J, et al. 2012. Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 18: 3170–3179.
27. Schoffski P, Reichardt P, Blay JY, Dumez H, Morgan JA, et al. 2010. A phase I-II study of everolimus (RAD001) in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 21: 1990–1998.
28. Richardson AL, Iglehart JD. 2012. BEAMing up personalized medicine: mutation detection in blood. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 18: 3209–3211.
29. Lasota J, Wang Z, Kim SY, Helman L, Miettinen M. 2013. Expression of the receptor for type I insulin-like growth factor (IGF1R) in gastrointestinal stromal tumors: an immunohistochemical study of 1078 cases with diagnostic and therapeutic implications. *The American journal of surgical pathology* 37: 114–119.

Článek přijat redakcí: 1. 12. 2014

Článek přijat k publikaci: 27. 1. 2015

MUDr. Beatrix Bencsiková

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

bencsikova@mou.cz