

22. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MĚKKÝCH TKÁNÍ (C48-49)

Léčba sarkomů měkkých tkání by měla být vedena na základě rozhodnutí multioborového týmu (ortoped, hrudní chirurg, příp. cévní, plastický chirurg, radiodiagnostik, intervenční radiolog, klinický/dětský onkolog, radiační onkolog, patolog) s dostatečnými zkušenostmi v léčbě těchto nádorů.

22.1 Stadium I-IIA

– bez adjuvantní chemoterapie

22.2 Stadium IIB-C, III

- neoadjuvantní chemoterapie není standardním léčebným postupem, pouze v indikovaných případech na základě rozhodnutí multioborového týmu se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu (ADM/ IFO),
- adjuvantní chemoterapie pro high grade končetinové sarkomy větší než 5 cm možná (preference mono- terapie ADM).

22.3 Stadium IV

– paliativní chemoterapie u inoperabilního a/nebo metastatického onemocnění možná.

Zvl. podjednotky:

- relabující/metastatický dermatofibrosarkom protuberans s translokací t(17,22), imatinib 400 mg/den kontinuálně do progresu onemocnění,**
- rekurentní po chirurgii/RT agresivní fibromatóza (desmoid) – vinblastin/methotrexát, protokol EpSSG NRSTS 2005, v. 2009,
- rhabdomyosarkom – protokoly EpSSG RMS 2005/v. 2008, ARST 0431.

Nejčastěji používané kombinace cytostatik – 1. linie

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
ADM			
adriamycin	60–75 mg/m ² bolus	1.	à 3 týdny
IFO (při KI ADM)			
ifosfamid	3 g/m ² /den	1. až 3. + mesna	à 3 týdny
ADM/IFO (neoadjuvance)			
adriamycin	50–60 mg/m ² bolus	1.	
ifosfamid	5 g/m ² v infúzi	1. + mesna	à 3–4 týdny
trabektedin	1,5 mg/m ²	v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK	à 3 týdny
<i>pouze při kontraindikaci podání ADM+IFO (liposarkom, leiomyosarkom případně synoviosarkom)</i>			

další linie: individuální přístup

liposarkom, leiomyosarkom, případně synoviosarkom

IFO: ifosfamid	3 gr/m ²	1.–3 + mesna	à 3 týdny
trabektedin	1,5 mg/m ²	v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK	à 3 týdny

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
gemcitabin/docetaxel*			
gemcitabin	900 mg/m ²	1. a 8.	à 3 týdny (leiomyosarkom)**
docetaxel	75 mg/m ²	8.	
gemcitabin	1000mg/m ²	1.–8.	à 3 týdny (leiomyosarkom)**
paklitaxel	80 mg/m ² v 60 min. infuzi	1.,8.,15.	à 4 týdny (angiosarkom)*,**

* **off label**

** **O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto, nutno žádat RL.**

Literatura:

1. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology, STS, V. 1/2011.
2. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Recomendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 ISupplement 5, 198-203, 2010.
3. Bramwell VH, Anderson D, Charette ML. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma, *Cochrane Database Syst Rev.* 2003.
4. Lorigan P, Verweij J, Papai Z, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a EORTC of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study, *J Clin Oncol* 2007, 25:3144-3150.
5. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes AE, Blackstein M. Meta-analysis of ifosfamid-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma, *Cancer Treat Rev* 2008. 34(4):339-47.
6. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 2008. 113:573-581.
7. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009;27:4188-4196.
8. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and Docetaxel in patients With Unresectable Leiomyosarcoma. Results of a Phase II Trial : *J Clin Oncol* 2002. 20:2824-2831.
9. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol* 2007;25:2755-2763.
10. Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J, et al. Docetaxel and gemcitabin combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas. A retrospective analysis. *International Journal of Cancer.* 2006. 119:706-711.
11. Penel N, Bui BN, Bay JO et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008. 26:5269-5274.
12. Schlemmer M, Reichardt P, Verweij J et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer.* 2008. 44(16):2433-2436.
13. Azzarelli A, Grnchi A, Bertulli R, Tesoro JD, Baratti D. et al.: Low dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer,* 92:1259-1264.
14. WT Van Der Graf, J Blay et al. PALETTE: A randomized, double-blind phase III trial of pazopanib versus placebo in patients with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy – An EORTC STBSG Global Network Study (EORTC 62072), 2011 ASCO Annual Meeting.
15. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ. Imatinib Mesylate in Advanced Dermatofibrosarcoma Protuberans: Pooled Analysis of Two Phase II Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2010 Mar 1.

22.4 Gastrointestinální stromální tumor (GIST)

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) představují vzácné mezenchymální nádory GIT, jedním z diagnostických kritérií je stanovení tyrosinkinázového receptoru c-KIT (CD117). Představují chemo a radiorezistentní nádory, proto významný zlom v terapii GIST představoval objev tyrozinkinázových inhibitorů. V České republice jsou pro léčbu inoperabilního nebo metastatického onemocnění schváleny dvě látky: imatinib mesylate (Glivec) a sunitinib malate (Sutent).

Léčba je soustředěna do vybraných center: Praha – FN Motol, Brno– Masarykův onkologický ústav, FN Olomouc.

TNM KLASIFIKACE GIST

International Union Against Cancer (UICC): TNM klasifikace zhoubných nádorů, 7. vydání 2009. Česká verze 2011. Praha: ÚZIS ČR, 2011

PRAVIDLA KLASIFIKACE

Klasifikace se používá pro gastrointestinální stromální nádory. Onemocnění by mělo být histologicky ověřeno. Postup ke stanovení kategorií T, N a M:

Kategorie T, N, M: Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetřovací metody, endoskopie a/nebo chirurg. explorace

ANATOMICKÉ LOKALIZACE A SUBLOKALIZACE

1. Jícen (C15)
2. Žaludek (C16)
3. Tenké střevo (C17)
 - Duodenum (C17,0)
 - Jejunum (C17.1)
 - Ileum (C17.2)
4. Tlusté střevo (C18)
5. Rektosigmoideální spojení (C19)
6. Konečník (C20)
7. Omentum (C48.1)
8. Mezenterium (C48.1)

REGIONÁLNÍ MÍZNÍ UZLINY

Regionální mízní uzliny jsou ty, které odpovídají lokalizaci primárního nádoru.

TNM KLINICKÁ KLASIFIKACE

T – Primární nádor

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
T1	nádor do 2 cm
T2	nádor větší než 2 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru
T3	nádor větší než 5 cm, ne však více než 10 cm v největším rozměru
T4	nádor větší než 10 cm v největším rozměru

N – Regionální mízní uzliny

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit ¹⁾
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách

Poznámka:

1) NX: Postižení regionálních mízních uzlin je u GIST vzácné, takže by případy, u nichž není klinicky nebo patologicky stav uzlin zhodnocen, mohly být považovány za N0, místo NX či pNX

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	bez vzdálených metastáz
M1	vzdálené metastázy

pTNM PATOLOGICKÁ KLASIFIKACE

Kategorie pT a pN odpovídají kategoriím T a N. Kategorie pMX viz 7. vydání TNM Klasifikace, str. 23.

G – HISTOPATOLOGICKÝ GRADING

Grading je u GIST závislý na mitotickém indexu.²⁾

Nízký mitotický index: do 5 mitóz na 50 zorných polí ve velkém zvětšení (HPF –high power fields)

Vysoký mitotický index: nad 50 mitóz na 50 zorných polí ve velkém zvětšení (HPF –high power fields)

Poznámka

2) Mitotický index je u GIST nejlépe vyjádřen jako počet mitóz na 50 zorných polí ve velkém zvětšení (HPF –high power fields) při použití zvětšení objektivu 40× (celková plocha 5 mm² v 50 polích).

ROZDĚLENÍ DO STADIÍ**GIST žaludku³⁾**

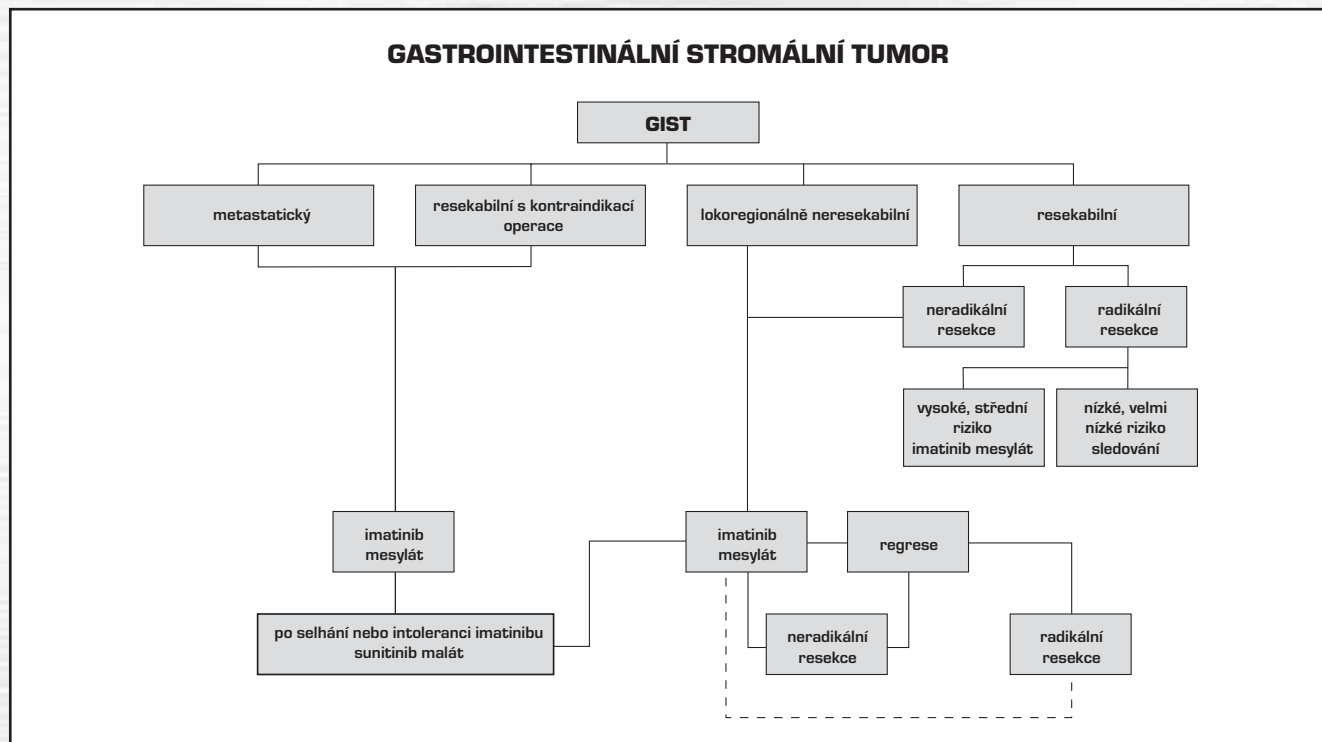
				Mitotický index
Stadium IA	T1, T2	N0	M0	nízký
Stadium IB	T3	N0	M0	nízký
Stadium II	T1, T2	N0	M0	vysoký
	T4	N0	M0	nízký
Stadium IIIA	T3	N0	M0	vysoký
Stadium IIIB	T4	N0	M0	vysoký
Stadium IV	jakékoliv T	N1	M0	jakýkoliv
	jakékoliv T	jakékoliv N	M1	jakýkoliv

GIST tenkého střeva³⁾

				Mitotický index
Stadium IA	T1, T2	N0	M0	nízký
Stadium II	T3	N0	M0	nízký
Stadium IIIA	T1	N0	M0	vysoký
	T4	N0	M0	nízký
Stadium IIIB	T2, T3, T4	N0	M0	vysoký
Stadium IV	jakékoliv T	N1	M0	jakýkoliv
	jakékoliv T	jakékoliv N	M1	jakýkoliv

Poznámka:

3) Kritéria stagingu pro GIST žaludku lze použít u primárních solitárních GISTů omenta. Kritéria stagingu pro GIST tenkého střeva lze použít u GISTů méně běžných lokalizací, jako je jícen, kolon, rektum a mezenterium.



I. Imatinib mesylát (IM) je indikován:

- k léčbě pacientů s nově diagnostikovaným lokálně pokročilým, inoperabilním a/nebo metastatickým maligním stromálním nádorem zažívacího traktu s pozitivním Kit (CD 117)
- po nekompletní resekci GIST u pacientů bez předchozí terapie IM
- po nekompletní resekci GIST(R2) po předchozí neoadjuvantní léčbě IM
- u pacientů s lokalizovaným GIST, kde je pro komorbidity vysoké riziko pooperační morbidity a mortality
- u pacientů po kompletní resekci GIST po předchozí efektivní neoadjuvantní terapii IM
- * 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 (tabulka str. 124)

II. Sunitinib malate je indikován:

- k léčbě pacientů s GIST po selhání léčby imatinibem pro neúčinnost
- k léčbě pacientů s GIST po selhání léčby imatinibem pro intoleranci

Doporučená léčebná schémata

	dávka (mg/den)	způsob podání	den	opakování cyklu
imatinib	400	p.o.	kontinuálně do progresu onemocnění	
imatinib	800	p.o.	kontinuálně do progresu onemocnění	
sunitinib	50	p.o.	1.-28.	à 6 týdnů

22.5 Vybrané informace k biologické léčbě

22.5.1

Kontraindikace imatinibu

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Vedlejší účinky

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, proto je nezbytné zejména během prvních týdnů léčby provádět časté kontroly krevního obrazu, případně upravit dávkování. Dále to jsou 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 nebo ascites; doporučuje se pravidelně kontrolovat hmotnost. Nebezpečná může být hepatotoxicita, vzácně vedoucí až k selhání jater; doporučuje se sledovat jaterní testy a zejména na počátku léčby omezit nebo nepodávat paracetamol. V klinických studiích u pacientů s GIST bylo hlášeno jak gastrointestinální, tak i intratumorózní krvácení.

Dávkování

Léčbu by měl zahájit lékař s odpovídajícími zkušenostmi v léčbě pacientů s hematologickými malignitami a maligními sarkomy.

Předepsaná dávka by měla být podávána perorálně s jídlem a zapíjena velkou sklenicí vody, aby se minimalizovalo riziko gastrointestinálního podráždění. Dávka 400 mg by měla být podávána jednou denně, zatímco dávka 800 mg by měla být podávána rozděleně na 400 mg dvakrát denně – ráno a večer.

Trvání léčby

Léčba pacientů s imatinibem probíhá do progresse onemocnění.

***Adjuvantní léčba GIST**

Výběr pacientů k adjuvantní léčbě by se měl řídit reálným rizikem recidivy u konkrétního pacienta. Riziko recidivy GIST závisí na lokalizaci a velikosti tumoru, přítomnosti mutací a mitotickém indexu. Podle dat z retrospektivních studií bylo navrženo schéma umožňující definovat míru rizika vzniku recidivy GIST po chirurgické resekci, vytvořené Markem Miettinenem, MD, Ph.D., a Jerzym Lasotou, MD, Ph.D., z AFIP (Armed Force Institute of Pathology).

Morfologické vyšetření nádorové tkáně se současným imunohistochemickým stanovením exprese receptoru CD117 je základem diagnostiky GIST, neboť téměř 95 % GIST tento receptor exprimuje. V případě diagnostických rozpaků je možné pomocí molekulárně-genetického vyšetření vyšetřit přítomnost mutací v genech pro tyrozin kinázové receptory KIT a PDGFRA, které jsou přítomny až u 90 % GIST. Nejčastěji jsou detekovány v exonech 11 (67 % mutací u GIST), 9 (10 % mutací u GIST), 13 nebo 17 v případě genu pro receptor KIT (cca 80 % všech mutací u GIST) a 18 (5 % mutací u GIST), 12, nebo 14 v případě genu pro receptor PDGFRA (cca 10 % všech mutací u GIST)¹⁾. Zatímco 98 % mutací v exonu 9 KIT receptoru se vyskytuje v nádorech vycházejících z tenkého a tlustého střeva, většina mutací v genu receptoru PDGRA je u nádorů vycházejících ze žaludku. Nejčastěji detekované mutace v exonu 11 KIT receptoru nemají žádnou asociaci s místem vzniku GIST. Kromě diagnostického účelu může molekulárně genetické vyšetření mutačního stavu receptorů KIT a PDGFR pomoci i v rozvaze stran vedení cílené léčby. Pacienti s GIST nesoucí mutaci v exonu 9 KIT receptoru převažují mezi pacienty, kteří zprogredovali během prvních 6 měsíců léčby imatinibem (primární rezistence k imatinibu). V klinických studiích bylo dále prokázáno, že pacienti s GIST nesoucí mutaci v exonu 9 KIT receptoru dosahovali lepší léčebné odpovědi v případě, že byli léčeni vyšší denní dávkou imatinibu (800 vs 400 mg). Jedná se tedy o skupinu pacientů vhodných k iniciální eskalaci dávky na 800 mg /denně (podáváno 400 mg 2x denně), v případě dobré tolerance léčby²⁻⁴⁾. Naopak pacienti, u kterých dochází k progresi po více než 12 měsících léčby imatinibem mají často prokázanou novou (sekundární) mutaci v genu pro receptor KIT nebo PDGFRA. Primární a sekundární mutace přitom ovlivňují i následnou cílenou léčbu. Nejlepší léčebné odpovědi (PFS i OS) na sunitinib dosahovali pacienti s primární mutací genu pro KIT receptor v exo-

nech 9, 13 a pacienti bez přítomnosti mutace v genech pro receptory KIT a PDGFRA^{5, 6}. Mutační stav genů pro KIT a PDGFR receptor lze v ČR vyšetřit například ve FN Motol (Ústav patologie a molekulární medicíny) nebo v MOÚ (Oddělení genetiky a epidemiologie nádorů).

RIZIKO NA ZÁKLADĚ VELIKOSTI NÁDORU, POČTU MITÓZ A LOKALIZACE NÁDORU					
VELIKOST A POČET MITÓZ		LOKALIZACE NÁDORU			
		ŽALUDEK (1055 pac.)	JEJUNUM/ ILEUM (629 pac.)	DUODENUM (144 pac.)	REKTUM (111 pac.)
<5 na 50 HPF	≤2 cm	ŽÁDNÉ	ŽÁDNÉ	ŽÁDNÉ	ŽÁDNÉ
	>2 ≤ 5 cm	VELMI NÍZKÉ	NÍZKÉ	NÍZKÉ	NÍZKÉ
	>5 ≤ 10 cm	NÍZKÉ	STŘEDNÍ	VELMI VYSOKÉ	VELMI VYSOKÉ
	>10 cm	STŘEDNÍ	VELMI VYSOKÉ		
>5 na 50 HPF	≤ 2 cm	ŽÁDNÉ	VELMI VYSOKÉ	NEZNÁMÉ	VELMI VYSOKÉ
	>2 ≤ 5 cm	STŘEDNÍ	VELMI VYSOKÉ	VELMI VYSOKÉ	VELMI VYSOKÉ
	>5 ≤ 10 cm	VELMI VYSOKÉ	VELMI VYSOKÉ	VELMI VYSOKÉ	VELMI VYSOKÉ
	>10 cm	VELMI VYSOKÉ	VELMI VYSOKÉ		

Ref.: Miettinen M, Lakota J. *Semin. Dian Pathol* 2006, 23 (2): 70-83

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.**

22.5.2 Sunitinib v léčbě GIST

Indikace

Gastrointestinální stromální tumor (GIST)

Sunitinib je indikován k léčbě neresekovatelného a/nebo metastatického maligního gastrointestinálního stromálního tumoru po selhání léčby imatinib-mesylátem v důsledku rezistence nebo intolerance.

Kontraindikace

Přecitlivělost na sunitinib-malát.

Interakce

Nedoporučuje se současné podávání se silnými CYP3A4 induktory a inhibitory.

Vedlejší účinky

Mezi nejčastější s léčbou související nežádoucí účinky, které prodělalo alespoň 20 % pacientů, všech stupňů závažnosti patří: únava, gastrointestinální poruchy, jako jsou průjem, nauzea, stomatitida, dyspepsie a zvracení; změna barvy kůže, dysgeuzie a anorexie. Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky byly plicní embolie (1 %), trombocytopenie (1 %), krvácení do tumoru (0,9 %), febrilní neutropenie (0,4 %) a hypertenze (0,4 %).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku sunitinib je 50mg denně perorálně po dobu 4 po sobě následujících týdnů, dále následuje 2týdenní pauza (režim 4/2), která zakončuje celý 6-týdenní cyklus.

Na základě individuální bezpečnosti a tolerability se mohou provádět úpravy dávky v přírůstcích po 12,5 mg.

Denní dávka by neměla překročit 87,5 mg ani by neměla klesnout pod 37,5 mg. Sunitinib může, ale nemusí být užíván s jídlem.

Literatura:

1. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. (2002): Efficacy and safety of imatinib mesylate (ST1571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*, 347: 472-480.
2. Rankin C, Von Mehren M, Blanke C, et al. (2004): Dose effect of imatinib (IM) in patients (pts) with metastatic GIST - Phase III Sarcoma Group Study S0033. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 22(14 Suppl): 9005.
3. Verweij J, van Oosterom A, Blay JY, et al. (2003): Imatinib mesylate (STI-571 Glivec, Gleevec) is an active agent for gastrointestinal stroma 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*; 39:2006-2011.
4. Verweij J, Casali PG, Zalberg J, et al. (2004): Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet*, 364: 1127-1134.
5. Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, et al. (2004): NCCN Task Force Report : Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)---Expansion and Update of NCCN Clinical Practice Guidelines. *JNCCN*, 2: S1-S26.
6. Demetri GD, Desai J, Fletcher JA, et al. (2004): SU11248, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, can overcome imatinib (IM) resistance cause by diverse genomic mechanisms in patients (pts) with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 22 (14 Suppl): 3001.
7. Maki RG, Fletcher JA, Heinrich MC, et al. (2005): Results from a continuation trial of SU11248 in patients (pts) with imatinib (IM)-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 23 (16 Suppl): 9011.
8. Demetri G, van Oosterom A, Garrett C, et al. (2006): Improved survival and sustained clinical benefit with SU11248 (SU) in pts with GIST after failure of imatinib mesylate (IM) therapy in a phase III trial. 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract No: 8.
9. Casali PG, Garrett CR, Blackstein ME, et al. (2006): Updated results from a phase III trial of sunitinib in GIST patients (pts) for whom imatinib (IM) therapy has failed due to resistance or intolerance. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 24(18_suppl):9513.
10. Ronald P. DeMatteo, Karla V. Ballman, Cristina R. Antonescu, et. al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stroma tumor: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 2009, 373: 1058-1060.
11. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA Activating Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science* 299:708-710, 2003.
12. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J.Clin Oncol* 24:4764-4774, 2006.
13. Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, et al. Use of c-KIT/PDGFRA mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur.J Cancer* 40:689-695, 2004.
14. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le CA, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur.J.Cancer* 42:1093-1103, 2006.
15. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin.Cancer Res.* 11:4182-4190, 2005.
16. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 26(33):5352-9. 2008.