

Iwona Ługowska^{1,2}, Anna Dawidowska¹, Anna Klimczak¹, Piotr Rutkowski¹

¹Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

Skuteczność regorafenibu w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) — opis przypadku

Efficacy of regorafenib in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) — case report

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Ługowska I, Dawidowska A, Klimczak A, Rutkowski P. Efficacy of regorafenib in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) — case report. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 177–180. DOI: 10.5603/OCP.2017.0022.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Iwona Ługowska
 Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich
 Kości i Czerniaków
 Oddział Badań Wczesnych Faz
 ul. K.W. Roentgena 5, 02–789 Warszawa
 Tel.: 22 546 33 81; faks: +22 546 33 79
 e-mail: iwonalugowska@coi.pl

STRESZCZENIE

Leczenie systemowe chorych na nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego opiera się na zastosowaniu leków ukierunkowanych molekularnie, takich jak imatynib, sunitynib, sorafenib czy regorafenib. Jedną z ważniejszych opcji leczenia chorych jest także udział w badaniach klinicznych.

Praca przedstawia 62-letnią chorą na GIST żołądka. W 2008 roku po gastrektomii została zakwalifikowana do leczenia w badaniu klinicznym EORTC 62024. Losowo przydzielono chorą do ramienia obserwacyjnego, ale ze względu na nieoperacyjny nawrót choroby w 2009 roku rozpoczęto leczenie imatynibem, kontynuowane do 2014 roku. Z uwagi na progresję choroby początkowo podwojono dawkę imatynibu, a następnie zastosowano sunitynib. Tolerancja leczenia imatynibem była zadowalająca, ze względu na powikłania po sunitynibie w stopniu CTC3 konieczna była modyfikacja dawkowania. W 2015 roku z powodu dalszej progresji chorą zakwalifikowano do leczenia sorafenibem, które po 12 miesiącach zakończono. Z uwagi na brak dostępnych badań klinicznych oraz dobry stan ogólny chorej ponownie powrócono do leczenia imatynibem, uzupełnionym o chemioterapię wg programu dokсорubicyna z dakarbazyną (odpowiedź na leczenie trwała 4 miesiące). Z względu na dalszą progresję choroby zdecydowano o zastosowaniu regorafenibu. Po pierwszym kursie regorafenibu odnotowano zdecydowaną poprawę stanu ogólnego chorej przy dobrej tolerancji leczenia. Głównymi powikłaniami były zespół ręka–stopa i biegunki (w stopniu CTC2). W czasie leczenia regorafenibem uzyskano częściową odpowiedź, przy zadowalającej tolerancji. W przypadku dalszej progresji pacjentka zostanie zakwalifikowana do leczenia w badaniu klinicznym. Zastosowanie regorafenibu u chorych na GIST w stadium rozsiewu po progresji przy wcześniejszym leczeniu imatynibem, sunitynibem i sorafenibem może się wiązać z odpowiedzią kliniczną i radiologiczną.

Słowa kluczowe: GIST, regorafenib, rozsiew, postępowanie

ABSTRACT

The systemic treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) is based on targeted therapies such as imatinib, sunitinib, sorafenib, or regorafenib. One of the most important treatment options is the recruitment of patients into clinical trials, especially in the late stage of the disease.

Herein we present a case of a 62-year-old woman with metastatic GIST. In 2008, after a gastrectomy, she was recruited to the EORTC 62024 clinical trial. She was randomly assigned to the observational arm of the study. In 2009 due to non-resectable recurrence of the disease, imatinib therapy was started, and continued until 2014. Then, due to another progression of the disease, the dose of imatinib was doubled and finally replaced by sunitinib. The tolerance of imatinib was satisfactory whereas the sunitinib therapy required dose modification due to a grade CTC3 toxicity. In 2015, due to a further progression, she received sorafenib for 12 months, and subsequently re-treatment with imatinib combined with chemotherapy based on the doxorubicin and dacarbazine schedule

(the response to therapy lasted four months). Considering the patient's good performance status, regardless of the fifth line of treatment, she was started on regorafenib. After the first course, the patient reported a definite improvement of the general condition and good tolerance to the therapy. The main complications were hand-foot syndrome and diarrhoea (grade CTC2). On regorafenib treatment, the patient achieved a partial response. In case of further progression the patient will be offered participation in a clinical trial.

In GIST patients, regorafenib monotherapy after previous progression on imatinib, sunitinib, and sorafenib is an effective and well-tolerated treatment leading to clinical and radiological response.

Key words: GIST, regorafenib, metastatic, management

Copyright © 2017 Via Medica
ISSN 2450-1646

Wstęp

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek „rozrusznikowych” Cajala, odpowiedzialnych za ruchy perystaltyczne jelit [1, 2]. Nadekspresja błonowego receptora kinazy tyrozynowej (KIT) jest możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi (CD117) w preparatach histopatologicznych guza, stanowiąc najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej [3]. Badania molekularne wykonywane u chorych na GIST wykazują obecność mutacji w genach *KIT* i *PDGFRA*, kodujących receptory błonowe o aktywności kinazy tyrozynowej [4, 5]. Większość mutacji *KIT* występuje w eksonie 11. (ok. 70%), rzadziej w eksonie 9. (6–8%). Mutacje mogą też występować w eksonach 13. i 17. tego genu. W większości GIST, w których nie stwierdza się mutacji *KIT*, występują mutacje w genie *PDGFRA*. Mutacje te występują w dwóch eksonach *PDGFRA* (głównie w 18. i — rzadziej — w 11.). Mutacje *KIT* i *PDGFRA* mają charakter wykluczający się, tzn. nie występują w obu genach jednocześnie [6–8]. Klinicznie GIST może być małym guzkiem, rozpoznany przypadkowo w czasie badań endoskopowych (wtedy przebieg jest stosunkowo łagodny) bądź też nowotworem o znacznych wymiarach lub z przerzutami, głównie w jamie brzusznej [9]. Podstawową metodą leczenia pierwotnych GIST jest leczenie operacyjne. Zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w grupie wysokiego ryzyka jest możliwe dzięki adiuwantowemu leczeniu drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej — imatynibem. Leczenie adiuwantowe powinno być prowadzone przez 3 lata od daty radykalnego zabiegu operacyjnego. W przypadku nieoperacyjnego nawrotu lub rozszewu choroby podstawą terapii jest również leczenie imatynibem w pierwszej linii, w kolejnych zaś stosuje się sunitynib, regorafenib lub sorafenib [10]. Rekomenduje się, aby leczenie chorych na GIST było prowadzone w ośrodkach referencyjnych, zwłaszcza w zakresie diagnostyki (w tym molekularnej) oraz planowania leczenia.

Opis przypadku

Opis przypadku dotyczy 62-letniej chorej na GIST żołądka, który w 2008 roku został usunięty radykalnie

podczas częściowej gastrektomii; nie stwierdzono wówczas mutacji w genach *KIT* i *PDGFRA*. Ze względu na obecność czynników wysokiego ryzyka nawrotu [11] chorobę pacjentkę zakwalifikowano do udziału w badaniu klinicznym EORTC 62024 *Imatinib Mesylate or Observation Only in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Localized Gastrointestinal Stromal Tumor*. Została ona przydzielona losowo do ramienia obserwacyjnego. W 2009 roku doszło do nieoperacyjnego nawrotu choroby pod postacią przerzutów do wątroby i przestrzeni zwnętrzostrzewnowej, niekwalifikującego się do leczenia operacyjnego. Prospektywne badania kliniczne z zastosowaniem imatynibu u chorych na GIST w stadium nieoperacyjnym lub z przerzutami wykazały, że całkowita odpowiedź (CR, *complete response*) występuje ok. 5–7% chorych, najczęściej uzyskiwaną odpowiedzią jest remisja częściowa (PR, *partial response*), która dotyczy 40% chorych, natomiast stabilizacja choroby (SD, *stable disease*) ma miejsce w około 36% przypadków [12, 13]. Ponadto w czasie leczenia imatynibem zwiększa się możliwość zastosowania radykalnego leczenia operacyjnego po uzyskaniu operacyjności zmian resztkowych [14, 15]. Dlatego też u chorej rozpoczęto leczenie systemowe imatynibem w dawce standardowej, tj. 400 mg na dobę, co umożliwiło uzyskanie częściowej remisji z następującą długotrwałą stabilizacją choroby przy bardzo dobrej tolerancji leczenia. Z uwagi na istotne zmniejszenie się zmian nowotworowych chorej zaproponowano wykonanie zabiegu pankreatoduodenektomii. Pacjentka nie wyraziła jednak zgody na leczenie operacyjne — w związku z tym kontynuowano leczenie imatynibem w dawce należącej do wystąpienia kolejnej progresji choroby, co miało miejsce w 2014 roku. Szacuje się, że w ciągu 2–3 lat leczenia imatynibem progresja choroby występuje u około 40–50% chorych [16, 17]. W takiej sytuacji klinicznej, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) oraz wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*), wskazana jest kontynuacja leczenia z zastosowaniem zwiększonej dawki imatynibu do 800 mg/dobę [18, 19]. Po zastosowaniu podwójnej dawki imatynibu u chorej uzyskano 3-miesięczną odpowiedź, jednak ze względu na dalszą progresję choroby pacjentka otrzymała sunitynib. W 2014 roku, podobnie jak obecnie, jedynym zarejestrowanym lekiem w II linii leczenia chorych na GIST, u których wystąpiła oporność na

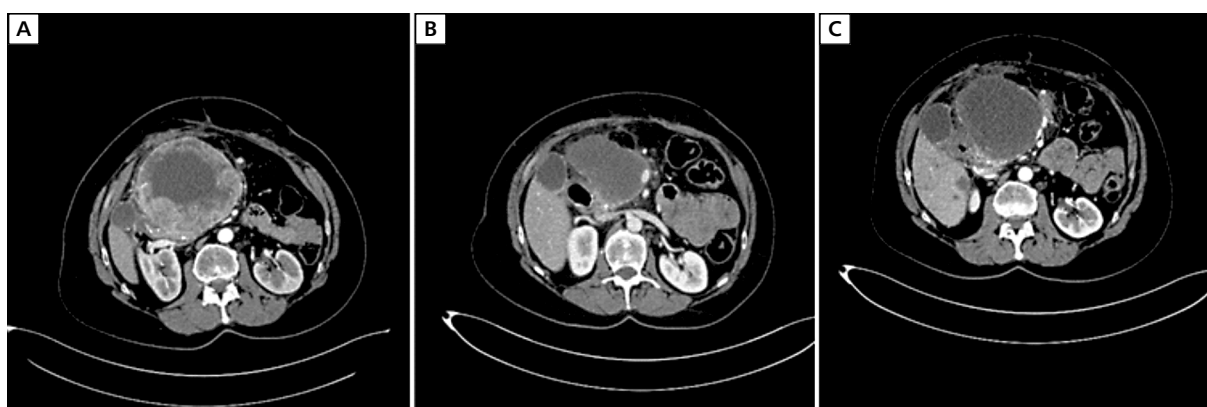
imatynib lub był on nietolerowany (sporadycznie), jest tyrozynowy inhibitor wielokinazowy — jabłczan sunitynibu. Punktem uchwytu dla sunitynibu są między innymi receptory dla kinazy tyrozynowej (KIT), płytko-pochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptors*), naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, *vascular-endothelial growth factor receptor*) i genu *fms*-podobnej kinazy tyrozynowej 3 (FLT3, *fms-like tyrosine kinase 3*). Dane literaturowe wskazują, że mediana czasu do progresji u chorych na GIST leczonych sunitynibem wynosi 6–8 miesięcy [20, 21]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego leczenie sunitynibem należy rozpoczynać od dawki 50 mg na dobę wg następującego schematu: 4 tygodnie leczenia, a następnie 2 tygodnie przerwy. Tolerancja leczenia sunitynibem jest zwykle gorsza w porównaniu z tolerancją leczenia imatynibem, stąd u chorej okresowo występowały objawy toksyczności w stopniach 2. i 3. według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), takie jak: nadciśnienie tętnicze, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, biegunki czy niedoczynność tarczycy wymagająca modyfikacji dawkowania leku. Ostatecznie dawkę sunitynibu zredukowano z 50 do 25 mg na dobę. W przebiegu leczenia sunitynibem można również obserwować zmęczenie, neutropenię, trombocytopenię, nudności, zapalenie błon śluzowych i inne rzadziej występujące objawy niepożądane. Jak się okazało w badaniu retrospektywnym, wystąpienia nadciśnienia tętniczego jest czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie [22]. Obecnie coraz powszechniej akceptuje się alternatywny schemat dawkowania ciągłego, tj.: 37,5 mg codziennie, bez przerw, i wydaje się on bardziej uzasadniony ze względu na lepszą tolerancję leczenia [23].

W lipcu 2015 roku z powodu dalszej progresji choroby chorą zakwalifikowano do leczenia sorafenibem. W badaniach z udziałem małych grup chorych, u których obserwowano oporność na imatynib i sunitynib lub nietolerancję tych leków, zastosowanie sorafenibu wiązało się z uzyskaniem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*)

6,4 miesiąca [95% CI (*confidence interval*): 4,6–8,0] i mediany przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) 13,5 miesiąca (95% CI: 10,0–21,0) [24, 25]. Leczenie sorafenibem było dobrze tolerowane przez pacjentkę, nie było konieczności zmiany dawkowania leku, który chora przyjmowała w pełnej dawce 800 mg na dobę do czasu progresji choroby w czerwcu 2016 roku.

Ze względu na brak dostępnych badań klinicznych oraz nadal dobry stan ogólny chorej powrócono do leczenia imatynibem uzupełnionym o chemioterapię wg programu ADIC (doksorubicyna z dakarbazyną). Stabilizacja choroby trwała 4 miesiące.

Dalsza progresja choroby, która miała miejsce we wrześniu 2016 roku, skutkowałą zastosowaniem regorafenibu — najnowszego doustnego leku zarejestrowanego do leczenia chorych na GIST po niepowodzeniu po leczeniu imatynibem lub sunitynibem. Regorafenib jest inhibitorem wielokinazowym hamującym aktywność między innymi KIT, RET, RAF1, BRAF, TIE2, receptorów odpowiadających za regulację angiogenezy nowotworowej (VEGFR1–3, TEK) czy podścieliska nowotworu [PDGFR i receptorów czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR, *fibroblast growth factor receptors*)]. W badaniu klinicznym GRID zastosowanie regorafenibu po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem wiązało się z występowaniem częściowych odpowiedzi oraz wysokim prawdopodobieństwem uzyskania trwałej stabilizacji choroby. Działania niepożądane w 3./4. stopniu toksyczności obejmowały: nadciśnienie tętnicze, biegunki i erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową, impotencję, zmianę barwy głosu/chrypkę i zmęczenie [26]. Opisywana pacjentka wyraziła zgodę na proponowane leczenie, które w warunkach polskich było prowadzone z własnych środków finansowych chorej. Już po pierwszym kursie leczenia stan chorej uległ znaczącej poprawie klinicznej. Głównymi obserwowanymi powikłaniami terapii były erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa oraz biegunki o maksymalnym stopniu nasilenia 2. według CTCAE. Objawy niepożądane występowały głównie w trzecim tygodniu leczenia. Radiologiczną ocenę odpowiedzi przedstawia rycina 1.



Rycina 1. Ocena radiologiczna: A. badanie wyjściowe; B. po 6 miesiącach leczenia; C. po 9 miesiącach leczenia

Łącznie chora leczenie przyjmowała regorafenib przez 10 miesięcy — początkowo uzyskując odpowiedź częściową, a następnie stabilizację.

Do kolejnej progresji choroby doszło w maju 2017 roku, ale z uwagi na dane kliniczne pochodzące z badania GRID [27, 28], które wskazywały na zasadność kontynuacji leczenia w przypadku radiologicznej progresji choroby, gdy obserwuje się korzyść kliniczną, zdecydowano kontynuować terapię przez 3 kolejne miesiące. W lipcu br. zakończono leczenie regorafenibem ze względu na potwierdzenie dalszej znaczącej klinicznie progresji choroby w kontrolnej tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy. Planowana jest kwalifikacja chorej do badania klinicznego. Na podstawie świeżo pobranego materiału biopsyjnego powtórzono również analizę mutacji stwierdzającą mutację w eksonie 11 *KIT*.

Podsumowanie

W przedstawionym przypadku wykazano skuteczność stosowanych kolejno inhibitorów kinaz z uwzględnieniem tolerancji leczenia. Wyniki leczenia uzyskane w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich Kości i Czerniaków Centrum Onkologii — Instytutu są zbliżone do wcześniej cytowanych prac. Przedmiotem dalszych badań pozostaje ustalenie optymalnej sekwencji stosowania poszczególnych leków, jak również ich połączeń w kolejnych liniach leczenia. W większości przypadków nawet w przypadku progresji w czasie leczenia jednym z inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) komórki GIST zachowują częściową wrażliwość na inny z TKI.

Co najistotniejsze, w przypadku dalszej progresji choroby pacjenci pozostający w dobrym stanie ogólnym powinni być kwalifikowani do udziału w badaniach klinicznych nad nowymi cząsteczkami ukierunkowanymi molekularnie stosowanymi jako monoterapia lub w skojarzeniu z immunoterapią. Na podstawie danych z clinicaltrials.gov prowadzone są badania z zastosowaniem m.in. ponatynibu czy DCC-2618, a w przypadku obecności mutacji V842V genu *PDGFRA* badana jest skuteczność krenolanibu lub Blu285. Trwają również badania nad skutecznością immunoterapii — oceniane są dostępne przeciwciała PD-1/PD-L1 (*programmed death receptor type 1/programmed death ligand-1*), takie jak niwolumab czy pembrolizumab, oraz anty CTLA4 (*cytotoxic T cell antigen 4*) — ipilimumab — stosowane zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu [29].

Obecnie chorej zaproponowano udział w badaniu klinicznym II fazy *Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK1/2/3 (TrkA/B/C), ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions)*. W badaniu tym oceniany jest profil mutacji, przy którego obecności skuteczność entrektynibu wynosi około 80% odpowiedzi. Powyższe

dane pochodzą z badania klinicznego I fazy, w którym uczestniczyło 119 pacjentów, spośród których u 25 odnotowano pozytywny wynik w kierunku obecności mutacji TRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1 lub ALK. Ważnym elementem terapii był bardzo dobry profil tolerancji entrektynibu.

Podziękowania

Autorzy dziękują pacjentce za wyrażenie zgody na przedstawienie opisu jej choroby w formie publikacji w piśmie „Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja”.

Piśmiennictwo

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors — definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Archiv*. 2001; 438(1): 1–12. doi: [10.1007/s004280000338](https://doi.org/10.1007/s004280000338).
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kinblom M. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristic of the interstitial cell of Cajal. *Am J Pathol*. 1998; 152: 1259–1269.
- Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002; 33(5): 459–465. doi: [10.1053/hupa.2002.123545](https://doi.org/10.1053/hupa.2002.123545), indexed in Pubmed: [12094370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12094370/).
- Huss S, Pasternack H, Ihle MA, et al. Clinicopathological and molecular features of a large cohort of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and review of the literature: BRAF mutations in KIT/PDGFRα wild-type GISTs are rare events. *Hum Pathol*. 2017; 62: 206–214. doi: [10.1016/j.humpath.2017.01.005](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.01.005), indexed in Pubmed: [28159677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28159677/).
- Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Use of c-KIT/PDGFRα mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2004; 40(5): 689–695. doi: [10.1016/j.ejca.2003.11.025](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.11.025), indexed in Pubmed: [15010069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15010069/).
- Szucs Z, Thway K, Fisher C, et al. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumors and their prognostic and therapeutic implications. *Future Oncol*. 2017; 13(1): 93–107. doi: [10.2217/fo-2016-0192](https://doi.org/10.2217/fo-2016-0192), indexed in Pubmed: [27600498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27600498/).
- Wozniak A, Floris G, Debiec-Rychter M, et al. Implications of mutational analysis for the management of patients with gastrointestinal stromal tumors and the application of targeted therapies. *Cancer Invest*. 2010; 28(8): 839–848. doi: [10.3109/07357907.2010.494322](https://doi.org/10.3109/07357907.2010.494322), indexed in Pubmed: [20690803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20690803/).
- Trent JC, Benjamin RS. New developments in gastrointestinal stromal tumor. *Curr Opin Oncol*. 2006; 18(4): 386–395. doi: [10.1097/O1.cco.0000228747.02660.e2](https://doi.org/10.1097/O1.cco.0000228747.02660.e2), indexed in Pubmed: [16721136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16721136/).
- <http://www.esmo.org/Guidelines/Sarcoma-and-GIST/Gastrointestinal-Stromal-Tumours>.
- 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(4): 626–632. doi: [10.1200/JCO.2007.13.4452](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.4452), indexed in Pubmed: [18235122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18235122/).
- Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(7): 2018–2027. doi: [10.1245/s10434-007-9377-9](https://doi.org/10.1245/s10434-007-9377-9), indexed in Pubmed: [17473953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17473953/).
- Demetri G, Mehren Mv, Blanke C, et al. Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347(7): 472–480. doi: [10.1056/nejmoa020461](https://doi.org/10.1056/nejmoa020461), indexed in Pubmed: [12181401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12181401/).
- Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2003; 21(23): 4342–4349. doi: [10.1200/JCO.2003.04.190](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.190), indexed in Pubmed: [14645423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14645423/).

14. Rubió-Casadevall J, Martínez-Trufero J, García-Albeniz X, et al. Role of Surgery in Patients with Recurrent, Metastatic, or Unresectable Locally Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Sensitive to Imatinib: A Retrospective Analysis of the Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS). *Annals of Surgical Oncology*. 2015; 22(9): 2948–2957, doi: [10.1245/s10434-014-4360-8](https://doi.org/10.1245/s10434-014-4360-8), indexed in Pubmed: [25608769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25608769/).
15. Blanke C, Demetri G, Mehren Mv, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(4): 620–625, doi: [10.1200/jco.2007.13.4403](https://doi.org/10.1200/jco.2007.13.4403), indexed in Pubmed: [18235121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18235121/).
16. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004; 364(9440): 1127–1134, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)17098-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17098-0), indexed in Pubmed: [15451219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15451219/).
17. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2006; 24(29): 4764–4774, doi: [10.1200/JCO.2006.06.2265](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.2265), indexed in Pubmed: [16954519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16954519/).
18. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, Australasian Gastrointestinal Trials Group. 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, doi: [10.1016/j.ejca.2005.04.034](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.04.034), indexed in Pubmed: [16098458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16098458/).
19. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study. *J Clin Oncol*. 2005; 23(24): 5795–5804, doi: [10.1200/JCO.2005.11.601](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.11.601), indexed in Pubmed: [16110036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16110036/).
20. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, 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(9544): 1329–1338, doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)69446-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69446-4), indexed in Pubmed: [17046465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17046465/).
21. Reichardt P, Kang YK, Rutkowski P, et al. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer*. 2015; 121(9): 1405–1413, doi: [10.1002/cncr.29220](https://doi.org/10.1002/cncr.29220), indexed in Pubmed: [25641662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641662/).
22. Rutkowski P, Bylina E, Klimczak A, et al. The outcome and predictive factors of sunitinib therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after imatinib failure - one institution study. *BMC Cancer*. 2012; 12: 107, doi: [10.1186/1471-2407-12-107](https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-107), indexed in Pubmed: [22439647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22439647/).
23. Reichardt P, Kang YK, Rutkowski P, et al. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer*. 2015; 121(9): 1405–1413, doi: [10.1002/cncr.29220](https://doi.org/10.1002/cncr.29220), indexed in Pubmed: [25641662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641662/).
24. Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, et al. Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis. *Eur J Cancer*. 2013; 49(5): 1027–1031, doi: [10.1016/j.ejca.2012.10.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.009), indexed in Pubmed: [23140824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23140824/).
25. Park SH, Ryu MH, Ryoo BY, et al. Sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors who failed two or more prior tyrosine kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group. *Invest New Drugs*. 2012; 30(6): 2377–2383, doi: [10.1007/s10637-012-9795-9](https://doi.org/10.1007/s10637-012-9795-9), indexed in Pubmed: [22270258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22270258/).
26. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. 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(9863): 295–302, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61857-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61857-1), indexed in Pubmed: [23177515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23177515/).
27. Chan SL, Ma BB. An update on the safety and efficacy of regorafenib in the treatment of solid cancers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014; 10(11): 1607–1614, doi: [10.1517/17425255.2014.970169](https://doi.org/10.1517/17425255.2014.970169), indexed in Pubmed: [25316322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25316322/).
28. Overton LC, Heinrich MC. Regorafenib for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15(4): 549–558, doi: [10.1517/14656566.2014.877888](https://doi.org/10.1517/14656566.2014.877888), indexed in Pubmed: [24405315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24405315/).
29. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Gastrointestinal+Stromal+Tumors&term=&cntry1=&state1=&recrs=a>.