

Gastrointestinale Stromatumoren

Neue Therapieoptionen

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) stellen eine Modellkrankheit dar, da ihre Pathogenese aufgeklärt ist und Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) die gezielte therapeutische Ausschaltung onkogener Schaltwege erlauben. Dennoch bleiben viele Fragen offen, die nicht nur die Therapie bei Progression, sondern auch die Pathogenese dieser Erkrankung betreffen. Dieser Artikel fasst die aktuellen Therapieempfehlungen zusammen und zeigt Neuheiten in Pathogenese, Diagnostik und Therapie auf.

MICHAEL MONTEMURRO, JOHN PRIOR, SERGE LEYVRAZ



Michael Montemurro

Trotz der Seltenheit der Erkrankung sind mittlerweile Standards in Diagnostik und Therapie klar etabliert. Lokalisierte GIST werden chirurgisch behandelt, risikoadaptiert ergänzt durch eine adjuvante Therapie. Fortgeschrittene GIST werden mit den TKI Imatinib in der ersten und Sunitinib in der zweiten Linie behandelt, was die Prognose deutlich verbessert hat.

Chromosomale Veränderungen als Kennzeichen maligner Erkrankungen sind seit 1960 bekannt, als Nowell und Hungerford das Philadelphia-Chromosom bei der chronischen myeloischen Leukämie entdeckten (1). Mehrere Jahre vergingen, bis seine Tyrosinkinasefunktion entdeckt (2), dann in vitro und anschließend in vivo gehemmt wurde (3). Fast zeitgleich beschrieb Hirota (4) eine pathogenetische «gain-of-function»-Mutation bei GIST, der dann 2001 die erste Behandlung eines GIST-Patienten mit Imatinib folgte (5).



John Prior

im KIT-Exon 9 und 5% im PDGFRA-Gen auf. Diese pathogenetischen Mutationen kodieren für einen ständig aktivierten Rezeptor («gain-of-function»). Die Halbwertszeit «mutierter» Rezeptoren wird durch die Anwesenheit des «heat-shock»-Proteins 90 (HSP90) verlängert. Da TKI-Therapie und Ansprechen vom zugrunde liegenden Genotyp abhängen, sollte eine Mutationsanalyse erfolgen (7, 8).

Entgegen der klinischen und symptomatischen Seltenheit finden sich in Autopsieserien sehr häufig mikroskopische GIST, die interessanterweise bereits typische molekulare Veränderungen aufweisen (9). Derzeit ist es aber unklar, ob weitere Veränderungen im Sinne einer Hyperplasie-Neoplasie-Sequenz erforderlich sind, damit diese Läsionen klinische Relevanz erlangen.



Serge Leyvraz

Epidemiologie

Klinisch relevante GIST sind selten und treten pro 1 Million Einwohner bei ungefähr 10 Patienten auf (6), bei der Hälfte hiervon hat der Tumor bei Diagnose bereits Metastasen gebildet. Die allermeisten GIST treten sporadisch auf und betreffen Patienten zwischen 50 und 70 Jahren (7).

Histologie und Pathogenese

GIST entstammen den interstitiellen Cajal-Zellen oder deren Vorläuferzellen und zeigen meist eine spindelzellige (70%), epitheloide (20%) oder gemischte Histologie, die in Verbindung mit der positiven Immunhistochemie für das Rezeptorprotein KIT (CD117) die Diagnose sichert. Zwei Drittel aller GIST weisen eine onkogene Mutation im KIT-Exon 11, 10%

Diagnostik und Verlaufskontrolle

Die Computertomografie (CT) hat sich als Standard in der Initialdiagnostik von GIST etabliert, wobei andere bildgebende Verfahren wie Kernspintomografie (MRI) und Positronenemissionstomografie (PET) die Diagnostik ergänzen können (7).

Verlaufskontrollen von Patienten, die eine TKI-Therapie erhalten, müssen nicht nur die Tumorgröße, wie bei den RECIST-Kriterien, sondern auch Veränderungen der Tumordichte (CHOI-Kriterien) berücksichtigen (10). Dies ermöglicht eine frühe Identifizierung von Patienten, die auf eine Therapie ansprechen oder nicht. Auch die PET erlaubt eine sehr frühe, prognostisch relevante Beurteilung des Ansprechens (10). Kürzlich konnte gezeigt werden, dass das PET-Ansprechen auch in der zweiten Linie seine Bedeutung behält. Patienten mit metabolischem Ansprechen, stabiler Erkrankung oder metabolischer Progression unterschieden sich deutlich im progressionsfreien

Überleben (PFS), das jeweils 29, 16 oder nur 4 Wochen betrug (s. *Abbildung*). Interessanterweise zeigte diese Untersuchung auch, dass eine einmalige posttherapeutische PET-Untersuchung ebenfalls prognostische Schlüsse zulässt, mit einem PFS von 29 Wochen bei ansprechendem PET und 4 Wochen bei fehlendem Ansprechen (12).

Resezierbare GIST und adjuvante Therapie

Patienten mit resezierbaren GIST sollten primär chirurgisch behandelt werden. Grösse, Mitoserate und Lokalisation der GIST bestimmen die Heilungschancen (13). Eine Risikoabschätzung erlaubt die *Tabelle* (14).

Die Verbesserung des rezidivfreien Überlebens durch eine adjuvante Therapie mit *Imatinib* wurde in der ACOSOG-Z9001-Studie (15) für Patienten mit GIST > 3 cm gezeigt und ist die Rationale und Diskussionsbasis einer adjuvanten Therapie für Patienten mit hohem bis intermediärem Risiko. Die Dauer einer adjuvanten Therapie sollte mindestens 1 Jahr betragen und gegebenenfalls entsprechend den neuesten Studienergebnissen modifiziert respektive verlängert werden (7, 8). Die Zulassung von *Imatinib* für die adjuvante Therapie steht in Europa bevor (FDA-Zulassung im Dezember). Bei intraoperativer Tumorrupturn oder inkompletter mikroskopischer Tumorentfernung muss zwingend und möglichst nahtlos eine postoperative *Imatinib*-Therapie unbegrenzter Dauer folgen (7, 14).

Therapie fortgeschrittener GIST

Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten (bzw. nicht resezierbaren) GIST hat sich mit Einführung der TKI von «chirurgischen» 12 bis 18 Monaten (16) auf ein Gesamtüberleben von 51 bis 57 Monaten deutlich verbessert (17, 18). Die Anfangsstandarddosis beträgt 400 mg *Imatinib* pro Tag, mit Ausnahme von Patienten mit KIT-Exon 9, die 800 mg pro Tag erhalten sollten (19). Komplette Remissionen unter Therapie stellen die seltene Ausnahme dar, hingegen finden sich partielle Remissionen (PR) bei der Hälfte der Patienten, und bei 25% der Patienten stabilisiert *Imatinib* die Erkrankung. Inter-

Tabelle:

Risikostratifikation (aus [14]): Patienten mit intermediärem oder höherem Risiko sollten eine adjuvante *Imatinib*-Therapie erhalten (7, 8)

Risikokategorie	Tumorgrosse (cm)	Mitotischer Index (per 50 HPF)	Primäre Tumorlokalisation
sehr niedriges Risiko	< 2,0	≤ 5	kein
niedriges Risiko	2,1–5,0	≤ 5	kein
mittleres Risiko	2,1–5,0	> 5	gastrisch
	< 5,0	6–10	kein
	5,1–10,0	≤ 5	gastrisch
hohes Risiko	kein	kein	Tumorrupturn
	> 10	kein	kein
	kein	> 10	kein
	> 5,0	> 5	kein
	2,1–5,0	> 5	nicht gastrisch
	5,1–10,0	≤ 5	nicht gastrisch

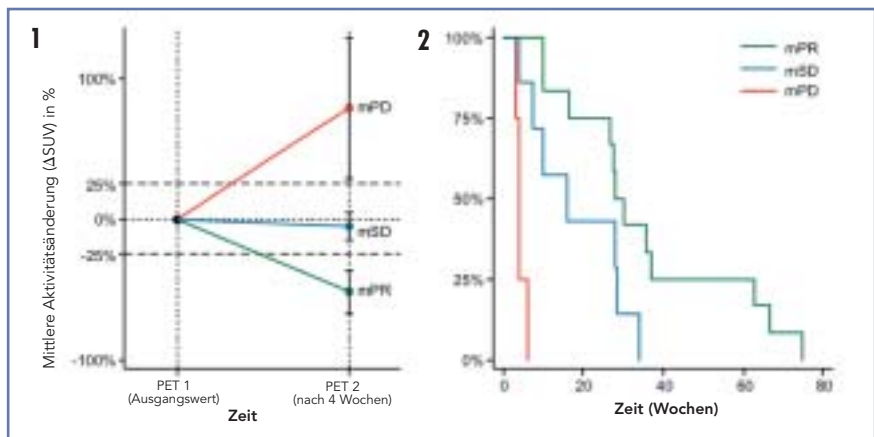


Abbildung: Prognostische Bedeutung des PET-Ansprechens bei Zweitlinientherapie (12). Der Unterschied in der metabolischen Tumoraktivität zwischen prä- und posttherapeutischen PET (Δ SUV) ist prognostisch bedeutsam. Die metabolische Tumoraktivität wird in «standardized uptake values» (SUV) angegeben. 1) Zeigt die mittlere Veränderung des SUV zwischen Ausgangsuntersuchung (PET 1) und 4 Wochen nach Therapiebeginn (PET 2) an. Metabolisches partielles Ansprechen (mPR), stabile Erkrankung (mSD) und progrediente Erkrankung (mPD) stehen jeweils für Δ SUV < -25%, 25%, $\leq \Delta$ SUV < 25% und Δ SUV \geq 25%. 2) Das metabolische Ansprechen korreliert mit dem progressionsfreien Überleben ($p < 0,0001$).

santerweise führen PR und SD zu identischem Gesamtüberleben.

Die Entwicklung sekundärer Mutationen und die Aktivierung alternativer onkogener Signalwege führt bei der Hälfte der Patienten nach medianen 18 bis 24 Monaten Therapiedauer zur Progredienz (17, 18, 20). Bei Progredienz sollte die *Imatinib*-Dosis auf 800 mg pro Tag erhöht werden, worauf ungefähr ein Drittel der Patienten anspricht, allerdings nur für zirka 3 Monate (21).

Wie kürzlich gezeigt wurde, könnten ausreichende Plasmaspiegel eine wichtige Rolle für optimale klinische Ergebnisse spielen. Das Viertel der Patienten, deren *Imatinib*-Tal-Plasma-Spiegel < 1100 ng/ml betrug, zeigte schlechtere Ansprechraten und kürzeres Überleben (22). Bei nur

73 retrospektiven analysierten Patienten bedürfen diese Daten aber noch einer Bestätigung.

Patienten mit fortgeschrittenen GIST sollten ihre Behandlung nur bei Progredienz oder Unverträglichkeit unterbrechen und immer nahtlos auf Folgetherapien wechseln (8).

Eine multizentrische, multinationale Studie der Schweizer Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) untersucht zurzeit die Wirksamkeit von *Dasatinib*, einem hoch potenten TKI, in der Erstlinientherapie von GIST. In dieser Studie*, die an zwölf Zentren in der Schweiz und an weiteren Zentren in

* Weitere Informationen bei den Autoren oder www.sakk.ch

Deutschland, Frankreich und Polen läuft, wird die PET zur frühen Erfolgsbeurteilung (s.o.) eingesetzt.

Sunitinib stellt die anerkannte Zweitlinientherapie für progrediente Patienten dar. Sunitinib stabilisiert bei knapp 60% der Patienten die Erkrankung und verlängert das mediane progressionsfreie Überleben auf 6 bis 9 Monate (23, 24) sowie das Gesamtüberleben auf 17 Monate (25). Eine neue statistische Analyse der Sunitinib-Phase-III-Daten mit der «rank-preserving structural failure time»-Methode hat die Abschätzung des Überlebensvorteils trotz Cross-over erlaubt: Hiernach betrug das Gesamtüberleben 74 Wochen für die Patienten im Sunitinib-Arm und 36 Wochen im Placeboarm (26). Das zugelassene Behandlungsschema für Sunitinib sieht die tägliche Gabe von 50 mg/Tag für vier Wochen und danach zwei Wochen Therapiepause vor. Die kontinuierliche Gabe von 37,5 mg/Tag ist wahrscheinlich gleich effektiv (24), jedoch besser verträglich, weswegen die meisten Experten eine kontinuierliche Sunitinib-Dosis empfehlen.

Therapieoptionen nach Imatinib- und Sunitinib-Versagen

Aktuelle Daten zeigen mehrere therapeutische Optionen nach dem Versagen der zugelassenen Therapien mit Imatinib und Sunitinib auf.

Nilotinib

Nilotinib ist ein TKI der zweiten Generation, dessen inhibitorische Aktivität der von Imatinib entspricht, der aber eine sieben- bis zehnfache intrazelluläre Konzentration erreicht (27). Zudem hält Nilotinib die Aktivität gegenüber Imatinib-resistenten GIST-Zellen (GIST430, GIST48) aufrecht (28). Eine Phase-I-Studie (29) bei Imatinib-resistenten oder -intoleranten Patienten hat die klinische Aktivität von Nilotinib bei GIST dokumentiert. Die bereits vorbehandelten Patienten erhielten Nilotinib in Monotherapie in der Standarddosierung von 2 x 400 mg p.o. täglich, die gut verträglich war. 14 Patienten zeigten ein Ansprechen und eine mittlere progressionsfreie Zeit von 24 Wochen. Die Daten der im Rahmen des «Nilotinib-Compassionate Use Programms» behandelten Patienten wurden kürzlich gezeigt

(30). Retrospektiv analysiert wurden die Daten von 49 Patienten, die an 12 europäischen GIST-Zentren behandelt wurden. Alle Patienten hatten mindestens Imatinib und Sunitinib in der Vortherapie erhalten. Das mediane Alter betrug 58 Jahre bei den überwiegend männlichen Patienten. Die Hälfte der Patienten war bereits initial metastasiert erkrankt. Nilotinib erzielte bei fast der Hälfte eine Stabilisierung der Erkrankung oder partielle Remissionen. Die Behandlung wurde insgesamt sehr gut vertragen, gemessen an einer Abbruchrate von 12% aufgrund der Nebenwirkungen. Das mediane progressionsfreie Überleben beträgt 4 Monate und das Gesamtüberleben 1 Jahr, weshalb die Autoren schliessen, dass Nilotinib zur Behandlung von GIST weiter untersucht werden soll.

Die Phase-III-Studie, die Nilotinib versus «best supportive care» in der Drittlinientherapie untersucht hat, ist erst vor Kurzem geschlossen worden (daher ist mit den Daten nicht in Kürze zu rechnen). Wegen den vielversprechenden Phase-I- und retrospektiven Daten verwundert es nicht, dass jüngst weltweit eine Phase-III-Studie gestartet wurde, die Imatinib mit Nilotinib in der Erstlinientherapie fortgeschrittener GIST vergleicht.

Sorafenib

Sorafenib ist ein TKI, der nicht nur die Aktivität von Tyrosinkinase-Rezeptoren für VEGF, KIT und PDGF, sondern auch die Aktivität der Serin-Threonin-Kinasen des RAS/RAF/MEK/ERK-Signaltransduktionsweges hemmt. Bei GIST wurde Sorafenib in kleineren Patientengruppen untersucht. Wiebe et al. stellten ihre Studiendaten auf dem ASCO-Kongress 2008 vor (31). Nach Imatinib- und Sunitinib-Versagen erhielten 23 Patienten Sorafenib. Unter Sorafenib kam es zu einigen partiellen Remissionen und zur Stabilisierung bei weiteren zwei Drittel der Patienten, was einem klinischen Benefit (PR+SD) bei 4 von 5 Patienten entspricht. Bei 60% der Patienten waren Dosisreduktionen erforderlich, häufig wegen des Auftretens einer Hypertension oder eines Hand-Fuss-Syndroms. Das mediane PFS betrug 5,7 Monate und das Gesamtüberleben 8 Monate.

Eine retrospektive Analyse (32) der Behandlungsdaten von 20 mit Imatinib, Su-

nitinib und Nilotinib vorbehandelten Patienten, die Sorafenib damit in der vierten Therapielinie erhielten, zeigte sehr vielversprechende Resultate. Eine Krankheitsstabilisierung konnte bei zwei Dritteln der Patienten, dabei ein medianes PFS von 5 Monaten sowie ein Gesamtüberleben von 9 Monaten erzielt werden. Die Daten zu Sorafenib scheinen vielversprechend und sollten in grösseren Studien untermauert werden.

Für den klinischen Alltag sollte man aus den Nilotinib- und Sorafenib-Daten entnehmen, dass, wenn auch nicht für diese Indikation zugelassen, hiermit zwei Substanzen zur Verfügung stehen, die eine wirksame Therapie von Patienten mit fortgeschrittenen GIST nach Versagen von Imatinib und Sunitinib ermöglichen.

Weitere Ansätze

Experimenteller ist eine Arbeit aus Spanien (33), die einen neuen Ansatz bei Patienten untersucht, deren GIST unter hoch dosierter Imatinib-Therapie resistent geworden ist. Hierbei wird Imatinib mit der regelmässigen Gabe von *Doxorubicin* kombiniert. Die wöchentliche, «metronomische» Gabe von Doxorubicin in niedriger Dosierung soll, so nimmt man an, vorwiegend die Tumorneoangiogenese stören, was tatsächlich interessante Resultate erzielt hat. Bei mehr als der Hälfte der 23 Patienten konnte die Erkrankung stabilisiert werden, das progressionsfreie Überleben betrug 3 Monate, das Gesamtüberleben 13 Monate. Erfreulicherweise traten Grad-3- und -4-Nebenwirkungen in weniger als 5% aller Behandlungszyklen auf.

In der Progredienz könnte und sollte einerseits die Wirkung am Rezeptor verstärkt werden, zum Beispiel durch den Wechsel der TKI bei Progredienz von Imatinib, Sunitinib, Nilotinib auf schliesslich Sorafenib. Berücksichtigt man andererseits die Resistenzmechanismen, erscheint die Hemmung alternativer Signaltransduktionswege vielversprechend. Von den zahlreichen onkogenen Signaltransduktionswegen können allerdings nur wenige therapeutisch gehemmt werden. Eine der zentralen onkogenen Signalachsen, die medikamentös gehemmt werden können, nutzt das «mammalian target of rapamycin» (mTOR). Allerdings ist mTOR nicht nur für die Onkogenese

verantwortlich, sondern auch für viele andere Zellfunktionen wichtig, was die therapeutische Blockade erschweren kann. Everolimus (RAD001) ist ein MTOR-Inhibitor (2,5 mg/Tag), der im Rahmen einer Phase-I/II-Studie in Kombination mit Imatinib (600 mg/Tag) bei Patienten mit Imatinib-resistenten GIST untersucht wurde (34). Bei 10 von 28 Patienten wurde in der Zweitlinienbehandlung nach Imatinib-Versagen eine Krankheitsstabilisation erreicht, und 4 blieben innerhalb der folgenden 4 Monate progressionsfrei. Bei 20 von 47 Patienten nach Zweitlinienversagen von Sunitinib oder anderen experimentellen Substanzen blieb die Erkrankung ebenfalls stabil. 13 Patienten wurden nach 4 Monaten progressionsfrei, was laut den Autoren rechtfertigen würde, diese Kombination für den Zweit- und Drittlineieneinsatz weiterzuentwickeln.

Ein anderer Weg, jenseits der mutierten Tyrosinkinase Rezeptoren KIT und PDGFRA zu agieren, ist die Hemmung der Heat-Shock-Proteine. Diese Hilfs- oder Stützmoleküle (engl.: molecular chaperons) beeinflussen die Struktur und die Faltung einer Reihe von Proteinen. Proteine, die Fehler in der räumlichen Struktur haben, werden abgebaut. Je stärker KIT und auch der PDGFRA mutiert sind, umso stärker bedürfen sie eines Heat-Shock-Proteins, um gestützt zu werden. Das häufigste Heat-Shock-Protein in der Zelle ist das Heat-Shock-Protein 90. Die Idee ist nun, dass eine Hemmung des Heat-Shock-Proteins 90 (HSP90) zu einem beschleunigten Abbau des mutierten Rezeptors führt. IPI-504 (Retaspimycin) ist der erste HSP90, der in einer Phase-I-Studie an 36 GIST-Patienten getestet wurde (35). Im Wesentlichen waren diese Patienten TKI-resistent. 40% der Patienten hatten drei oder mehr Behandlungen erhalten und wurden, da es sich um eine Phase-I-Studie handelte, mit verschiedenen Dosierungen behandelt. Möglicherweise erhielten nicht alle Patienten eine ausreichend hohe Dosis – was man bezüglich der Wirksamkeit berücksichtigen muss. Dennoch konnte in dieser Studie bei zwei Dritteln der Patienten die Erkrankung stabilisiert werden, das mediane PFS betrug 12 Wochen. Zurzeit läuft eine Phase-III-Studie, die IPI-504 gegen Placebo bei Patienten

mit Imatinib- und Sunitinib-resistenten GIST untersucht. Die Patienten werden mit 400 mg/m² IPI-504 behandelt, das zweimal wöchentlich als 30-minütige Infusion über zwei Wochen und danach einer Woche Pause verabreicht wird.

Zusammenfassung

Die Einführung der TKI hat die Prognose von Patienten mit GIST entscheidend verbessert. Möglicherweise erlaubt eine Optimierung der Pharmakokinetik eine Verbesserung der Ergebnisse der Erstlinien-therapie fortgeschrittener GIST. Patienten mit progredienter Erkrankung unter Erst-, aber auch Zweitlinientherapie stehen eine Reihe gut verträglicher Therapieoptionen zur Verfügung, die auch genutzt werden sollten. ▲

Dr. med. Michael Montemurro
(Korrespondenzadresse)
Centre pluridisciplinaire d'Oncologie
CHUV Lausanne
Bugnon 46
1011 Lausanne
E-Mail: michael.montemurro@chuv.ch

Dr. med. John Prior
Médecine Nucléaire
CHUV Lausanne

Prof. Dr. med. Serge Leyvraz
Centre pluridisciplinaire d'Oncologie
CHUV Lausanne

Quellen:

- Nowell PC, Hungerford DA: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia (abstract). *Science* 1960; 132: 1497.
- Lugo TG, et al.: Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990; 247: 1079–82.
- Druker B, et al.: Clinical efficacy and safety of an Abl specific tyrosine kinase inhibitor as targeted therapy for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1999; 94: 368a.
- Hirota S, et al.: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577–80.
- Joensuu H, et al.: Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *NEJM* 2001; 344: 1052–1056.
- 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: 821–29.
- Demetri GD, et al.: NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5 Suppl 2: S1–29; quiz S30.
- Montemurro M, Dirnhöfer S, Borner M et al.: Diagnose und Behandlung von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) in der Schweiz – Empfehlungen einer multidisziplinären Expertengruppe. *Swiss Medical Forum* 2008; 8: 544–49.
- Agaimy A, et al.: Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 113–120.
- Benjamin RS, et al.: We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1760–64.
- Goerres GW, Stupp R, Barghouth G et al.: The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumors: long-term outcome of treatment with imatinib mesylate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 153–62.
- Prior JO, Montemurro M, Orcuro M-V et al.: Early Prediction of Response to Sunitinib After Imatinib Failure by 18F-Fluoro-

- deoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor. *J Clin Oncol* 2009; 27: 439–45.
- Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70–83.
- Joensuu H: Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39: 1411–19.
- DeMatteo RP, et al.: Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): ASCO Annual Meeting (Chicago) 2007; Abstract #10079.
- DeMatteo RP, et al.: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51–8.
- Blanke CD, 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: 620–25.
- Blanke CD, 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: 626–32.
- Van Glabbeke MM, et al.: Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analysis based on 1640 patients (pts). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: 10004.
- Verweij J, et al.: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004; 364: 1127–34.
- Patel SR, Zalberg JR: Optimizing the dose of imatinib for treatment of gastrointestinal stromal tumors: Lessons from the phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2008; 44: 501–09.
- Demetri GD, et al.: Correlation of imatinib plasma levels with clinical benefit in patients (pts) with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST). ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2008; Abstract No 3.
- Demetri GD, et al.: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–38.
- George S: Continuous daily dosing (CDD) of sunitinib (SU) in pts with advanced GIST: Updated efficacy, safety, PK and pharmacodynamic analysis. *JCO* 2008; 26: abstr 10554.
- Morgan JA, et al.: Sunitinib (SU) in a worldwide treatment-use trial of patients with GIST: Safety and efficacy. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2008; (Abstract No 31).
- Demetri GD, et al.: Novel statistical analysis of long-term survival to account for crossover in a phase III trial of sunitinib (SU) vs. placebo (PL) in advanced GIST after imatinib (IM) failure. ASCO Meeting Abstracts 2008; 26: 10524.
- Prenen H, et al.: Cellular uptake of the tyrosine kinase inhibitors imatinib and AMN107 in gastrointestinal stromal tumor cell lines. *Pharmacology* 2006; 77: 11–16.
- Dileo P, Bauer S, et al.: Results with AMN107, a novel kinase inhibitor, in gastrointestinal stromal tumor (GIST): Preclinical rationale and early results in a patient (Pt) with imatinib (IM)-resistant GIST (ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2006; abstract #53). In Edition.
- Blay JY, et al.: A phase I study of nilotinib alone and in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST): Study update. ASCO Meeting Abstracts 2008; 26: 10553.
- Montemurro M, Schoffski P, Reichardt P et al.: Nilotinib in advanced GIST: A retrospective analysis of nilotinib in compassionate use. ASCO Meeting Abstracts 2008; 26: 10523.
- Wiebe L, et al.: Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *JCO (Meeting Abstracts)* 2008; 26: 10502.
- Montemurro M, Schuette J, et al.: Sorafenib salvage therapy in pretreated metastatic GIST – first experience. Gemeinsamer Jahreskongress 2009 der DGHO, ÖGHG, SGMO, SGH 2008.
- Poveda A: Phase I-II trial of imatinib (IM) and low-dose doxorubicin (DX) in patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST), refractory to high-dose IM: A GEIS Study. *JCO* 2008; 26: abstr 10520.
- Dumez H: A phase I-II study of everolimus (RAD 001) in combination with imatinib in patients (pts) with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *JCO* 2008; 26: abstr 10519.
- Wagner AJ, et al.: Inhibition of heat shock protein 90 (Hsp90) with the novel agent IPI-504 in metastatic GIST following failure of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) or other sarcomas: Clinical results from phase I trial. ASCO Meeting Abstracts 2008; 26: 10503.