

# Gastrointestinale Stromatumoren

## Pathologie, Diagnostik und Therapie

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind seltene Tumoren des Abdomens. In den meisten Fällen verursacht eine Mutationen im KIT-Gen pathogenetisch die Entwicklung dieser Tumoren. Während die komplette chirurgische Resektion kleiner GIST kurativ ist, weisen grössere Tumoren eine schlechtere Prognose auf. Seit der Einführung der Tyrosinkinase-Inhibitoren Imatinib und neuerdings auch Sunitinib steht eine zielgerichtete Therapie fortgeschrittener GIST zur Verfügung. Neoadjuvante und adjuvante Konzepte könnten die Prognose dieser Patienten in Zukunft nochmals verbessern.

MICHAEL MONTEMURRO, SERGE LEYVRAZ

Bei einer sehr niedrigen Inzidenz von 15 Neuerkrankungen auf eine Million Einwohner (1) erkranken in der Schweiz hochgerechnet jährlich etwa 120 Patienten an einem gastrointestinalen Stromatumor. Das mediane Alter der Patienten bei Diagnose beträgt 60 Jahre. Tumorbedingte Symptome wie Schmerzen, Blutung, Obstruktion und Dysphagie führen in zwei Dritteln aller Fälle zur Diagnose eines gastrointestinalen Stromatumors (GIST); 10% finden sich bei der Autopsie, und 20% werden per Zufall entdeckt. Grösse und Lokalisation des Tumors bestimmen die Symptomatik. Die meisten GIST finden sich in Magen (50%), Dünndarm (30%) und Kolorektalbereich (10%). Dabei zeigt die Hälfte der Patienten bei Erstmanifestation bereits eine Metastasierung (1–3).

### Histologie, Immunhistologie

Mikroskopisch weisen GIST zumeist eine spindelzellige Morphologie, manchmal eine epitheloide und seltener eine gemischt spindelzellig-epitheloide Morphologie auf (siehe *Abbildung 1*). Diagnostisch beweisend ist der immunhistologische Nachweis des Rezeptorproteins KIT (4), der in 5% der Fälle negativ ausfällt, worauf eine Mutationsanalyse am Tumorgewebe durchgeführt werden sollte (5).

### KIT

Der KIT-Rezeptor (KIT) gehört zur Familie der Rezeptor-Tyrosinkinasen, die Signale von intra- nach extrazellulär übermitteln. Die spezifische Bindung von Stammzellfaktor (SCF, Stem Cell Factor) an die extra-

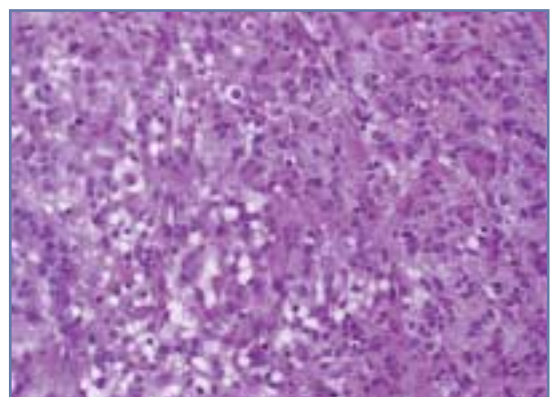
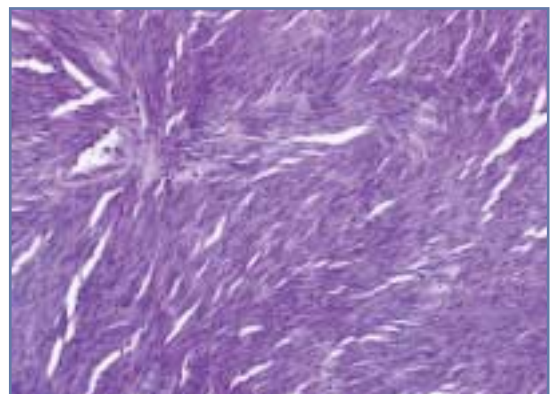


Abbildung 1: GIST – Spindel- und epitheloidzellige Morphologie  
(Abbildung: Prof. Guillou, Lausanne)

zelluläre Domäne des KIT-Rezeptors führt zu einer Konformationsänderung des Rezeptorproteins, die eine Dimerisation mit einem zweiten Rezeptorpro-

tein ermöglicht. Die Dimerisation führt zu einer Phosphorylierung der intrazellulär gelegenen Tyrosinreste, die über Adapterproteine zu Proliferation, Migration und Differenzierung führen. In Abwesenheit von Stammzellfaktor findet physiologischerweise keine Dimerisation und Aktivierung statt (6).

### Pathogenese

Beim GIST führen heterozygote Mutationen zu einer ligandenunabhängigen Aktivierung des Rezeptors und damit zu Proliferation und klinisch manifester Tumorerkrankung. Bezogen auf alle GIST finden sich diese Mutationen zu 85% im KIT-Gen und zu 5 bis 10% im PDGFRA-Gen (= Platelet-Derived Growth Factor Alpha) (7–10). Am häufigsten finden sich Mutationen in Bereichen (KIT Exon 11 und Exon 9), die auf Proteinebene physiologischerweise die Autoaktivierung verhindern. Die ligandenbindende, extrazelluläre Domäne ist nie von Mutationen betroffen. Man spricht vom Wild-Type-GIST, wenn sich weder im KIT- noch im PDGFRA-Gen Mutationen nachweisen lassen. Immunhistologisch für KIT-Rezeptor negative GIST sollten immer auf ihren Mutationsstatus untersucht werden.

Den schematischen Aufbau der Rezeptoren KIT und PDGFRA, die deutliche Sequenzähnlichkeiten aufweisen, sowie die Häufigkeit bekannter Mutationen zeigt die *Abbildung 2*.

### Prognose

Die Prognose des GIST wird durch die Tumorgroße und die Mitosenzahl pro Gesichtsfeld bestimmt (4, 5); ferner werden die Bedeutung des histologischen Typs und des Patientengeschlechts als weitere Faktoren diskutiert. Kleine GIST, die chirurgisch komplett reseziert werden, haben keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. In anderen Situationen ist von einer teilweise deutlichen Reduktion der Lebenserwartung auszugehen (1).

### Ausbreitungsdiagnostik

In der Diagnostik kommen Positronen-Emission-Tomografie (PET), Computer- und Kernspintomografie (MRI), Ultraschall sowie die Endoskopie zum Einsatz. Laut den Konsensusempfehlungen sollte eine Computertomografie oder eine

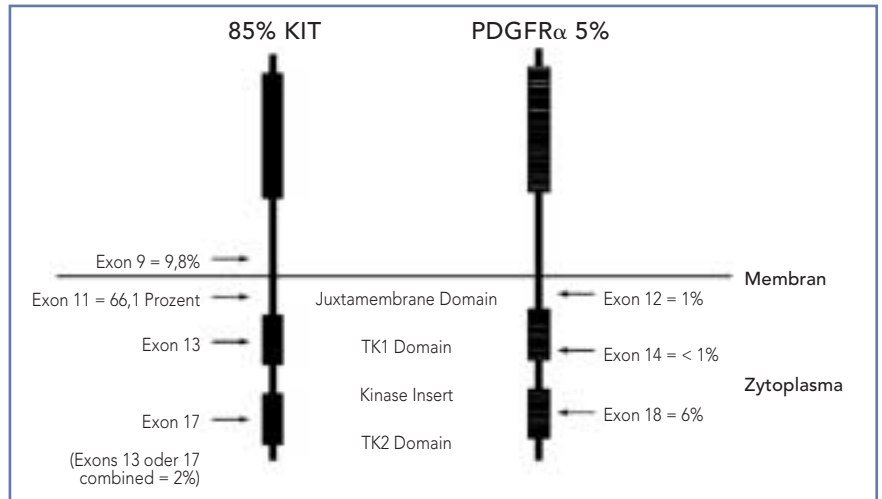


Abbildung 2: Häufigkeit verschiedener Mutationen beim GIST (9)

Kernspintomografie entsprechend den jeweiligen Gegebenheiten erfolgen (5). Mit der Initialdiagnostik muss geklärt werden, ob eine kurative R0-Resektion möglich ist; im Anschluss erfolgt die Operationsplanung. In der Nachsorge dient die Bildgebung der Rezidivfassung und der Verlaufskontrolle fortgeschrittener Tumoren unter Tyrosinkinase-Inhibition (TKI). Klassische radiologische Kriterien sind beim GIST nur sehr eingeschränkt zu verwerten, weswegen die RECIST-Kriterien hier keine Anwendung finden (5, 11, 12).

Insbesondere zu Beginn einer Therapie mit TKI kann es auch bei biologischem Ansprechen zu Nekrosierungen mit Einblutung kommen, was zu einer Größenzunahme des Tumors führt. Ein gemischtes Ansprechen mit Tumoranteilen, die kleiner, und solchen, die größer werden, ist möglich. Innerhalb einer bildgebend unveränderten Tumormasse können einzelne Areale wieder an Aktivität gewinnen, was sich im CT mit einer Dichtesteigerung zeigen kann (13). Dieser Heterogenität des Ansprechens liegt biologisch eine Resistenz(-Entwicklung) einzelner Tumorzellen und damit Proliferation zugrunde, während andere Tumorzellen weiterhin gehemmt sind. Die PET hat daher einen besonderen Stellenwert, differenziert sie doch zwischen aktiven, viablen und biologisch nicht aktiven Tumorarealen. Die PET ermöglicht die bildliche Erfassung der Stoffwechselaktivität verschiedener Tumoren, die radioaktiv markierte Zuckerabkömmlinge (18-FDG) in Abhängigkeit ihrer Stoff-

wechselaktivität verschieden stark anreichern. Darüber hinaus können mit der PET prognostische Aussagen getroffen werden: Es konnte gezeigt werden, dass mit Imatinib behandelte Patienten, die im PET keinerlei Anreicherung mehr zeigen, eine deutlich bessere Prognose als Patienten mit unvollständigem frühen Ansprechen aufweisen (14) (siehe *Abbildung 3*). Die PET wurde in dieser Studie bereits nach medianen 19 Tagen Therapiedauer durchgeführt. Die Fusions-PET/CT hat die Aussagekraft der einzelnen Verfahren weiter erhöht, insbesondere durch Verringerung falschpositiver PET-Befunde. Sie dient der exakten Therapiesteuerung im Rezidiv- oder auch Progressionsfall.

### Behandlungsstrategien

Im Folgenden wird der heutige Stand der Therapie anhand der neusten Studienergebnisse diskutiert. Die Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren wird aufgrund ihrer prognostischen Bedeutung mit deutlicher Verlängerung des Überlebens detailliert dargestellt.

### Therapie bei lokalisierten GIST

Gastrointestinale Stromatumoren sollten bei Erstmanifestation komplett reseziert werden, sofern chirurgisch möglich. Die Prognose kann bei diesen lokalisierten Tumoren anhand der Tumorgroße und des mitotischen Index geschätzt werden (5). Vor Einführung von Imatinib wurde bei 80% der Patienten (2) ein medianes Überleben von 66 Monaten nach kompletter Resektion (R1, R0) gefunden,

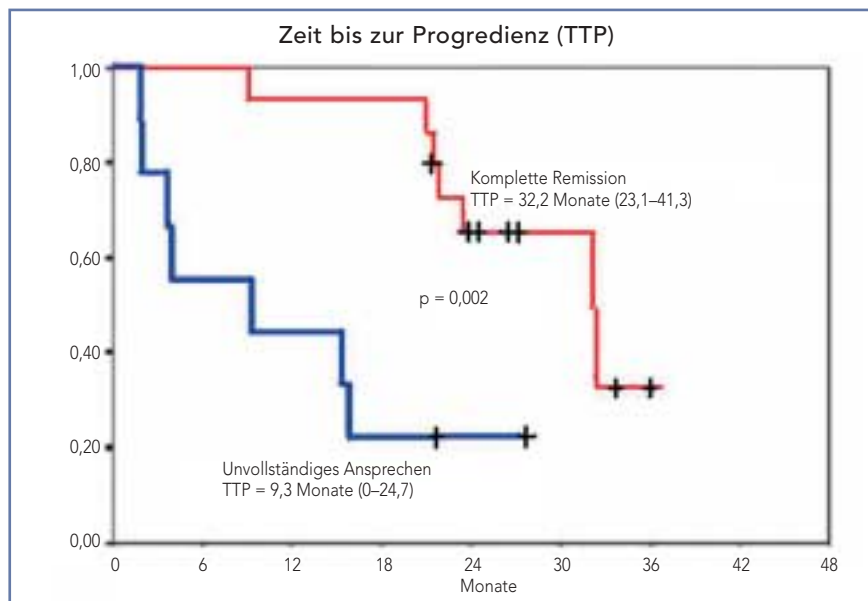


Abbildung 3: PET-Ansprechen unter Imatinib korreliert mit dem progressionsfreiem Überleben (PFS) (14)

verglichen mit 22 Monaten bei inkompletter Resektion (R2). Erstaunlicherweise korrelierte in dieser Arbeit nur die Tumorgrosse, aber nicht die mikroskopische Tumorfreiheit (R0) mit dem Überleben. Dennoch sollte eine R0-Resektion unter Vermeidung einer Ruptur des fragilen, leicht blutenden Tumors angestrebt werden, um das progressionsfreie Überleben zu verlängern (5). Ein abwartendes Verhalten ist nicht angezeigt; bei hinreichendem Verdacht auf einen GIST sollte eine Resektion angestrebt werden, wobei Uneinigkeit besteht, ob eine vorherige Biopsie die Diagnose sichern sollte. Trotz kompletter Resektion (R0, R1) kommt es aber bei 40% der Patienten zu einem Rezidiv (2). Mehrere Studien prüfen zurzeit die Notwendigkeit und Dauer einer adjuvanten Therapie nach Tumorresektion bei Risikopatienten. Nahezu alle Patienten mit R1-Resektion erleiden ein Rezidiv und sollten daher unbedingt innerhalb von Studien behandelt werden.

#### Therapie bei fortgeschrittenen oder metastasierten GIST

Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten GIST überlebten in der Vergangenheit nach alleiniger chirurgischer Therapie weniger als 12 Monate (2).

#### Imatinib: Studienresultate

Es war nur eine Frage der Zeit, bis – nach Aufdeckung der pathogenetischen molekularen Mechanismen des GIST im Jahre 1998 durch Hirota (15) und nach der Eta-

blierung des oralen Tyrosinkinase-Inhibitors Imatinib in der Therapie der chronisch-myeloischen Leukämie (16, 17) – der erste GIST-Patient erfolgreich mit Imatinib behandelt wurde (18).

Nach einer Erfolg versprechenden Phase-I-Studie der EORTC (19) und nach Bestätigung der Ergebnisse in einer US-amerikanischen Phase-II-Multizenterstudie (20) konnte mittlerweile in Phase-III-Studien die Wirksamkeit und Sicherheit einer Imatinib-Therapie bei Patienten mit GIST an über 1700 Studienpatienten belegt werden (21, 22).

Die internationale Phase-III-Studie (21) unter Beteiligung der EORTC, der italienischen Sarkom-Gruppe und der australasiatischen gastrointestinalen Studiengruppe randomisierte insgesamt 946 Patienten auf zwei Studienarme, um eine Therapie mit 400 mg Imatinib- versus 800 mg Imatinib-Tagesdosis zu vergleichen. Die 800 mg Gesamtdosis wurde auf zwei Tagesdosen verteilt verabreicht. In beiden Armen waren Dosisreduktionen bei Toxizität erlaubt, bei Progression war ein Crossover vom 400-mg-Arm in den 800-mg-Arm möglich. Primäres Studienziel war das progressionsfreie Überleben (PFS); sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS), Therapieansprechen und die Erfassung der Nebenwirkungen. Fast alle Patienten konnten ausgewertet werden. Im 800-mg-Arm erforderten Nebenwirkungen häufiger Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen als im 400-mg-Arm; hier wa-

ren sogar gehäuft Dosissteigerungen erforderlich. Vor allem kam es zu hämatologischen Nebenwirkungen, Ödemen, Hauterscheinungen, pleuritischen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö. Zwei Drittel aller Patienten berichteten von belastender Fatigue. Blutungskomplikationen traten nur gelegentlich auf. Obwohl bei insgesamt 99% aller Patienten eine Nebenwirkung aufgezeichnet wurde, war eine Dosisreduktion bei zwei Dritteln der Patienten nicht erforderlich, was die gute klinische Verträglichkeit von Imatinib widerspiegelt. In der multivariaten Analyse korrelierten Dosierung, Patientenalter, Geschlecht, Allgemeinzustand und Ausgangs-Hämoglobinwert mit bestimmten Nebenwirkungen (23).

Partielle Remissionen wurden in 47% und Krankheitskontrolle in 32% der Fälle erzielt (12), während komplette Remissionen mit 5% selten waren – dies ohne Unterschiede zwischen den Therapiearmen. Das beste Ansprechen wurde nach medianen 107 Tagen erreicht. Bei einem Follow-up von zwei Jahren waren im 400-mg-Arm 56% der Patienten progressiert, im 800-mg-Arm mit 50% der Patienten signifikant weniger Patienten. Dies entspricht einem medianen PFS von 22 Monaten versus nicht erreichtem PFS (vgl. *Abbildung 4*). Diese Unterschiede verschwanden allerdings nach Ausschluss von Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand. Das mediane PFS nach Crossover wegen Progredienz beträgt 81 Tage (24). Patienten mit kompletter Remission unterschieden sich in der Dauer des progressionsfreien Überlebens nicht von Patienten mit partieller Remission. Im Gesamtüberleben unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Nach zwei Jahren lebten insgesamt noch 71% der Patienten.

Die US-amerikanische Intergroup-Studie (22), die an 746 Patienten 400 mg mit 800 mg Imatinib verglich, kam in vorläufigen Auswertungen zu ähnlichen Ergebnissen, wobei abschliessende Resultate noch ausstehen. Crossover bei Progredienz war auch in dieser Studie erlaubt. Hier fand sich beim progressionsfreien Überleben kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen, allerdings tendenziell bessere Ergebnisse mit der 800-mg-Dosis. Das mediane PFS nach Crossover betrug vier Monate.

Follow-up-Daten der B2222-Studie (20, 25), die bei Patienten mit fortgeschrittenem GIST 400 mg versus 600 mg Imatinib verglich, zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 58 Monaten für alle 147 Patienten, aber nur 9 Monate für die 17 Patienten mit progredienter Erkrankung. In dieser Studie konnte bei Progredienz der Behandlungsarm von 400 mg auf 600 mg gewechselt respektive, falls nötig, auf 800 mg erhöht werden. Ein Therapieversagen stellte sich in dieser Studie nach medianen 84 Wochen ein.

### Initialdosierung und Pharmakokinetik

Zurzeit wird wegen fehlender Unterschiede im Gesamtüberleben empfohlen, Patienten zunächst mit 400 mg Imatinib als Initialdosierung zu behandeln und erst bei Progredienz der Erkrankung die Dosis zu steigern (5). Pharmakokinetische Daten (26) geben jedoch (zu bestätigende) Hinweise auf die Notwendigkeit einer «automatischen» Dosiserhöhung nach 6 bis 12 Monaten auf 600 mg Imatinib, da nach diesem Zeitraum möglicherweise die Imatinib-Serumspiegel abfallen. Die Bestimmung der Imatinib-Plasmaspiegel scheint nützlich zu sein, da interindividuell eine hohe pharmakokinetische Variabilität zu beobachten ist (27).

### Resistenz – Progredienz

10 bis 15% aller mit Imatinib behandelten Patienten zeigen eine primäre Resistenz, und 50% aller Patienten erwerben eine Resistenz innerhalb von zwei Jahren Imatinib-Therapie. Die progrediente Tumorerkrankung ist für mindestens 80% aller Todesfälle verantwortlich (21, 25). Mutationsanalysen haben die Ursachen primärer und erworbener Resistenz aufgedeckt. Wild-Type-GIST zeigen das schlechteste Ansprechen und kürzestes OS unter Imatinib-Therapie, während die bei GIST häufigste Mutation im KIT Exon 11 das längste OS und mit 70% die höchste Ansprechrate aufweist (vgl. *Abbildung 5*). KIT Exon 9-Mutation zeigen intermediäres Ansprechen und OS (25, 28). Neue Daten zeigen, dass das PFS bei einer KIT Exon 9-Mutation von der Imatinib-Dosis abhängig ist, wohingegen bei einer KIT Exon 11-Mutation die Dosis keinen Einfluss zeigt. Für die häufige KIT Exon 11-Mutation konnte sogar gezeigt

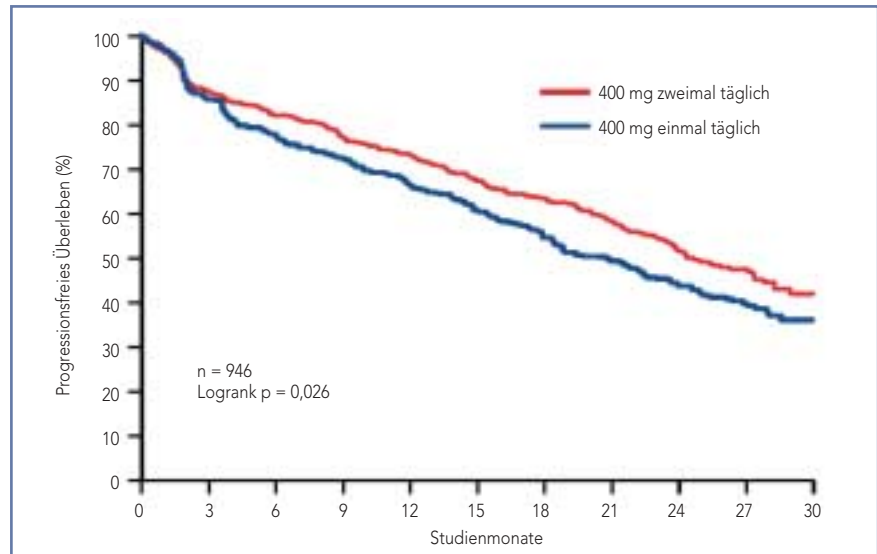


Abbildung 4: EORTC-Studie: Progressionsfreies Überleben (PFS) unter Imatinib-Therapie (21)

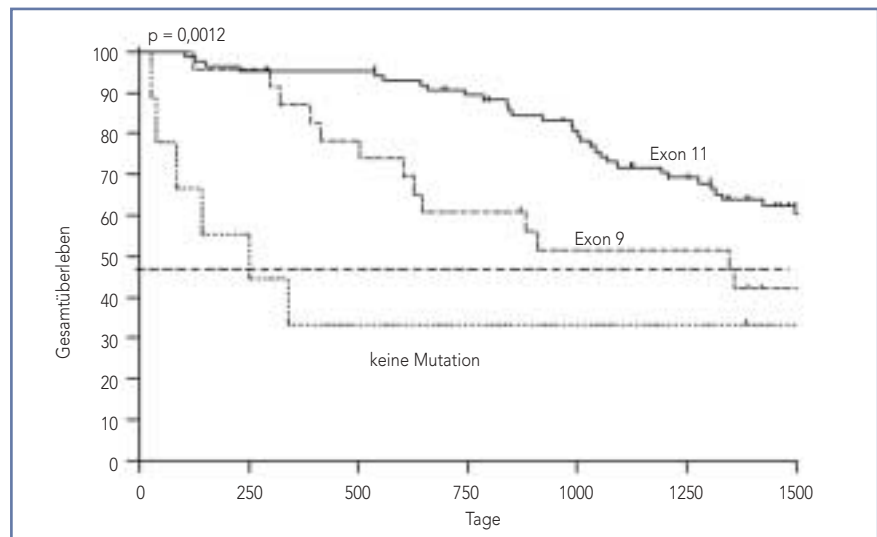


Abbildung 5: B2222-Studie: Einfluss der pathogenetischen Mutation auf das Gesamtüberleben (25)

werden, dass die Prognose vom betroffenen Codon abhängt (28).

Erworbene Resistenzen entstehen in der Hälfte der Fälle durch zusätzliche Mutationen, die sich erstaunlich häufig im KIT Exon 17 finden (28, 29).

### Sunitinib: erste Studienergebnisse

Mit Sunitinib steht ein weiterer oraler, gut bioverfügbarer Inhibitor zur Verfügung, der die Rezeptor-Tyrosinkinasen KIT, PDGFR, VEGFR, RET und FLT3 hemmt. Sunitinib zeigt antiangiogenetische und antitumorale Aktivität. Die SU11248-Studie (30) für Patienten mit fortgeschrittenem GIST und Imatinib-Resistenz oder -Intoleranz verglich 243 mit Sunitinib behandelte Patienten mit 118 Kontrollpatienten. Patienten im Verumarm er-

hielten 50 mg Sunitinib täglich über vier Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause. Patienten im Placeboarm wechselten bei Progredienz nach RECIST-Kriterien in den Sunitinib-Arm. Die Behandlung mit Sunitinib wurde weitergeführt, solange ein klinischer Nutzen ersichtlich schien. Primäres Studienziel war die Zeit bis zur Progredienz (TTP), sekundäre Studienziele waren (u.a.) Gesamtüberleben und Ansprechraten.

Unter Therapie kam es zu Grad-3- und -4-Nebenwirkungen wie Fatigue (10% aller Patienten), abdominale Schmerzen (8%), Neutropenie (15%), kardiale Störungen (2%) und Hypothyreose (1%).

Zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse betrug die TTP im Sunitinib-Arm

29 Wochen, verglichen mit 5 Wochen im Placeboarm, weswegen zu diesem Zeitpunkt eine Aufhebung der Verblindung erfolgte. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 18 Monate für die Patienten im Sunitinib-Arm und unterschied sich nicht vom Placeboarm, weil mittlerweile 88% der Patienten ebenfalls Sunitinib einnahmen (31). Diese Daten haben zu einer raschen Zulassung von Sunitinib in diversen Staaten weltweit geführt. In der Schweiz hat die Swissmedic Sunitinib im April 2006 zur Therapie von GIST nach Versagen einer Imatinib-Therapie respektive bei Imatinib-Intoleranz zugelassen. Ein direkter Vergleich zwischen Imatinib und Sunitinib in der Primärtherapie fortgeschrittener GIST steht aus. Sunitinib scheint bessere Ansprechraten und PFS bei GIST mit KIT Exon 9-Mutationen beziehungsweise Wild-Type-GIST zu bewirken (9) (was für Imatinib bei KIT Exon 11-Mutationen gilt, wie oben dargestellt).

### Strategie Therapieunterbrechung?

48 Patienten, die nach einem Jahr Imatinib-Therapie ein klinisches Ansprechen zeigten, wurden in der BFR14-Studie randomisiert weiterbehandelt oder nicht. Im Beobachtungszeitraum war kein einziger weiterbehandelter Patient progredient, ohne Therapie jedoch die Hälfte der Patienten nach sechs Monaten. Eine Imatinib-Therapie sollte daher wegen des hohen Progredienrisikos niemals unter-

brochen werden (32). Dies scheint auch für Sunitinib Gültigkeit zu besitzen (33).

### Zusammenfassung

Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem GIST hat sich mit der Einführung von Imatinib und Sunitinib entscheidend verbessert. Obwohl eine echte Heilung zurzeit nicht möglich scheint, leben diese Patienten mit medianen fünf Jahren unter Imatinib-Therapie und weiteren anderthalb Jahren mit Sunitinib durchschnittlich sechsmal länger als vor Einführung der beiden Substanzen, und das bei guter Lebensqualität. Eine Reihe neuer Substanzen befindet sich in der klinischen Prüfung, Studien mit neoadjuvanten Konzepten laufen. Die molekulare Diagnostik könnte in Zukunft über eine individualisierte Therapie die Ergebnisse weiter verbessern. ▲

Dr. med. Michael Montemurro  
(Korrespondenzadresse)

Prof. Dr. med. Serge Leyvraz  
Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie  
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)  
Rue du Bugnon 46  
1011 Lausanne

E-Mail: Michael.Montemurro@chuv.ch

#### Quellen:

1. Nilsson B., et al.: Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era – a population-based study in Western Sweden. *Cancer* 2005; 103(4): 821–829.
2. Dematteo RP, et al.: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231(1): 51–58.
3. Hohenberger P, Wardelmann E.: Surgical considerations for gastrointestinal stroma tumor. *J. Chirurg* 2006; 77(1): 33–40.
4. Fletcher CD, et al.: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002; 10(2): 81–89.
5. Blay JY, et al.: Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20–21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005; 16(4): 566–578.
6. Savage DG, Antman KH.: Imatinib mesylate – a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002; 346(9): 683–693.
7. Heinrich MC, et al.: Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21(23): 4342–4349.
8. Heinrich MC, et al.: PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299(5607): 708–710.
9. Heinrich MC, et al.: Sunitinib (SU) response in imatinib-resistant (IM-R) GIST correlates with KIT and PDGFRA mutation status. *ASCO Meeting Abstracts* 2006; 24(18 suppl): 9502.
10. Corless CL, et al.: PDGFRA Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors: Frequency, Spectrum and In Vitro Sensitivity to Imatinib. *J Clin Oncol* 2005; 23(23): 5357–5364.
11. Benjamin RS, et al.: Response of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) to imatinib by Choi criteria and response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) as surrogates for survival and time to progression. *ASCO Meeting Abstracts* 2006; 24(18 suppl): 9506.
12. Le Cesne A, et al.: Van Glabbeke M, Verweij J, Casali P, Zalcberg J, Reichardt P et al.: Is a stable disease according

to RECIST criteria a real stable disease in GIST patients treated with imatinib mesylate (IM) included in the intergroup EORTC/ISG/AGITG trial? *ASCO Meeting Abstracts* 2006; 24(18 suppl): 9510.

13. Shankar S, et al.: Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate. *Radiology* 2005; 235(3): 892–898.
14. Goerres GW, et al.: The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumours: long-term outcome of treatment with imatinib mesylate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(2): 153–162.
15. Hirota S, et al.: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279(5350): 577–580.
16. Druker BJ, et al.: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344(14): 1031–1037.
17. Druker BJ, et al.: Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344(14): 1038–1042.
18. Joensuu H, et al.: Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344(14): 1052–1056.
19. van Oosterom AT, et al.: Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *The Lancet* 2001; 358(9291): 1421–1423.
20. Demetri GD, et al.: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347(7): 472–480.
21. Verweij J, et al.: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364(9440): 1127–1134.
22. Rankin C, et al.: Dose effect of imatinib (IM) in patients (pts) with metastatic GIST – Phase III Sarcoma Group Study S0033. *ASCO Meeting Abstracts* 2004; 22(14 suppl): 9005.
23. Glabbeke MV, et al.: Predicting toxicities for patients with advanced gastrointestinal stromal tumours treated with imatinib: A study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Italian Sarcoma Group, and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (EORTC-ISG-AGITG). *Eur J Cancer* 2006.
24. Zalcberg JR, et al.: Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41(12): 1751–1757.
25. Blanke CD, et al.: Long-term follow-up of a phase II randomized trial in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) treated with imatinib mesylate. *ASCO Meeting Abstracts* 2006; 24(18 suppl): 9528.
26. Judson I, et al.: Imatinib pharmacokinetics in patients with gastrointestinal stromal tumour: a retrospective population pharmacokinetic study over time. *EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 55(4): 379–386.
27. Widmer N, Decosterd LA, Csajka C, Leyvraz S, Duchosal MA, Rosselet A et al.: Population pharmacokinetics of imatinib and the role of alpha-acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62(1): 97–112.
28. Debiec-Rychter M, et al.: KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42(8): 1093–1103.
29. Antonescu CR, et al.: Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 2005; 11(11): 4182–4190.
30. Demetri GD, et al.: Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of SU11248 in patients (pts) following failure of imatinib for metastatic GIST. *ASCO Meeting Abstracts* 2005; 23(16 suppl): 4000.
31. Casali PG, et al.: 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. *ASCO Meeting Abstracts* 2006; 24(18 suppl): 9513.
32. Blay JY, et al.: Continuous vs intermittent imatinib treatment in advanced GIST after one year: A prospective randomized phase III trial of the French Sarcoma Group. *ASCO Meeting Abstracts* 2004; 22(14 suppl): 9006.
33. Van Den Abbeele A, et al.: Imaging kinase target inhibition with SU11248 by FDG-PET in patients (pts) with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (I-R GIST). *ASCO Meeting Abstracts* 2005; 23(16 suppl): 9006.

### Selbsthilfegruppe – «Das Lebenshaus»

«Das Lebenshaus» ist die Selbsthilfegruppe für an GIST erkrankte Patienten im deutschsprachigen Raum. Die schweizerische Landesorganisation arbeitet in deutscher und französischer Sprache ([www.gastrointestinale-stromatumoren.com](http://www.gastrointestinale-stromatumoren.com)). Hier finden Patienten neben Begleitung ständig aktualisierte Informationen zu Diagnostik und Therapie. Umfang und Aktualität machen diese Seite auch für Ärzte hochinteressant. «Das Lebenshaus» organisiert Fortbildungsveranstaltungen und unterhält ein Register klinischer Daten. Alle an GIST erkrankten Patienten sollten sich beim Lebenshaus registrieren.

Kontaktadresse in der Schweiz für Registrierungen:  
ulrich.schnorf@bluewin.ch  
Internet: [www.daslebenshaus.org](http://www.daslebenshaus.org)  
[www.gastrointestinale-stromatumoren.com](http://www.gastrointestinale-stromatumoren.com)