

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

Diagnostika a léčba sarkomů měkkých tkání by měla být prováděna pouze na pracovištích, pro která tato dg. není raritní, a to na základě rozhodnutí zkušeného multioborového týmu (MDT). Vhodné je zařazení pacientů k léčbě v rámci probíhajících mezinárodních klinických studií či jiných mezinárodních projektů.

Volba léčebné strategie závisí na lokalizaci a rozsahu primárního nádoru, operabilitě, histologickém subtypu, přítomnosti regionálních nebo vzdálených metastáz, celkovém stavu pacienta, přítomnosti komorbidit, věku a preferencích pacienta. Chirurgická léčba (R0) je jedinou metodou s kurativním potenciálem. Může být doplněna neoadjuvantní nebo adjuvantní radioterapií dle platných standardů pro radiační onkologii. Radioterapie je rovněž součástí léčby paliativní. Systémovou léčbu lze podávat s kurativním či paliativním záměrem. Systémová léčba však nenahradí R0 resekci.

Indikační kritéria pro prezentaci pacienta na MDT v rámci KOC a/nebo NOC:

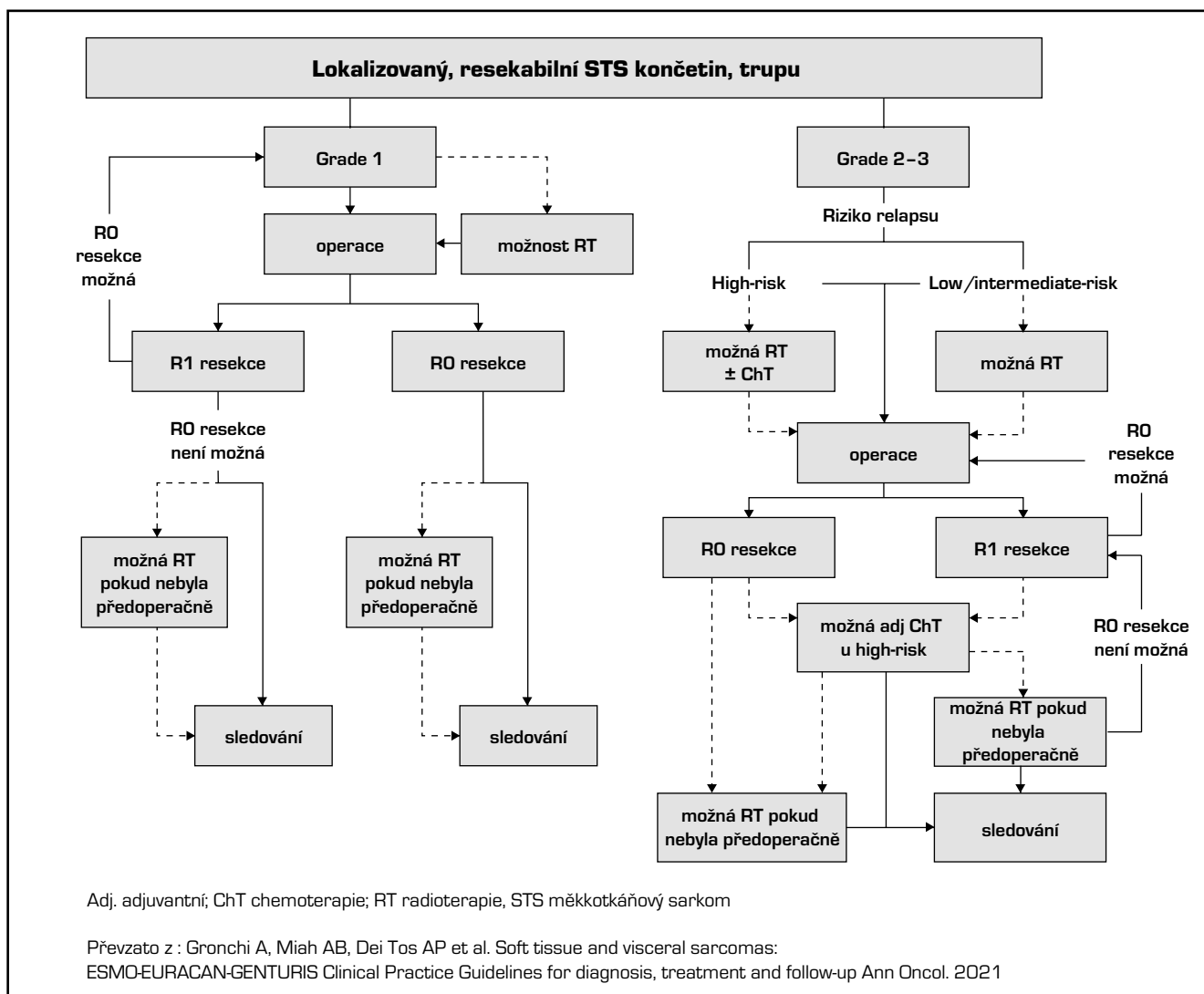
Jedná se o heterogenní skupinu vzácných nádorů s nutností individuálního posouzení každého jednotlivého pacienta:

- a) po kompletizaci stagingu, před zahájením léčby,
- b) po chirurgickém řešení,
- c) v případě relapsu.

9.1 Zhoubné nádory měkkých tkání vyjma GIST

Systémová léčba lokalizovaného onemocnění

- **neoadjuvantní chemoterapie** není standardním léčebným postupem, v indikovaných případech na základě rozhodnutí MDT možná/vhodná (+/- RT)
 - a) se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu či dosažení „pohodlné“ R0 resekce,
 - b) a/nebo u HG sarkomů končetin/trupu nad 5 cm s předpokládanou chemosenzitivitou a s predikovaným desetiletým OS pod 60 % dle prognostických nomogramů dostupných on line, např. SARCULATOR.
- **adjuvantní chemoterapie** není standardním léčebným postupem, pro HG sarkomy končetinové/trupu větší než 5 cm s předpokládanou chemosenzitivitou a s predikovaným desetiletým OS pod 60 % dle prognostických nomogramů vhodná,
- doporučována je v těchto případech kombinace nejúčinnějších cytostatik.



Léčba rekurentní/metastatické nemoci:

- paliativní systémová léčba možná, lze použít i sekvenční monoterapii
- lékem první volby je stále antracyklin, v dalších liniích se má léčba řídit histologií.

Některé zvl. podjednotky:

- izolovaná hypertermická končetinová perfuze kombinací TNF- α + melfalanu (ILP): lze zvažovat u lokálně pokročilého končetinového sarkomu inoperabilního a/nebo operabilního za cenu mutilujícího výkonu (či lokální recidiva po předchozí multimodální léčbě operabilní za cenu mutilujícího výkonu ev. inoperabilní) na základě rozhodnutí MDT samostatně nebo v kombinaci s předoperační chemoterapií, event. radioterapií,
- relabující/metastatický dermatofibrosarkom protuberans s translokací t (17, 22), **imatinib** 400 mg/den kontinuálně do progresu onemocnění,
- agresivní fibromatóza (desmoid) – iniciálně vyčkávací taktika, systémová léčba možná při progresi a/nebo LR: vinblastin/ methotrexát, **imatinib**, **pazopanib**, **sorafenib**, **liposomální doxorubicin**, antracyklin, dakarbazin, ablační techniky, radio-terapie, operace.
- možná tumor agnostická léčba např. u lokálně pokročilých nebo metastatických sarkomů s průkazem NTRK, ROS, ALK, RET či jiné translokace (ke dni vydání MK není v ČR úhrada léků pro tuto dg.),
- rhabdomyosarkom alveolární/embryonální – viz protokoly pro léčbu dětí a adolescentů (FaR-RMS, v.12/2021). Pleiomorf- ní RMS u dospělých se léčí jako ostatní HG STS,
- kulatobuněčné sarkomy (Ewing/"Ewing-like" sarkomy) viz kapitola č. 10,
- **léčba extrémně raritních subtypů (jako ASPT, SFT, IMT, PComů, TGCT...) je nad rámec této kapitoly.**

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	à 3 týdny
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	60–75 mg/m ² bolus	1.	
dakarbazin	900 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>			
doxorubicin/ trabektedin			
doxorubicin	60 mg/m ²	1.	
trabektedin	1,1mg/m ²	1.	à 3 týdny
<i>(inop./mts leiomyosarkom v 1. linii)</i>			

Další linie: individuální přístup

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
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, lze i v 1. linii)</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 ²	1.	
dakarbazin	500 mg/m ²	1.	à 2 týdny

regorafenib, cabozantinib, sunitinib

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).

Červeně jsou označeny léky, které nemají k 1. 3. 2025 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění pro léčbu sarkomů. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz), (pouze pojištěncům ZP 111 je gemcitabin/docetaxel/paklitaxel hrazen dle Dohody s ČOS).

Molekulární prediktivní vyšetření u kandidátů na systémovou léčbu:

Pokud nebylo NGS testování provedeno v rámci upřesnění patologické diagnózy, je možné zvažovat jeho doplnění u pacientů ve velmi dobrém celkovém stavu, bez zásadních komorbidit, při rekurentní nemoci, progresi na paliativní systémové léčbě. NGS testování umožní stanovení potenciální cílené terapie po selhání standardní léčby (NTRK, ALK, ROS, RET, MET...). Výťažnost lze přepokládat do 1 % vyšetřených.

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). Lze využít nomogramů, např. PERSARC.

Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, STS, V 1/2024, www.nccn.org.
2. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol*. 2021 Jul 21;S0923-7534(21)02184-0. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006.
3. Pasquali S, Colombo Ch, Bottelli S et al. The sarculator stratified prognosis of patients with high-risk soft tissue sarcomas (STS) of extremities and trunk wall treated with perioperative chemotherapy in a randomised controlled trial (RCT). *J Clin Oncol*. 2017 35:15_suppl, 11016-11016.
4. 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.
5. Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S et al. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2022, 23, 8, 1044-1054
6. Kasper B et al: Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer*. 2020;127:96-107.
7. Kasper B, Ratan R, Alcindor T et al. LBA2 DeFi: A phase 3, randomized controlled trial of nirogacestat versus placebo for progressing desmoid tumors (DT). *Sarcoma* 2022; 33, 7: 1435-1436.
8. Gounder M, Ratan R, Alcindor T, et al. Nirogacestat, a gamma-secretase inhibitor for desmoid tumors. *N Engl J Med* 2023;388:898-912.
9. Kasper B, Baldini HE, Bonvalot S, et al., Current Management of Desmoid Tumors A Review *JAMA Oncol*. 2024;10(8):1121-1128
10. Demetri GD, Antonescu C, Bjerkehaugen B, et al. Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network. *Ann Oncol* 2020;31:1506-1517
11. Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1366-1377.
12. Swallow C, Straus DC, Bonvalot S et al.: Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: An Update Consensus Approach from the Trans-atlantic Australasian RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 2021, nov 28 (12): 7873-7888.
13. S. Bonvalot, C. Roland, C. Raut, et al. Histology-tailored multidisciplinary management of primary retroperitoneal sarcomas, *Eur J Surg Oncol*, 2023, 6, 1061-1067.
14. Stacchiotti S, Dürr HR, Schaefer IM et al. Best clinical management of tenosynovial giant cell tumour (TGCT): A consensus paper from the community of experts. *Cancer Treat Rev*. 2023 Jan;112:102491. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102491.
15. Rothermundt C, Andreou D, Blay JY et al. Controversies in the management of patients with soft tissue sarcoma: Recommendations of the Conference on State of Science in Sarcoma 2022. *Eur J Cancer*. 2023 Feb;180:158-179.
16. O'Sullivan Coyne G, Kummar S, Hu J, et al. Clinical activity of single-agent cabozantinib (XL184), a multi-receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with refractory soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2022;28:279-288.
17. Blay JY, von Mehren M, Jones RL, et al: Synovial sarcoma: characteristics, challenges, and evolving therapeutic strategies, *ESMO Open*, 2023, Volume 8, Issue 5, 101618
18. Dufresne A, Lindner LH, Striefler J, Kasper B, Van Houdt W, Litiere S, Marreaud S, Blay JY, D'Ambrosio L, Stacchiotti S. The challenge of running trials in advanced angiosarcoma: A systematic review of the literature from EORTC/STBSG to guide the development of angiosarcoma-specific trials. *Eur J Cancer*. 2024 Aug;207:114188.

9.2 Gastrointestinální stromální tumor (GIST)

Gastrointestinální stromální tumory (GIST) představují vzácné mezenchymální nádory. Morfologické vyšetření nádorové tkáně se současným imunohistochemickým stanovením exprese receptoru CD117 je základem diagnostiky GIST, neboť téměř 95 % GIST tento receptor exprimuje. Pomocí molekulárně-genetického vyšetření lze stanovit přítomnost typických mutací v genech pro tyrozinkinázové receptory *KIT* a *PDGFRA*, které jsou přítomny až u 90 % GIST. Ve vzácných případech GIST bez nálezu typických mutací lze nalézt *BRAF* mutaci nebo rearrangement *NTRK* genu, s potenciálně terapeutickým cílem. V případě nepřítomnosti mutací *KIT/PDGFRA* lze doplnit imunochemické vyšetření *SDH* komplexu podjednotky B (*SDHB*) s cílem identifikace *SDH*-deficientního GIST. V případě *KIT/PDGFR/BRAF/SDH* negativního GIST je vhodné vyloučit syndrom neurofibromatózy typu 1 (NF1).

Indikační kritéria pro prezentaci pacienta na multioborovém týmu (MDT).

Všichni pacienti by měli být posouzeni multidisciplinárním týmem s odbornými znalostmi a zkušenostmi v oblasti léčby gastrointestinálních stromálních nádorů. Jedná se o heterogenní skupinu vzácných nádorů s nutností individuálního posouzení pacienta.

Léčba lokalizovaného GIST

Základem je radikální chirurgické odstranění nádoru. Výběr pacientů k adjuvantní léčbě by se měl řídit reálným rizikem recidivy u konkrétního pacienta. Riziko recidivy GIST závisí na lokalizaci, velikosti tumoru a mitotickém indexu. Ruptura nádoru představuje vysoké riziko recidivy. GIST žaludku velikosti < 2 cm se vyznačuje indolentním chováním. Predikci rizika maligního potenciálu GIST žaludku uvádí tabulka č.1. GIST tenkého střeva se vyznačuje obecně agresivnější biologii ve srovnání s GIST žaludku. Kolorektální GIST je obecně biologicky agresivnější, nádory recidivují a metastazují i při velikosti primárního nádoru < 2 cm. Predikce rizika recidivy u „non-gastric“ GIST uvádí tabulka č. 2. Predikce rizika je nejvhodnější pro *KIT* nebo *PDGFRFA* pozitivní GIST, *SDH*-deficientní GIST je špatně předvídatelný.

Tab.1 GIST žaludku. Riziko recidivy GIST po radikální resekcí dle Miettinen a CAP (College of American Pathologists)

Velikost nádoru (cm)	Mitotický index (mitózy/50HPF)	Riziko metastazování (%)	Riziko dle CAP
≤2	≤5	0	Žádné
	>5	0	Žádné
>2 až ≤5	≤5	1,9	Velmi nízké 1,9 %
	>5	16	Střední 16 %
>5 až ≤10	≤5	3,6	Nízké 3,6 %
	>5	55	Vysoké 55 %
>10	≤5	12	Střední 12 %
	>5	86	Vysoké 86 %

Tab.2 „Non-gastric“ GIST (tenké střevo, kolorektální). Pro další anatomické lokality (jícen, mesenterium, peritoneum, a jiné) lze aplikovat stanovení kritérií rizika pro jejunum/ileum

Velikost nádoru (cm)	Mitotický index (mitózy/50HPF)	Riziko metastazování (%)	Riziko dle CAP
≤2	≤5	0	Žádné
	>5	50–54	Vysoké 54 %
>2 až ≤5	≤5	1,9–8,5	Nízké 4,3–8,5 %
	>5	50–73	Vysoké 50–73 %
>5 až ≤10	≤5	24	Střední 24 %
	>5	85	Vysoké 85 %
>10	≤5	34–57	Vysoké 34–57 %
	>5	71–90	Vysoké 71–90 %

Adjuvantní léčba GIST

Pacienti s nízkým a velmi nízkým rizikem recidivy by neměli podstoupit adjuvantní léčbu imatinibem. Mutační analýza je nutná k predikci sensitivity na cílenou léčbu a prognózy.

Imatinib je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s významným rizikem recidivy po R0 či R1 resekci KIT (CD117) pozitivního GIST nádoru, kteří vykazují ECOG performance status 0–2. Terapie je indikována po dobu 36 měsíců. Pacienti s *PDGFRA D842V*-mutovaným GIST by neměli podstoupit adjuvantní léčbu. V případě mutace *PDGFRA D842V* lze zvážit neoadjuvantní léčbu **avapritinibem**.

Pacienti s GIST v rámci **NF1** a **negativní expresí SDH** by neměli podstoupit adjuvantní léčbu. Pacienti s *BRAF* mutací a *NTRK* pozitivním nádorem by neměli podstoupit adjuvantní léčbu.

Léčba pokročilého/metastatického onemocnění

K léčbě inoperabilního nebo metastatického onemocnění se používá cílená léčba (imatinib, sunitinib, regorafenib, **ripretinib**, **avapritinib**).

SDH-deficientní nádory mají nízkou senzitivitu na léčbu imatinibem, profitují spíše z léčby sunitinibem nebo regorafenibem. Genetické testování je nutné u všech pacientů s SDH-deficientním GIST a GIST s mutací NF1. GIST s pozitivitou NTRK je citlivý na léčbu NTRK inhibitory (**larotrectinib**, **entrectinib**). V léčbě GIST s *BRAF* mutací lze zvážit **BRAF inhibitory (včetně kombinace BRAF-MEK inhibitorů)**.

I. Imatinib je indikován:

- k léčbě pacientů s lokálně pokročilým, inoperabilním/metastatickým GIST s pozitivním Kit (CD 117) a mutací *KIT/PDGFRA*. Není indikován u GIST s mutací *PDGFRA* exonu 18 D842. Standardní dávka imatinibu je 400 mg denně. V případě mutace *KIT* exonu 9 lze zvážit dávku imatinibu 800 mg denně.
- po nekompletní resekci GIST u pacientů bez předchozí terapie imatinibem,
- po nekompletní resekci GIST po předchozí neoadjuvantní léčbě imatinibem,
- u pacientů s lokalizovaným GIST, kde je pro komorbiditu vysoké riziko pooperační morbidity a mortality,
- v případě progresu na dávce imatinib 400 mg lze eskalovat dávku na 800 mg denně (s výjimkou přítomnosti mutací necitlivých na imatinib)
- **rechallenge s imatinibem** (u předléčených indikovaných pacientů).

II. Sunitinib je indikován:

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

III. Regorafenib je indikován:

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

IV. Ripretinib (Qinlock)

Přípravek ripretinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým GIST, kteří byli dříve léčeni třemi nebo více inhibitory tyrosinkináz, včetně imatinibu. Pro podávání ripretinibu není vyžadováno testování mutačního statusu. Účinná látka ripretinib je novým inhibitorem tyrosinkinázy receptoru protoonkogenu KIT a kinázy *PDGFRA* a jiných kináz jako jsou *PDGFRB*, *TIE2*, *VEGFR2* a *BRAF*. Účinnost byla prokázána ve studii fáze III INVICTUS o 129 pacientech, kteří byli již dříve léčeni alespoň 3 dalšími protinádorovými přípravky nebo je netolerovali. Pacienti léčení tímto přípravkem dosahovali výrazně delší doby přežití bez progresu onemocnění i celkového přežití oproti pacientům v placebovém rameni.

V. Avapritinib (Ayvakyt)

Přípravek avapritinib je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím GIST s přítomností mutace v genech receptoru pro destičkový růstový faktor alfa (*PDGFRA*) D842V.

Doporučená léčebná schémata

	dávka (mg/den)	způsob podání	den	opakování cyklu
imatinib	400	p.o.	kontinuálně do progresu onemocnění	à 6 týdnů
imatinib	800	p.o.	kontinuálně do progresu onemocnění	
sunitinib	50	p.o.	1.–28.	
sunitinib	37,5	p.o.	kontinuálně do progresu onemocnění	
regorafenib	160	p.o.	1.–21.	à 4 týdny
ripretinib	150	p.o.	kontinuálně do progresu onemocnění	
avapritinib	300	p.o.	kontinuálně do progresu onemocnění	

Molekulární prediktivní vyšetření u kandidátů na systémovou léčbu: KIT, PDGFRA.

Testování alternativních mutací je vhodné u nádorů s wt KIT a wt PDGFRA. Zahrnuje stanovení SDHB deficiencie u GIST žaludku a vyšetření SDH mutace u SDHB-deficientních nádorů. NGS testování (BRAF, NF1, NTRK, FGFR fúze) umožní stanovení potenciální cílené terapie po selhání standardní léčby.

Follow-up

Optimální follow-up není známý. High-risk pacienti relabují často do 1–3 roků po ukončení adjuvantní léčby. Low-risk pacienti mají někdy relaps později. Pro high-risk pacienti lze zvážit CT nebo MRI každých 3–6 měsíců po dobu 3 let po dobu adjuvantní léčby, po ukončení adjuvantní léčby každé 3 měsíce po dobu 2 let. Poté každých 6 měsíců po dobu 5 let po ukončení adjuvantní terapie a dalších 5 let ročně. Pro low-risk pacienti lze zvážit CT nebo MRI každých 6–12 měsíců po dobu 5 let u selektovaných pacientů. Pacienti s velmi nízkým rizikem recidivy pravděpodobně nevyžadují rutinní follow-up, riziko recidivy ovšem není nulové.

Literatura:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, GISTs v 2.2024, www.nccn.org.
9. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):923-934.
10. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):935- 946.
11. Casali PG.:Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Jan;33(1):20-33.