

9. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MĚKKÝCH TKÁNÍ (C38, 47-49)

Léčba sarkomů měkkých tkání by měla být vedena na základě rozhodnutí multioborového týmu (ortoped, chirurg se sarkomovou erudicí, hrudní chirurg, příp. cévní, plastický chirurg, radiodiagnostik, intervenční radiolog, klinický/dětský onkolog, radiační onkolog, patolog, psycholog) s dostatečnými zkušenostmi s léčbou těchto nádorů. Vhodné je zařazení těchto pacientů k léčbě v rámci probíhajících mezinárodních klinických studií.

Léčba lokalizovaného onemocnění

- neoadjuvantní chemoterapie není standardním léčebným postupem, pouze v indikovaných případech na základě rozhodnutí multioborového týmu (se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu či dosažení „pohodlné“ RO resekce), a/ nebo u HG sarkomů nad 5 cm s potenciální chemosenzitivou a s 5letým OS pod 60 % dle výpočtu Sarculatoru – dostupný na www.sarcuator.com),
- adjuvantní chemoterapie není standardním léčebným postupem, pro high grade končetinové sarkomy větší než 5 cm s potenciální chemosenzitivou možná (viz Sarculator) – po dohodě s pacientem, kombinace nejúčinnějších cytostatik.

Léčba rekurentní/metastatické nemoci:

- paliativní systémová léčba možná, preference monoterapie.

Některé zvl. podjednotky:

- lokálně pokročilý končetinový sarkom inoperabilní a/nebo operabilní za cenu mutilujícího výkonu (či lokální recidiva po předchozí multimodální léčbě operabilní za cenu mutilujícího výkonu ev. inoperabilní) – izolovaná hypertermická končetinová perfuze kombinací TNF- α + melfalanu (ILP), lze zvážit v případě, že nebyla indikována nebo možná předoperační chemo nebo radioterapie, jen na základě rozhodnutí multioborového týmu se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu, provedení na akreditovaném pracovišti,
- relabující/metastatický dermatofibrosarkom protuberans s translokací t (17, 22), imatinib 400 mg/den kontinuálně do progresu onemocnění (ke dni vydání MK nemá v ČR úhradu pro tuto dg.),
- agresivní fibromatóza (desmoid) – tamoxifen, vinblastin/methotrexát, TKI (imatinib, pazopanib, sorafenib – ke dni vydání MK nemají v ČR úhradu pro tuto dg.), antracyklin,
- rhabdomyosarkom alveolární/embryonální – protokoly EpSSG RMS 2005/v. 2008, ARST 0431. Pleiomorfní RMS u dospělých se doporučuje léčit jako ostatní HG STS.

Nejčastěji užívané kombinace léčebných látek – 1. linie

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
EPI/IFO (neoadjuvance/adjuvance)			
epirubicin	60 mg/m ² /den bolus	1. a 2.	
ifosfamid	3 g/m ² /den v infúzi	1.–3. + mesna + GCSF	
ADM			
doxorubicin	70–75 mg/m ² bolus	1.	à 3 týdny
IFO (při KI ADM)			
ifosfamid	3 g/m ² /den v infúzi	1.–3. + mesna	à 3 týdny
AD (neoadjuvance/adjuvance – leiomyosarkom)			
doxorubicin	60 mg/m ² bolus	1.	
dakarbazin	750 mg/m ² v infúzi	1.	à 3 týdny
trabektedin*	1,5 mg/m ²	v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK	à 3 týdny
<i>Pouze při kontraindikaci podání ADM ± IFO</i>			
Další linie: individuální přístup			
ifosfamid	3 g/m ² /den v infúzi	1.–3. + mesna	à 3 týdny
trabektedin	1,5 mg/m ²	v kont. 24 hod. infuzi cestou CVK	à 3 týdny
gemcitabin/docetaxel			
gemcitabin	675–900 mg/m ²	1. a 8.	
docetaxel	75 mg/m ²	8. + GCSF	à 3 týdny
gemcitabin	1000 mg/m ²	1. a 8.	à 3 týdny
paklitaxel	80 mg/m ² v 60 min. infuzi	1., 8., 15.	à 4 týdny
<i>(angiosarkom)</i>			
dakarbazin	1000 mg/m ²	1.	à 3 týdny
pazopanib	800 mg/den		
<i>(vyjma liposarkomu)</i>			
eribulin	1,23 mg/m ²	1. a 8.	à 3 týdny
<i>(liposarkom)</i>			
gemcitabin/dakarbazin			
gemcitabin	1800 mg/m	1.	
dakarbazin	500 mg/m ²	1.	à 2 týdny

ILP: mimotělní oběh, izolovaný kompartment postižené končetiny, po dosažení cílové teploty tkání

TNF- α (Beromun), 2 mg při perfuzi dolní končetiny, 1 mg při perfuzi horní končetiny, poté 60 min. perfuze **melfalanem**. v dávce 10 mg/litr objemu dolní končetiny, resp. 13 mg/litr objemu horní končetiny (monitoring scintilační kamerou).

Trabektedin, eribulin, gemcitabin, docetaxel, paklitaxel, TKI (vyjma pazopanibu), TNF- α nemají ke dni vydání MK v ČR úhradu pro léčbu sarkomů (pouze pojištěncům ZP 111 je gemcitabin/docetaxel/paklitaxel hrazen dle Dohody s ČOS).

Sledování po léčbě: je doporučeno individualizovat v závislosti na míře rizika relapsu v korelaci s histologickým subtypem a charakterem proběhlé léčby (klinické vyšetření, zobrazovací metoda primárního tumoru a plic u LG sarkomů a 4–6 měsíců do 5 let, u HG sarkomů a 3–4 měsíce do 3 let, poté 2× ročně, po 6 letech ročně, další vyšetření při klinické indikaci).

Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, STS, V 5/2019, www.nccn.org.
2. Casali PD, Abecassis N, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018, May 28, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy096>.
3. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A et al.: Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):1045-54.
4. Judson I, Verweij J, Gelderblom H et al.(EORTC 62012). Doxorubicin alone versus doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced, or metastatic soft tissue sarcoma: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2014;15:415-423.
5. 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.
6. Issels RD, Lindner LH, Verweij J. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol.* 2010 Jun;11(6):561-70.
7. Gronchi A, Stacchiotti S, Verderio P et. al: Short, full-dose adjuvant chemotherapy (CHT) in high-risk adult soft tissue sarcomas (STS): long term follow-up a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2016;27:2283-88.
8. Palassini E, Ferrari S, Verderio P et al. Feasibility of Preoperative Chemotherapy With or Without Radiation Therapy in Localized Soft Tissue Sarcomas of Limbs and Superficial Trunk in the Italian Sarcoma Group/Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas Randomized Clinical Trial: Three Versus Five Cycles of Full-Dose Epirubicin Plus Ifosfamide. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3628-3634.
9. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V. et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2017,18:811-22.
10. 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.
11. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Duffaud F et al. A large retrospective analysis of trabectedin in 885 patients with advanced soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 31 (15 Suppl.), 2013, 10563.
12. Monk BK, Blessing JA, Street DG et al: Phase II evaluation of trabectedin in the treatment of advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcoma: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124:48-52.
13. Blay JY. Going further in the knowledge of Yondelis, what's new in daily clinical practice? *Future Oncol.* 2014, (8 Suppl), 13-17.
14. Blay JY, Casali P, Nieto A et al. Efficacy and safety of trabectedin as an early treatment for advanced or metastatic liposarcoma and leiomyosarcoma. *Future Oncol.* 10(1), 2014, 59-68.
15. Blay JY, Leahy MG, Nguyen BB et al: Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas. *Eur J Cancer* 2014;50:1137-1147.
16. Blay JY, Italiano A, Ray-Coquard I et al: Long-term outcome and effect of maintenance therapy in patients with advanced sarcoma treated with trabectedin: An analysis of 181 patients of the French ATU compassionate use program. *MBC Cancer* 2013;13:64.
17. 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.
18. Hensley ML. Update of gemcitabine and docetaxel combination therapy for primary and metastatic sarcomas. *Curr Opin Oncol.* 2010 Jul;22(4):356-361.
19. 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.
20. 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.
21. Italiano A, Cioffi A, Penel N et al. Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. *Cancer* 2012, 118:3330-3336.
22. Garcia-DEL-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011, 29:2528-2533.
23. Garcia-DEL-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma. A Spanish Group for research on Sarcoma study. *J Clin Oncol* 2011;29:2528-2533.
24. Kasper B, Baumgarten C, Garcia J et al. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol* 2017, 28:2399-2408..
25. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R et al.: Low dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer* 2001, 92(5):1259-1264.
26. van der Graaf W. T., Blay, J. Y., Chawla, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. 2012, *Lancet* 379, 1879-1886.
27. Skapek SX, Ferguson WS, Granowetter L, et al. Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: Results of a POG Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:501-506.
28. Wilky BA, Meyer CF, Trent JC. Pazopanib in sarcoma: expanding the PALETTE. *Curr Opin Oncol* 2013, 25(4):373-378.
29. Rutkowski P, Klimczak A, Lugowska I et al. Long-term results of treatment of advanced dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) with imatinib mesylate - The impact of fibrosarcomatous transformation. *Eur J Surg Oncol* 2017.
30. Wray CJ, Benjamin RS, Hunt KK, et al. Isolated limb perfusion for unresectable extremity sarcoma: Results of 2 single-institution phase 2 trials. *Cancer* 2011;117:3235-3241.
31. Deroose JP, Eggermont AM, van Geel AN et al. Long-term results of tumor necrosis factor alpha and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2011, oct 20, 29(30):4036-4044.
32. Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG, et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol.* 2014 Dec;25(12):2425-3.
33. Demetri GD et al: A randomized phase III study of trabectedin (T) or dacarbazine (D) for the treatment of patients (pts) with advanced liposarcoma (LPS) or leiomyosarcoma (LMS) *J Clin Oncol* 2016, 34: 786-793.

34. Seddon B, Whelan J, Strauss SJ. Gemcitabine and docetaxel compared with doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcomas (EudraCT 2009-014907-29). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl: abstr. 10500).
35. Kawai A, Araki N, Sugiura H, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(4):406-416.
36. Schoffski P, Chawla S, Maki EG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016, 387,10028,1629-1637.
37. Berry V, Basson L, Bogat E et al. REGOSARC: Regorafenib versus placebo in doxorubicin-refractory soft tissue sarcoma - A quality-adjusted time without symptoms of progression versus toxicity analysis. *Cancer* 2017, 123:2294-2302.
38. Drilon A, Laetsch TW, Kremmar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion Positive Cancers in Adult and Children. *N Engl J Med*. 2018;578(8):731-739.
39. Kollar A, Jones R, Stacchiotti S, et al. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. *Acta Oncol* 2017, 56:88-92
40. Pasquali S, Pizzamiglio S, Touati N, et al. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer* 2019, 109, 51-60.
41. Pasquali S, Palmerini E., Quagliuolo V. et al. A phase III randomized controlled trial comparing histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy and standard chemotherapy in patients with high-risk soft tissue sarcomas (ISG-1001): A Sarcoma-based prognostic risk stratification analysis. *www.CTOC2019, TOKYO, paper 24, 3253497.*

9.2 Gastrointestinální stromální tumor (GIST)

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) představují vzácné mezenchymální nádory GIT. 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 stanovit přítomnost mutací v genech pro tyrozininázové receptory KIT a PDGFRA, které jsou přítomny až u 90 % GIST.

V České republice jsou pro léčbu inoperabilního nebo metastatického onemocnění schváleny tři látky: imatinib (Glivec), sunitinib (Sutent) a regorafenib (Stivarga).

Léčba je soustředěna do vybraných center: Praha – FN Motol, Brno – Masarykův onkologický ústav, FN Olomouc, FN Hradec Králové, Nemocnice České Budějovice, FN Plzeň, Nemocnice Na Homolce, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze.

Rozdělení do stadií

GIST žaludku

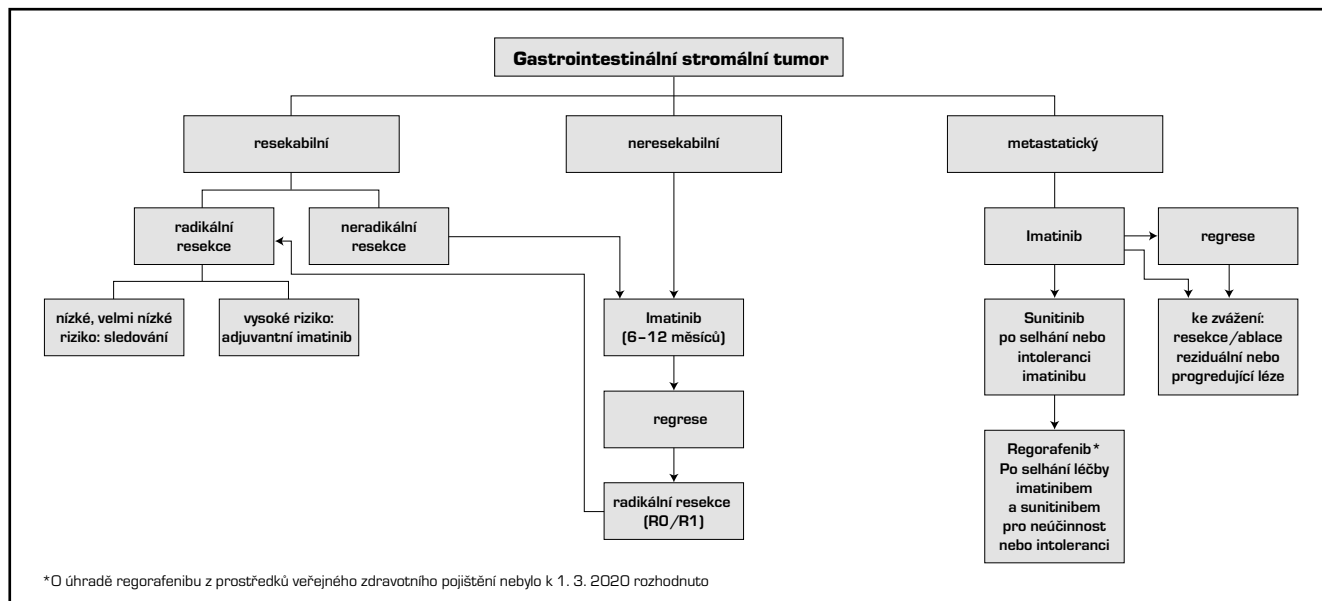
				Mitotický index
Stadium IA	T1, T2	N0	M0	nízký
Stadium IB	T3	N0	M0	nízký
Stadium II	T1, T2	N0	M0	vysoký
	T4	N0	M0	nízký
Stadium IIIA	T3	N0	M0	vysoký
Stadium IIIB	T4	N0	M0	vysoký
Stadium IV	jakékoliv T	N1	M0	jakýkoliv
	jakékoliv T	jakékoliv N	M1	jakýkoliv

GIST tenkého střeva

				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:

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 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 imatinibem,
 - po nekompletní resekci GIST po předchozí neadjuvantní léčbě imatinibem,
 - u pacientů s lokalizovaným GIST, kde je pro komorbidity vysoké riziko pooperační morbidity a mortality,
 - 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.

II. Sunitinib je indikován:

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

III. Regorafenib je indikován:

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

Doporučená léčebná schémata

	dávka (mg/den)	způsob podání	den	opakování cyklu
imatinib	400	p.o.	kontinuálně do progrese onemocnění	
imatinib	800	p.o.	kontinuálně do progrese onemocnění	
sunitinib	50	p.o.	1.-28.	à 6 týdnů
sunitinib	37,5	p. o.	kontinuálně do progrese onemocnění	
regorafenib	160	p.o.	1.-21.	à 4 týdny

9.3 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).

Aktuální podmínky úhrady adjuvantní léčby GIST stanovené SÚKL

Imatinib je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s vysokým rizikem recidivy dle AFIP po R0 či R1 resekci KIT (CD117) pozitivního GIST nádoru, kteří vykazují ECOG performance status 0-2. Terapie je indikována nejdéle po dobu 36 měsíců.

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

Literatura:

1. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. 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. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620–625.
2. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626–632.
3. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–1134.
4. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG et al. 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* 2005; 41: 1751–1757.
5. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1640 patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1247–1253.
6. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 942–949.
7. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3141–3147.
8. Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325–2331.
9. Wang D, Zhang Q, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1074–1080.
10. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338.
11. George S, Blay JY, Casali PG et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1959–1968.
12. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al. on behalf of all GRID study investigators. 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* 2013; 381: 295–302.
13. Kang YK, Ryu MH, Yoo C et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14.
14. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii21–iii26, 2014.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, STS, V. 1/2018, www.nccn.org.