

Gastrointestinale Stromatumore - GIST

Medizinische Leitlinie

Tumorzentrum Oberösterreich

Leitlinie erstellt von:	OA Dr. Ulrich Popper (OKL), OA Dr. Uwe Fröschl (OKL), OA Dr. Christian Pauzenberger (PEK), Dr. Gerald Webersinke (OKL), OÄ Dr. Alexandra Bergmayr (OKL), OA Dr. Vedat Alibegovic (OKL)
Leitlinie geprüft von:	Prim. Univ. Prof. Dr. Matthias Biebl (OKL), OA Dr. Georg Schreil (PEK), Prim. Dr. Peter Panholzer (SK), Prim. Doz. Dr. Claus Kölblinger (RI), PD Dr. Holger Rumpold (OKL), OÄ Dr. Sonja Hasenschwandtner (OKL), Dr. Lukas Kutics (KWG)
Fachliche Freigabe:	OA Dr. Ulrich Popper Revision v. 13.02.2023

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend enzu beziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines.....	3
1.1	„GIST auf einer Seite“	3
1.2	Allgemeines	3
1.3	Genetik und molekulare Pathologie.....	4
2	Diagnostik und Scoring.....	6
2.1	Diagnose	6
2.2	Staging.....	7
2.3	Risiko	8
3	Behandlungsplan.....	11
3.1	Nicht metastasiert, primär operabel.....	13
3.2	Nicht metastasiert, inoperabel oder nur mit hohem Risiko operabel	14
3.3	Metastasiert	15
3.4.	Rezidiv nach adjuvanter Therapie	15
3.7	Progress unter Imatinib.....	15
3.7.1	Insuffiziente Plasmaspiegel	16
3.7.2	Sekundäre Resistenzen	16
3.8	Ansprechen	19
4	Besondere klinische Situationen	20
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	20
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	20
	Literatur/Quellenangaben.....	21
	Anhang: Rezidivrisiko abhängig von KIT und oder PDGFRA Mutationen.....	25
	Anhang: Studienmedikation.....	27
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional).....	27

1 Allgemeines**1.1 „GIST auf einer Seite“**

1. Bis zu 85 % aller Fälle beruhen auf somatischen (gain-of-function) Mutationen der Gene KIT oder PDGFRA und der typische Patient ist älter als 50 Jahre.
2. Bei deutlich jüngeren Patienten muß an andere genetische Formen gedacht werden: familiäre Formen, Syndrome, andere Mutationen außer KIT und PDFRA, „Wildtyp GISTe“
3. Primäre Therapie = OP
4. Bei Hochrisiko Patienten Imatinib (Glivec®) adjuvant 400 mg/d für 3 Jahre
Ausnahmen:
 - a) KIT Exon 9 Mutation: Imatinib 800 mg/d 3 Jahre
 - b) KIT Exon 17 D820Y Mutation (Imatinib resistent)
 - c) PDGFRA Exon 18 D842V Mutation (Imatinib resistent)
 - d) Wildtyp GIST muß im Einzelfall entschieden werden
5. Bis zu 80 % aller Patienten entwickeln unter Therapie mit Imatinib sekundäre Resistenzen
 - 2nd line: Sunitinib (Sutent®) 50 mg/d
 - 3rd line: Regorafenib (Stivarga®) 160 mg/d
 - 4th line: Imatinib re-challenge oder anderes

1.2 Allgemeines

GISTe sind aufgrund ihrer klinischen, genetischen und molekularbiologischen Eigenschaften eine heterogene Gruppe von Tumoren, die in ihrer Dignität von kleinen Läsionen mit benignen Verläufen bis hin zu aggressiven Sarkomen reichen. Sie sind die häufigsten mesenchymalen Tumore des Gastrointestinal (GI)-Traktes und machen ca. 1 % aller GI-Tumore aus. In Europa liegt die Inzidenz bei etwa 10 Fällen pro 1 Million.

Als Ursprungszellen der GISTe gelten die interstitiellen Zellen Cajal (ICC). Sie liegen im myoenterischen Plexus des GI-Traktes und fungieren als Schrittmacher der Peristaltik. In 95 % aller Fälle exprimieren GISTe an ihrer Zelloberfläche den Zytokinrezeptor c-kit (CD 117), welcher immunhistochemisch leicht nachweisbar ist. Die immunhistochemische c-kit Positivität läßt allerdings keine Rückschlüsse auf eine etwaig vorliegende Mutation des KIT oder eines anderen Gens zu.

GISTe können entlang des gesamtem GI-Traktes entstehen. Die typischen Prädilektionsstellen sind Magen (50-60 %) und Dünndarm (20-30 %). Seltener kommen sie im Kolon und Rektum (5 %), sowie im Ösophagus (1 %) vor. Noch seltener finden sie sich in anderen abdominellen oder retroperitonealen Strukturen, wie z.B. der Gallenblase.

Bis zu 40 % aller GISTe, die zum Zeitpunkt der Entdeckung noch lokalisiert sind, werden im Verlauf metastasieren und ca. bei 10-20 % aller Patienten liegt die Erkrankung bei Erstdiagnose bereits im metastasierten Stadium vor. Lokale Lymphknotenmetastasen und Metastasen außerhalb des Abdomens sind ungewöhnlich.

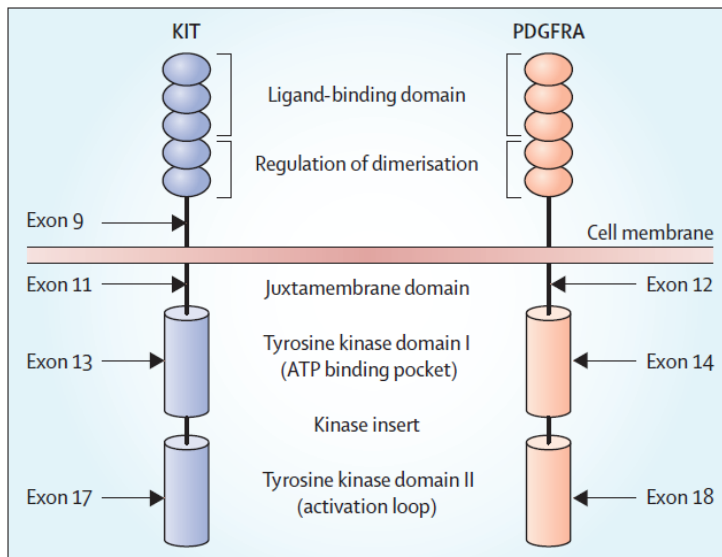
Tumore die kleiner als 1 cm sind werden als MikroGISTe bezeichnet. Sie entwickeln sich typischerweise im proximalen Magen, sowie im gastro-ösophagealen Übergang. Diese klinisch stummen Läsionen finden sich in bis zu 20 % von Magenpräparaten (OP oder post mortem).

GISTe können in jedem Alter entstehen aber ca. 80 % aller Patienten sind älter als 50 Jahre. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. GIST Fälle bei Patienten, die jünger als 30 Jahre sind, kommen selten (< 4 %) vor. Hierbei handelt es sich meist um Patienten mit einem genetischen Syndrom, z.B. Carney-Stratakis (s.u.). Nicht selten (bis zu knapp 20 %) sind GISTe mit anderen Tumorerkrankungen vergesellschaftet.

Die typischen Beschwerden von GIST Patienten sind Blutungen, Anämie und Schmerzen. Die Therapien der Wahl sind OP und Tyrosinkinasehemmer. Chemotherapie spielt bei GIST keine Rolle.

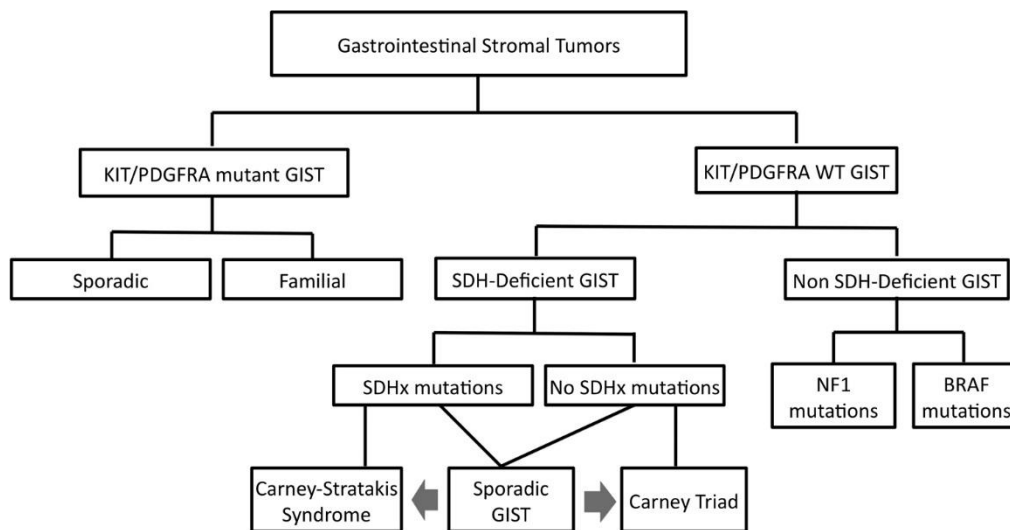
1.3 Genetik und molekulare Pathologie

GISTe können sporadisch oder familiär auftreten, auf einer somatischen oder Keimbahnmutation beruhen oder Teil eines genetischen Syndroms sein. Die am häufigsten somatisch mutierten Gene (gain-of-function) sind die beiden Transmembran Rezeptortyrosinkinasen c-kit und platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA), die zusammen bis zu 85 % aller Fälle ausmachen. Davon betreffen ca. 80 % das KIT und ca. 5-8 % das PDGFRA Gen. Eine Mutation in KIT schließt eine andere in PDGFRA aus und umgekehrt („mutually exclusive“). Beide Moleküle sind transmembrane Rezeptortyrosinkinasen, deren Gene am Chromosom 4 liegen. Obwohl das KIT Gen 21 Exons und das PDGFRA Gen 24 Exons hat, betreffen die Mutationen in der Regel nur 5 KIT (8, 9, 11, 13 und 17) und 3 PDGFRA Exons.



Die Abbildung 1 stellt die beiden Rezeptorproteine mit den relevanten Exons schematisch dar. Da nur 1 Fall für KIT Exon 8 Mutationen jemals beschrieben wurde, ist es nicht eingezeichnet (3).

Die verbleibenden 15 % werden oft als KIT/PDGFRA Wildtyp Fälle bezeichnet, bei denen andere Gene mutiert sein können. Dazu zählen BRAF, KRAS, NRAS und NF-1 (Neurofibromatose), sowie die Gene des mitochondrialen Enzyms Succinat Dehydrogenase (SDH), welches Teil des Zitronensäure Zyklus ist.



Genetische Varianten (Boikos SA et al.).

Innerhalb der Gruppe der KIT/PDGFRΑ Wildtyp GISTe wird zwischen Fällen mit normaler und mit defizienter SDH-Funktion unterschieden. Die SDH-defizienten Fälle beruhen entweder auf Mutationen eines der vier SDH Gene (A, B, C, D) oder aber auf einer SDH-Funktionslosigkeit unklarer Ursache, bei der die SDH nicht mutiert ist.

Die SDH-mutierten Fälle stellen das Carney-Stratakis Syndrom (CCS) dar und die nicht SDH-mutierten werden als Carney'sche Trias beschreiben.

Carney'sche Trias (CT): GIST + Paragangliome + pulmonale Chondrome
 Carney-Stratakis Syndrom (CSS): GIST + Paragangliome

Die Carney'sche Trias betrifft hauptsächlich junge Frauen. Sie entwickeln multilokuläre GISTe im Magen mit epitheloider Morphologie, die häufig Lymphknotenmetastasen setzen. Multilokuläre gastrale Tumore und Lymphknotenmetastasen kommen bei KIT/PDGFRΑ-mutierten Fällen nicht vor.

Das Carney-Stratakis Syndrom wird im Gegensatz zur Trias autosomal dominant vererbt und betrifft somit Frauen und Männer gleichsam. Die Klinik gleicht aber der Trias: multilokuläre GISTe des Magens mit epitheloider Morphologie und Lymphknotenmetastasen. Allerdings sind die Patienten mit CSS im Schnitt älter als jene der Trias. Ausführlichere Beschreibungen finden sich hier.

Und schließlich gibt es noch Fälle mit normaler SDH-Funktion und KIT/PDGFRΑ Wildtyp. Hierbei können die Gene von BRAF und NF-1 und in sehr seltenen Fällen auch jene von KRAS und NRAS mutiert sein. Erwähnenswert sind die Mutationen von Neurofibrin-1 (NF-1) bei der Neurofibromatose Typ 1 (von Recklinghausen), die bis zu 7 % aller Patienten entwickeln GISTe des Dünndarms.

Die folgende Tabelle fasst die Sachverhalte zusammen (Corless CL et al.):

Table 1 | Molecular classification of GISTs

Genetic type	Relative frequency	Anatomic distribution	Germline examples
<i>KIT mutation (relative frequency 75–80%)</i>			
Exon 8	Rare	Small bowel	One kindred
Exon 9 insertion AY502-503	10%	Small bowel and colon	None
Exon 11 (deletions, single nucleotide substitutions and insertions)	67%	All sites	Several kindreds
Exon 13 K642E	1%	All sites	Two kindreds
Exon 17 D820Y, N822K and Y823D	1%	All sites	Five kindreds
<i>PDGFRA mutation (relative frequency 5–8%)</i>			
Exon 12 (such as V561D)	1%	All sites	Two kindreds
Exon 14 N659K	<1%	Stomach	None
Exon 18 D842V	5%	Stomach, mesentery and omentum	None
Exon 18 (such as deletion of amino acids IMHD 842–846)	1%	All sites	One kindred
<i>KIT and PDGFRA wild-type (relative frequency 12–15%)</i>			
BRAF V600E	~7–15%		
SDHA, SDHB, SDHC and SDHD mutations	~2%	Stomach and small bowel	Carney–Stratakis
HRAS and NRAS mutation	<1%		
Sporadic paediatric GISTs	~1%	Stomach	Not heritable
GISTs as part of the Carney triad	~1%	Stomach	Not heritable
NF1-related	Rare	Small bowel	Numerous

GIST, gastrointestinal stromal tumour; NF1, neurofibromatosis type I; PDGFRA, platelet-derived growth factor receptor- α ; SDH, succinate dehydrogenase.

2 Diagnostik und Scoring

2.1 Diagnose

In den meisten Fällen entdecken endoskopische oder radiologische Verfahren einen suspekten Knoten, der biopsiert wird. Die Diagnose GIST kann in der Regel mittels Histologie, Immunhistologie und molekularer Pathologie gestellt werden.

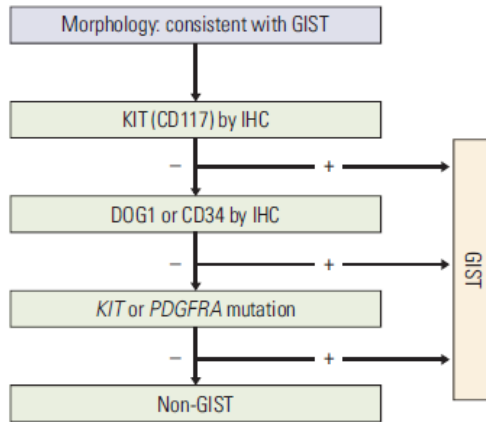
Prinzipiell gilt: Verdächtige Tumore sollten biopsiert und reseziert werden. Endoskopische Biopsien sind perkutanen wegen der Gefahr der Tumorzellverschleppung vorzuziehen.

Zwei Einschränkungen bestehen:

1. Tumore < 2 cm sollten nach Möglichkeit biopsiert werden. Es besteht aber keine dringliche Notwendigkeit sie zu resezieren. Sie können beobachtet werden (z.B. endosonographisch). (siehe Abschnitt 3.1)
2. Tumore, die primär inoperabel oder nur mit hohem Risiko operabel wären, sollten nach Möglichkeit biopsiert und anschließend neoadjuvant therapiert werden (s. Abschnitt 3.2).

95 % aller GISTe sind immunhistochemisch positiv für c-kit (CD117) und weisen entweder eine spindelige, epitheloide oder gemischte Morphologie auf. Somit ist die histologische Diagnose in den meisten Fällen

einfach zu stellen. Für die kleine Gruppe CD117 negativer Tumore können die Antikörper gegen die Antigene DOG-1 und CD34 Klärung bringen. DOG-1 (Discovered On GIST) oder synonym als auch Anoctamin-1 (ANO-1) bezeichnet ist zusammen mit CD117 der sensitivste Marker für GISTe.



CD117 bzw. c-kit Positivität sollte aber nicht mit Positivität für eine KIT Mutation verwechselt werden. CD117 positive Tumore können KIT Wildtyp sein und CD117 negative Tumore können eine KIT Mutation aufweisen. Und somit ist eine immunhistochemische Negativität für CD117 ist nicht gleichbedeutend mit Imatinib-Resistenz. Manche CD117 negative GISTe sprechen trotzdem auf Imatinib an.

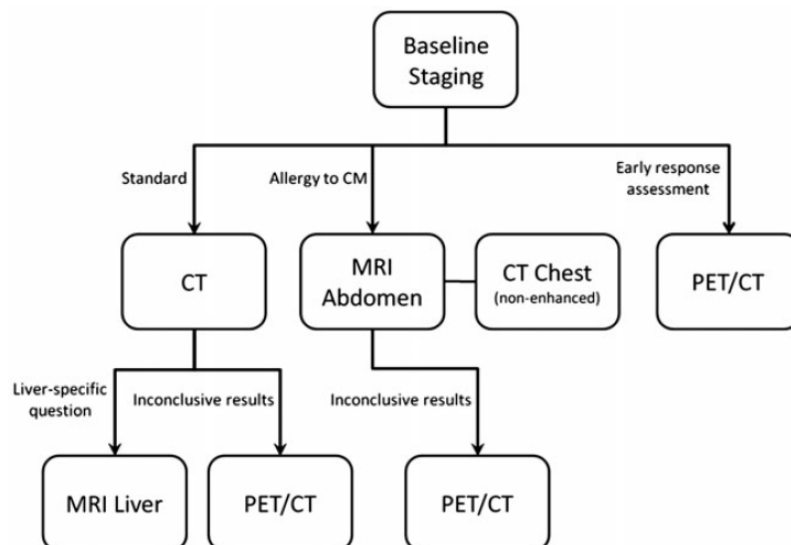
Algorithmus für die GIST Diagnose. ICH: Immunhistochemie.

Sollte der Tumor allerdings negativ für CD117, DOG-1 und CD34 sein und keine GIST-spezifischen Mutationen von KIT oder PDGFRA aufweisen, so handelt es sich um eine andere Entität.

2.2 Staging

Die große Gruppe der somatisch mutierten KIT/PDGFRα GISTe überschreiten so gut wie nie das Abdomen und setzen auch keine Lymphknotenmetastasen. Am häufigsten finden sich metastatische Absiedelungen in Leber, Omentum und Peritoneum. Sollte die Bildgebung Hinweise für pulmonale oder thorakale Raumforderungen oder Lymphknotenmetastasen ergeben, so liegt wahrscheinlich ein syndromer GIST (z.B. Carney-Stratakis Syndrom) oder aber eine andere Tumorentität vor.

Die Deutsche GIST Imaging Working Group empfiehlt folgenden Algorithmus zur optimalen Bildgebung (Kalkmann J et al.):



Das CT ist für die Bildgebung das Mittel der Wahl. Bei Leber-spezifischen Fragen wird das MRT empfohlen und bei insgesamt unklarer Situation empfiehlt sich das PET-CT. Auch um ein frühes Therapieansprechen

zu evaluieren ist das PET-CT optimal. [18F]FDG ist der Tracer der Wahl. In der Regel kann für das CT-Thorax auf das Kontrastmittel verzichtet werden. Die gleichen Methoden dienen auch der Verlaufsbeurteilung.

Für GISTe wurde eine eigene TNM Klassifikation entwickelt (Tabelle 2). Lymphknoten- oder Fernmetastasen gelten als Stadium IV (Agaimy A). In die Klassifikation fließt die klinische Erfahrung ein, dass gastrale GISTe eine bessere Prognose als nicht-gastrale haben und daraus ergeben sich unterschiedliche UICC Stadien.

TNM-Klassifikation für GIST

Tumor size (cm)	Mitoses/50HPFs	T-stage gastric	T-stage non-gastric	UICC gastric	UICC non-gastric
≤2 cm	≤ 5	T1	T1	IA	I
>2-5 cm	≤ 5	T2	T2	IA	I
>5-10 cm	≤ 5	T3	T3	IB	II
> 10 cm	≤ 5	T4	T4	II	IIIA
≤2 cm	> 5	T1	T1	II	IIIA
>2-5 cm	> 5	T2	T2	II	IIIB
>5-10 cm	> 5	T3	T3	IIIA	IIIB
> 10 cm	> 5	T4	T4	IIIB	IIIB

^a The above UICC stages are valid for NO MO tumors. All tumors with lymph node or other metastasis are considered UICC stage IV.

2.3 Risiko

Die Einschätzung des Rezidivrisikos nach Operation ist essential um zu entscheiden, welcher Patient von einer adjuvanten Therapie mit Imatinib profitiert und welcher nicht.

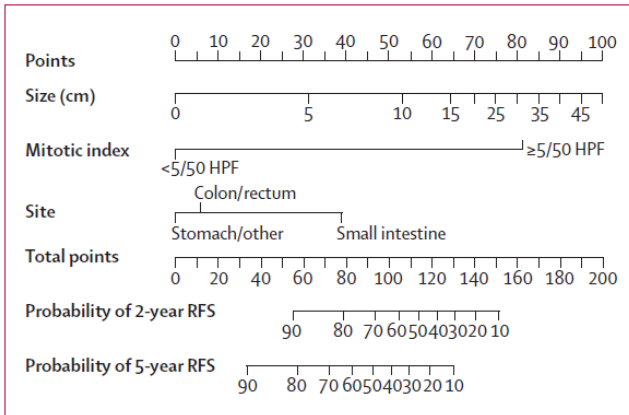
Zwei häufig verwendete Konsensus Kriterien sind jene des NIH (National Institutes of Health) und des AFIP (Armed Forces Institute of Pathology). Während die NIH Kriterien auf Tumorgröße und Mitoserate beruhen, inkludiert das AFIP Schema auch die anatomische Lokalisation. Eine Weiterentwicklung der NIH Kriterien, die modifizierten NIH Kriterien, inkludieren als vierten Risikofaktor auch die Tumorrupatur. Sie sind aus klinischer Sicht am praktikabelsten und erlauben eine akkurate Risikoabschätzung. Neben klinischen gibt es auch pathologische Risikotabellen. Mittels den modifizierten NIH Kriterien ergeben sich 4 Risikogruppen (Koo DH et al.):

sehr niedrig (very low) - niedrig (low) - intermediär (intermediate) - hoch (high)

Risk category	Tumor size (cm)	Mitotic index (/50 HPFs)	Primary tumor site
Very low risk	≤ 2.0	≤ 5	Any
Low risk	2.1-5.0	≤ 5	Any
Intermediate risk	≤ 5.0	6-10	Gastric
	5.1-10.0	≤ 5	Gastric
High risk	Any	Any	Tumor rupture
	> 10.0	Any	Any
	Any	> 10	Any
	> 5.0	> 5	Any
	≤ 5.0	> 5	Non-gastric
	5.1-10.0	≤ 5	Non-gastric

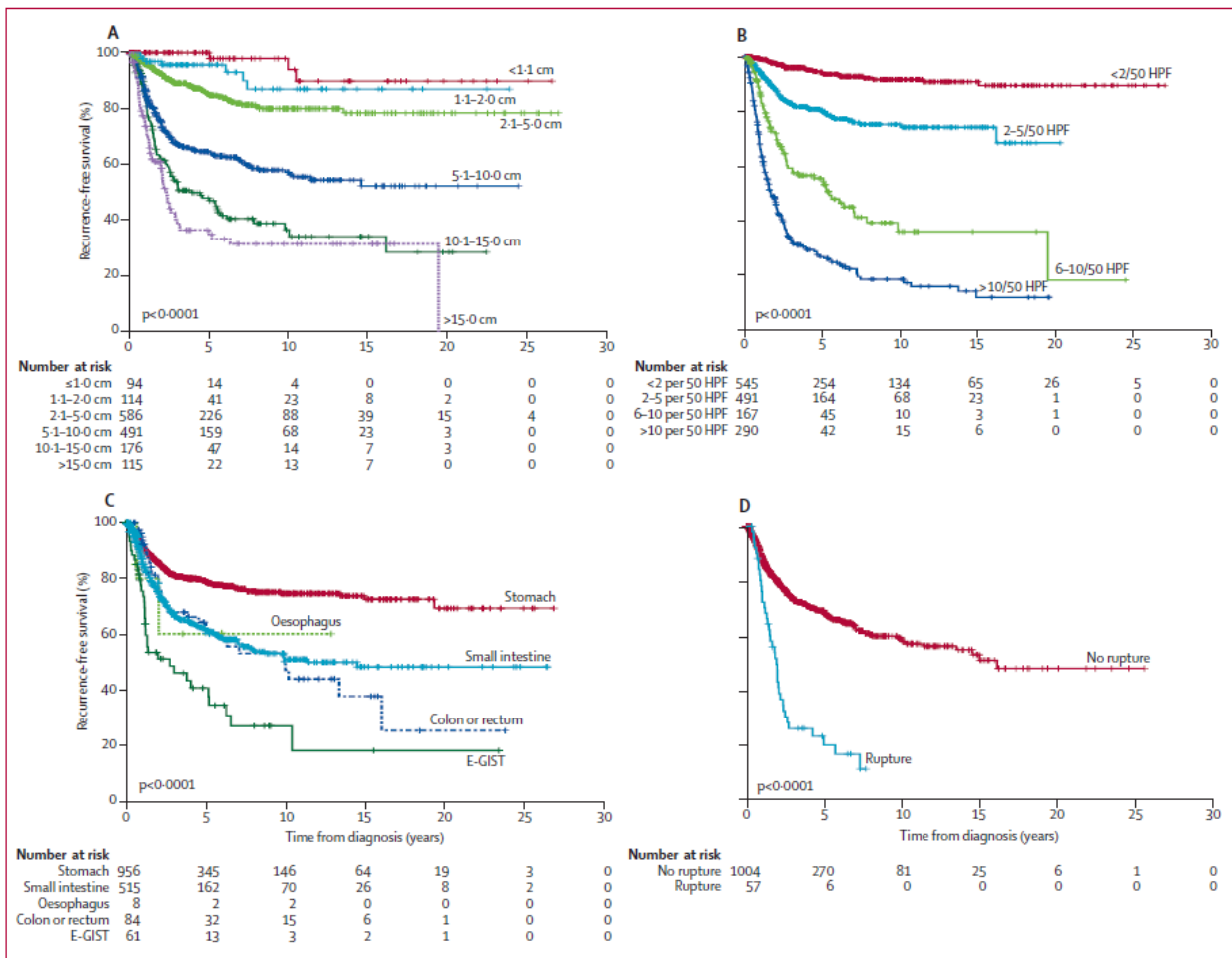
Ein Nomogramm kann zum Abschätzen des 2- und 5-Jahres rezidivfreien Überlebens verwendet werden (Gold JS et al.). Hierbei wird von den waagrechten Achsen „Size“, „Mitotic Index“ und „Site“ jeweils eine senkrechte Linien nach oben zur waagrechten „Points“ Achse gezogen. Die somit ermittelten Punkte

werden addiert und auf der waagrechten Achse „Total Points“ aufgetragen. Durch Ziehen einer senkrechten Linie nach unten können die Wahrscheinlichkeiten eines 2- bzw. 5-Jahres Rezidiv-freien Überlebens ermittelt werden.



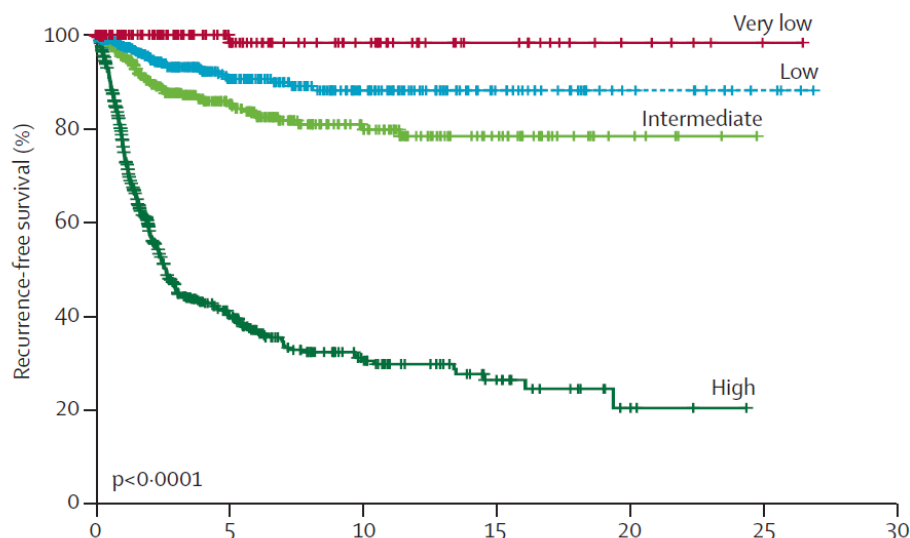
Nomogramm um das
2- und 5-Jahre rezidivfreie
Überleben abzuschätzen.

Die folgende Abbildung zeigt das rezidivfreie Überleben abhängig von Tumorgröße (A), Mitoserate (B), anatomischer Lokalisation (C) und Tumorruptur (D). Panel C zeigt u.a. auch, dass „extragastrointestinale“ GISTe die schlechteste Prognose haben (E-GIST). Die Daten entstammen gepoolten Analysen.



Die Einheiten der X-Achse sind Jahre, nach Joensuu H et al.

Die nächste Abbildung stellt das rezidivfreie Überleben für den gleichen Zeitraum nach Risikogruppen stratifiziert dar. Die Grafik zeigt sehr eindrücklich, warum die Leitlinienempfehlung für eine adjuvante Therapie nur die Hochrisikogruppe betrifft.



Die Einheit der x-Achse ist Jahre, nach Joensuu H et al..

Mittlerweile gibt es auch Daten, die das Rezidivrisiko abhängig von KIT oder PDGFRA Mutationen ermitteln können. Diese Daten gehen allerdings noch nicht in die allgemeinen Risikoprofile ein. Deshalb finden sich entsprechende Kaplan-Meier Kurven im Anhang. Sie sind nicht Grundlage einer Leitlinie zu betrachten (Abbildung A1 und A2).

Eine weitere häufig verwendete Abschätzung des Rezidivrisikos wurde von Miettinen und Lasota 2006 publiziert. Bei hohem Risiko soll, bei intermediärem Risiko kann bei sensitiver Mutation eine adjuvante Therapie angedacht werden.

Tumor Parameters		Risk of Progressive Disease* (%)			
Mitotic Index	Size	Gastric	Duodenum	Jejunum/Ileum	Rectum
≤ 5 per 50 hpf	≤ 2 cm	None (0%)	None (0%)	None (0%)	None (0%)
≤ 5 per 50 hpf	> 2 ≤ 5 cm	Very low (1.9%)	Low (4.3%)	Low (8.3%)	Low (8.5%)
≤ 5 per 50 hpf	> 5 ≤ 10 cm	Low (3.6%)	Moderate (24%)	(Insuff. data)	(Insuff. data)
≤ 5 per 50 hpf	> 10 cm	Moderate (10%)	High (52%)	High (34%)	High (57%)
> 5 per 50 hpf	≤ 2 cm	None†	High†	(Insuff. data)	High (54%)
> 5 per 50 hpf	> 2 ≤ 5 cm	Moderate (16%)	High (73%)	High (50%)	High (52%)
> 5 per 50 hpf	> 5 ≤ 10 cm	High (55%)	High (85%)	(Insuff. data)	(Insuff. data)
> 5 per 50 hpf	> 10 cm	High (86%)	High (90%)	High (86%)	High (71%)

Abbreviations: GIST, gastrointestinal stromal tumor; hpf, high power field; Insuff, insufficient.

Adapted from Miettinen and Lasota, 2006. Data are based on long-term follow-up of 1055 gastric, 629 small intestinal, 144 duodenal, and 111 rectal GISTs. (Miettinen et al. 2001, 2005, and 2006).

*Defined as metastasis or tumor-related death.

†Denotes small numbers of cases.

Risk Stratification of Primary GIST by Mitotic Index, Size, and Site*

Aktuell erfolgt die Angabe der Mitosezahl pro 5mm² Fläche statt pro 50 HPF, um Fehler durch uneinheitliche Gesichtsfeldgröße der Mikroskope zu vermeiden.

3 Behandlungsplan

Die Operation besitzt den größten Stellenwert in der GIST Behandlung. In einer gepoolten Analyse von 2459 Fällen, die nur mittels OP behandelt worden waren, war das rezidivfreie Überleben 70,5 % nach 5 und 59,9 % nach 15 Jahren. Nach 10 Jahren kam es nur noch zu wenigen Rezidiven, so dass die geschätzte Heilungsrate durch OP alleine bei 60 % liegt. Das chirurgische Ziel sollte eine R0 Resektion ohne Tumorruptur sein (siehe Risiko, Tabelle 3). Tumore des Ösophagus und des Magens sollten nicht endoskopisch reseziert werden, da eine R0 Resektion schwierig zu kontrollieren ist. Tumore des Rektums und des rektovaginalen Septums sollten präoperativ mit Imatinib behandelt werden, um eine Größenreduktion zu erzielen.

Eine Lymphknotendissektion ist nicht indiziert, da GISTe des älteren Patienten in der Regel (< 1 %), so wie andere Sarkome auch, keine Lymphknotenmetastasen setzen. Allerdings ist die Situation eine andere bei Jugendlichen oder jüngeren Erwachsenen (< 40 Jahre), sowie bei Patienten mit syndromischen GISTe. Diese Fälle zeigen ein anderes klinisches Verhalten und entwickeln Lymphknotenmetastasen in einem signifikanten Prozentsatz (20-59 %).

Die Indikation für eine systemische Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib ergibt sich aus der klinischen Situation (adjuvant oder metastasiert), sowie dem klinischen als auch dem molekularpathologischen Profil. Nicht alle GIST Mutationen sind Imatinib-sensitiv. Tabelle 4 (s.u.) gibt einen Überblick über die häufigsten molekularen GIST Entitäten und deren Imatinib-Sensitivität und Tabelle 5 zeigt das Imatinib Ansprechen dreier verschiedener klinischer Studien in Abhängigkeit von KIT und PDGFRA Mutationen. Es existiert dzt. keine Empfehlung, mit einem anderen TKI als Imatinib zu beginnen.

Hervorzuheben sind vier Spezialfälle, die das KIT Exon 9 und jeweils eine spezifische Mutation des KIT Exons 17 (D820Y) und eine des PDGFRA Exon 18 (D842V) betreffen, sowie die KIT/PDGFRA „Wildtyp“ Fälle. Kit Exon 9 Mutationen haben eine reduzierte Imatinib-Sensitivität und erfordern 800 mg Imatinib/Tag. Die KIT Exon 17 D820Y und die PDGFRA Exon 18 D842V Mutationen sind resistent gegenüber Imatinib, Sunitinib und Regorafenib.

Bzgl. KIT/PDGFRA Wildtyp kann keine klare Empfehlung abgegeben werden, da das Ansprechen (CR + PR) auf Imatinib in klinischen Studien sehr unterschiedlich ausgefallen ist (CR + PR Rate von 0 - 37 %) (Tabelle 5).

GIST-relevante Mutationen und Ansprechen auf Imatinib, nach Nishida T et al. und Demetri GD et al.

Genes	Exon	Frequent mutations	Frequency	Characteristics and site	Imatinib sensitivity	
<i>KIT</i>	All exons		80 %	All sites		
	8		Rare	Small bowel	Yes, intermediate	
	9	Insertion of AY 502–503	5–10 %	Small bowel, colon, spindle, aggressive		
	11	Deletions, missense mutations, insertions	60–70 %	All sites		Yes
		Deletion of codon 557 or 558			Aggressive, poor prognosis	
		Internal tandem duplication			Benign features, clinically indolent, female, stomach	
	13	K642E	1 %	All sites		Yes
17	D820Y, N822K, Y823D	1 %	All sites		No for D820Y	
<i>PDGFRA</i>	All exons		10 %	Epithelioid, clinically indolent		
	12	Missense mutations	1–2 %	All sites	Yes	
	14	N659K	<1 %	Stomach, epithelioid	Yes	
	18	D842V	10–5 %	Stomach, mesentery, omentum, epithelioid	No for D842V	
Wild-type			10–15 %	All sites	Probably no	
<i>BRAF</i>		V600E	Rare			
<i>SDHA/SDHB/SDHC/SDHD</i> mutations			~ 2 %	Carney–Stratakis syndrome ^a ; stomach, multiple, immunohistochemically SDHB negative Juvenile GIST; stomach, clinically indolent, multiple, immunohistochemically SDHB negative		
Loss of SDH expression				Carney triad ^b ; stomach, clinically indolent, juvenile onset, immunohistochemically SDHB negative		
<i>HRAS, NRAS</i> mutation			<1 %			
<i>NFI</i> mutation			1–2 %	Small bowel, clinically indolent, multiple, spindle		

SDH succinate dehydrogenase, *SDHB* succinate dehydrogenase iron–sulfur subunit (subunit B)

^a Carney–Stratakis syndrome: familial syndrome of multiple GIST and paragangliomas with autosomal dominant inheritance and germline mutation in the SDH complex

^b Carney triad: coexistence of gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST), pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma in young women, postulated to be defect in expression of the SDH complex

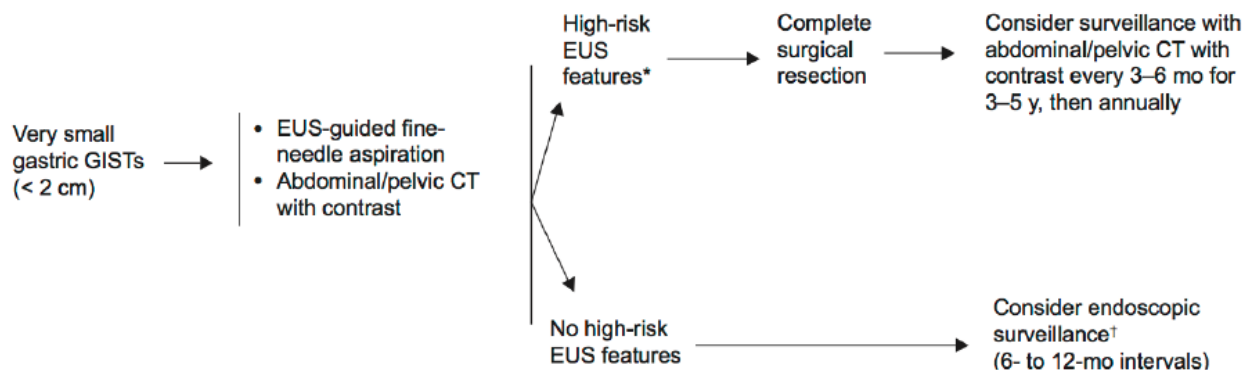
Beziehung zwischen <i>KIT</i> und <i>PDGFRA</i> Genotyp und Ansprechen auf Imatinib in 3 publizierten klinischen Studien (17)										
Gene	Exon	U.S.-Finnish B2222 Phase II Trial (n = 127) ⁶⁷			EORTC-62005 Phase III Trial (n = 377) ⁶⁹			SWOGS0033/CALGB150105 Phase III Trial (n = 428) ⁷⁰		
		Objective Response*	Stable Disease	Progressive Disease	Objective Response*	Stable Disease	Progressive Disease	Objective Response*	Stable Disease	Progressive Disease
<i>KIT</i>	9	48%	26%	17%	34%	46.5%	17%	37%	37.5%	9%
	11	83.5%	8%	5%	68%	25%	3%	63%	19%	6%
	13	100%	0	0	67%	33%	NR	40%	20%	20%
	17	50%	0	50%	67%	33%	NR	25%	50%	25%
<i>PDGFRA</i>	12	67%	0	33%	30%	30%	40%	100%	NR	NR
	18	0	0	67%	30%	30%	40%	25%	50%	25%
WT-GIST	0		33%	56%	23%	50%	19%	37%	28%	18%

Abbreviations: CALGB, Cancer and Leukemia Group B; GIST, gastrointestinal stromal tumor; NR, not reported; *PDGFRA*, platelet derived growth factor receptor alpha; RECIST, Response Evaluation Criteria for Solid Tumors; SWOG, Southwest Oncology Group; WT, wild-type (no mutation *KIT* or *PDGFRA*).

*Objective response: defined as a complete or partial response by RECIST criteria; excludes non-evaluable patients.

3.1 Nicht metastasiert, primär operabel

1. Tumore < 2 cm sollten nach Möglichkeit biopsiert werden. Es besteht aber keine dringliche Notwendigkeit sie zu reseziieren. Sie können beobachtet werden (z.B. endosonographisch). Abbildung 8 zeigt einen Behandlungsalgorithmus für Tumore < 2 cm (Raut CP et al.).



Approach for the management of very small gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Possible high-risk endoscopic ultrasound (EUS) features include irregular border, cystic spaces, ulceration, echogenic foci, and heterogeneity. † EUS should only be considered after a thorough discussion with the patient regarding the risks and benefits.

2. Für Patienten aller Risikogruppen mit Tumore > 2 cm lautet die Empfehlung Operation. Falls keine Indikation für eine adjuvante Therapie besteht (s.u.), werden die Patienten nur nachgesorgt.
3. Eine adjuvante Therapie mit Imatinib 400 mg/d für 3 Jahre ist nur dann indiziert wenn
 - a) eine Imatinib-sensitive KIT oder PDGFRA Mutation vorliegt (Tabelle 4) und
 - b) das Rezidivrisiko hoch ist
 - c) bei intermediärem Risiko muss individuell entschieden werden (Tabelle 3)

Keine Indikation für Imatinib adjuvant besteht bei

- a) sehr niedrigem, niedrigem Rezidivrisiko (Tabelle 3)
- b) KIT Exon 17 D820Y Mutation (Imatinib resistent)
- c) PDGFRA Exon 18 D842V Mutation (Imatinib resistent)

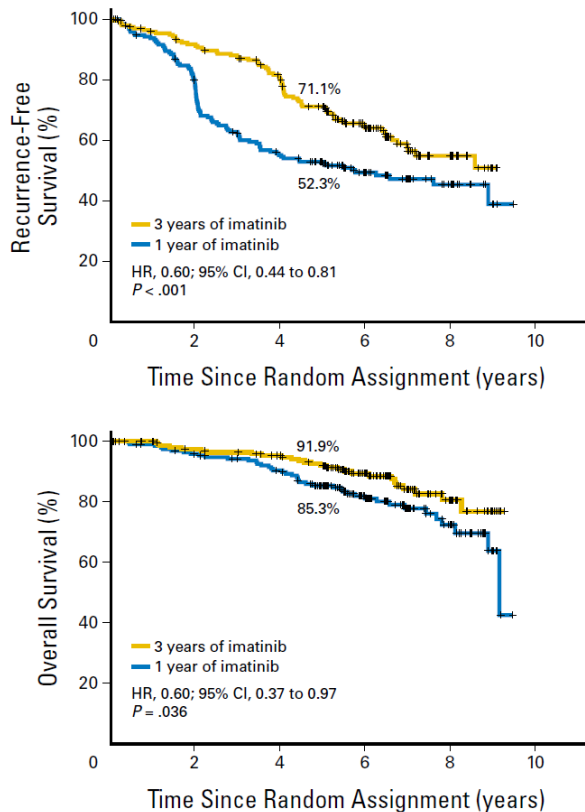
4. Nur bei KIT Exon 9 Mutation Imatinib adjuvant 800 mg/d für 3 Jahre
5. „Wildtyp“ GISTe (keine KIT oder PDGFRA Mutation nachweisbar) sind ein Streitfall, für die es keine eindeutige Antwort gibt. Wie Tabelle 5 (s.o.) zeigt, fällt das Ansprechen auf Imatinib sehr unterschiedlich aus, so dass von Fall zu Fall entschieden werden sollte.

Mittlerweile gibt es verlässliche Daten, die zeigen, dass 3 Jahre Imatinib besser als kein oder nur 1 Jahr sind. Es ist davon auszugehen, dass zukünftige Studien für eine Imatinib Therapie sprechen werden, die über 3 Jahre hinausgeht.

In einer einarmigen Phase 2 Studie (PERSIST), zeigt sich für Hochrisiko-Patienten bei einer verlängerten Einnahme über 5 Jahre ein Rezidivfreies Überleben von 90 bzw. 81% nach 5 bzw. 8 Jahren. Bei fehlendem Kontrollarm sind die Aussage dieser Studie sicherlich begrenzt.

Aktuell laufen 2 Phase 3 Studien (IMADGIST; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02260505 bzw. sSGXXII; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02413736), die sich mit einer verlängerten Therapie befassen.

Die folgende Abbildung zeigt Überlebenskurven für rezidivfreies und Gesamtüberleben zweier Populationen, die entweder 1 oder 3 Jahre adjuvant mit Imatinib behandelt worden waren (Eisenberg BL et al.).



Die Prozentangaben in der Bildmitte beziehen sich auf das jeweilige 5-Jahres Überleben.

3.2 Nicht metastasiert, inoperabel oder nur mit hohem Risiko operabel

Vorausgesetzt es liegt eine Imatinib-sensitive Mutation vor, kann Imatinib auch in der neoadjuvanten Therapie eingesetzt werden. Die Erfahrungen mit neoadjuvaten Imatinib sind noch limitiert, da nur wenige neoadjuvante Studien bis dato publiziert wurden.

Laut ESMO Leitlinien 2014 sind Patienten im nicht metastasiertem Stadium, deren GIST inoperabel ist oder nur mit einem erhöhtem Risiko zu operieren wäre, Anwärter für eine präoperative (neoadjuvante) Imatinib-Therapie. Auch in der aktuellen Leitlinie von 2018 ist bei primärer Inoperabilität und sensitiver Therapie eine neoadjuvante Therapiekonzept abgebildet.

>> If R0 surgery is not feasible, or if it could be achieved through less-mutilating surgery with cytoreduction (i.e. tumor size reduction), imatinib pretreatment is recommended; this is also the case if the surgeon believes the surgery could be made safer (i.e. decreased bleeding and tumor rupture) <<

NCCN hat für das neoadjuvante Setting folgende Empfehlungen:

>> Recommended for patients with marginally resectable GIST, or for patients whose surgical morbidity could be improved by preoperative reduction of tumor size. Close monitoring is essential as some patients that are marginally resectable may rapidly progress to unresectable. PET may give indication of imatinib

activity after 2 to 4 weeks of therapy, although PET is not a substitute for diagnostic CT. No distinction made between dosing for preoperative and other settings; recommended starting dose is 400 mg/day, but a dose of 800 mg/day should be considered for those patients with KIT exon 9 mutations. Dosing can be stopped right before surgery and restarted as soon as the patient is able to tolerate oral medications <<

Bzgl. der präoperativen Behandlungsdauer gibt es keine klaren Empfehlungen. In den meisten Berichten erfolgte die Behandlung für 2 - 6, gelegentlich auch bis zu 12 Monate. Das Therapieansprechen soll mittels PET-CT überprüft werden.

3.3 Metastasiert

Vorausgesetzt es liegt eine Imatinib-sensitive Mutation vor, sollte Imatinib auch im metastasiertem Zustand eingesetzt werden. Klinische Studien zeigen, dass 83 - 89 % aller Patienten ansprechen (SD oder besser) und sich nur 11-17 % sich als progredient erweisen. Das mediane 5-Jahre progressionsfreie Überleben liegt bei 50-55 %. Nach einem Jahr sind ca. 85 % der Patienten und nach 2 Jahren 69 % am Leben. Die Studien belegen, auch, dass, abgesehen von KIT Exon 9 Mutationen, 400 mg/d Imatinib nicht schlechter als 800 mg/d sind. Chemotherapie spielt bei GIST keine Rolle.

Eine Unterbrechung von Imatinib bei Patienten, die im metastasierten Stadium ansprechen, sollte unterlassen werden. Ein Aussetzen von Imatinib führt in der Regel zu einem weiteren Rezidiv innerhalb eines Jahres.

3.4 Rezidiv nach adjuvanter Therapie

GISTe die nach Beendigung einer adjuvanten Therapie mit Imatinib rezidivieren, sind meist wiederum Imatinib-sensitiv und können damit kontrolliert werden. Bei Nicht-Ansprechen oder Progress unter Imatinib s. Abschnitt 3.7.

3.5 Lokal ablative Verfahren

Für die palliative Therapie von inoperablen Lebermetastasen stehen arterielle Embolisation, Chemoembolisation, Radiofrequenzablation oder SIRT zur Verfügung.

3.6 Metastasen Chirurgie

Desto kleiner die Tumormasse unter palliativer Therapie mit Imatinib desto länger ist das Überleben. Nach dieser Logik sollte die Resektion von Tumormasse das Leben verlängern, allerdings wurde dies nie in vergleichenden Studien geprüft. Der Erfolg von chirurgischen Interventionen bei Patienten, die unter Imatinib progredient sind, ist bescheiden. Im Median beträgt das progressionsfreie Intervall nur 8-9 Monate und das progressionsfreie Überleben nach 2 Jahren beläuft sich nur auf knapp 10 %.

3.7 Progress unter Imatinib

Trotz primärer Sensitivität eines GIST gegenüber Imatinib ist es möglich, dass das Medikament mit der Zeit seine Wirksamkeit verliert. Dies kann einerseits an 1) insuffizienten Plasmaspiegeln oder aber an der Entwicklung 2) sekundärer Resistenzen liegen.

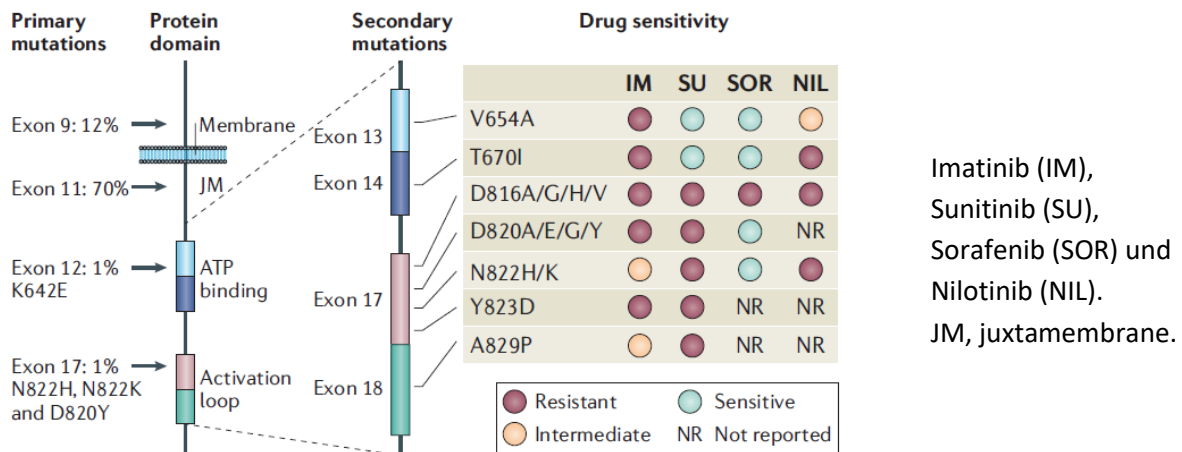
3.7.1 Insuffiziente Plasmaspiegel

Die Pharmakokinetik von Imatinib kann stark variieren, insbesondere bei Patienten nach Gastrektomie. Sollten die Imatinib Talspiegel 4 Wochen nach Therapiebeginn unter 1100 µg/L liegen, kann dies negative Auswirkungen auf die klinische Effektivität haben. Dazu sinkt die Bioverfügbarkeit von Imatinib innerhalb der ersten 3 Monate der Behandlung um 30 %. Die Ursache hierfür ist unbekannt. Eine Plasmaspiegelbestimmung empfiehlt sich insbesondere bei Patienten mit primär Imatinib-sensiblen Tumoren, die früh in der Behandlung nicht mehr ansprechen. Darüber hinaus sollten auf Medikamente geachtet werden, die den Imatinib Plasmaspiegel beeinflussen. Ketoconazol, Itraconazol, Grapefruit- und Granatapfelsaft erhöhen und Rifampicin und Phenytoin senken den Plasmaspiegel.

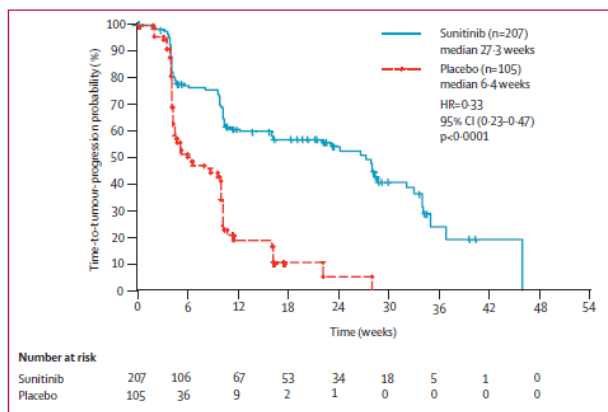
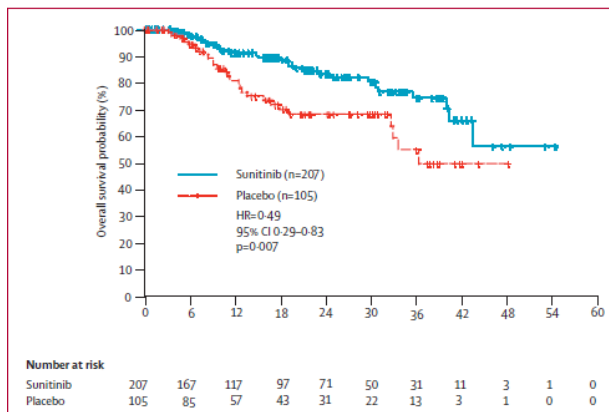
3.7.2 Sekundäre Resistenzen

Nach einem Behandlungszeitraum von 12 bis 36 Monaten entwickeln wahrscheinlich mehr als 80 % aller Patienten sekundäre Imatinib-Resistenzen. Dabei handelt es sich fast immer um Mutationen in der KIT Kinase Domäne, wodurch die Bindung von Imatinib beeinträchtigt wird. Über sekundäre PDGFRA Mutationen ist wenig bekannt.

Andere TKIs können einige dieser KIT Resistenzen überwinden aber es gibt keinen TKI, der alle Resistenzen überwindet. Abbildung 10 gibt einen Anhalt für die Wahl eines sekundären TKI abhängig von einer sekundären KIT Mutation. Die Abbildung zeigt auch, dass sekundäre KIT Mutationen in Exons auftreten, die typischerweise nicht von primären Mutationen betroffen sind, z.B. KIT Exon 14 und 18.



Sunitinib (Sutent®) ist das Mittel der Wahl für Imatinib-resistente Patienten. Die nächste Abbildung zeigt, dass Sunitinib bei Imatinib-resistenten Patienten die mediane Zeit bis zum Progreß auf 27,3 Wochen steigern kann, während unter Placebo nur 6,4 Wochen erreicht werden. Diesen verzögernden Effekt erzielt Sunitinib obwohl es nur in 7 % zu einem objektiven Ansprechen (PR) führt. Die Standarddosis beträgt 50 mg/d (4 Wochen on, 2 Wochen off). Bei schlechter Verträglichkeit kann eine Dosis von 37,5mg als Dauertherapie gewählt werden. Vor Therapieeinleitung sollte, wenn möglich, eine histologische Sicherung inkl. molekularbiologischer Analyse erfolgen, um eine Sekundärmutationen in der Kinaseaktivierungsdomäne (Exons 17/18), bei der Sunitinib in der Regel unwirksam ist, auszuschließen.

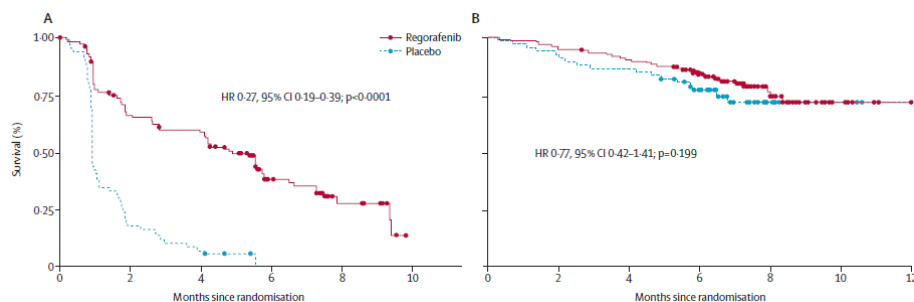


Progressionsfreies Überleben links, Gesamtüberleben rechts.

Tabelle 6		Ansprechen auf Sunitinib	
Primary Mutation (n = 77)		Secondary Mutation (n = 65)	
Mutation	Clinical Benefit*	Mutation	Clinical Benefit*
KIT exon 9	58%	None	62%
		KIT exon 13	100%
KIT exon 11	34%	KIT exon 17	0
		None	10%
KIT exon 13	100%	KIT exon 13 or 14	59%
		KIT exon 17 or 18	10%
PDGFRA exon 12	0	KIT exon 17	100%
PDGFRA exon 18	0	PDGFRA exon 18	0
No KIT/ PDGFRA	56%	None	0
		None	50%

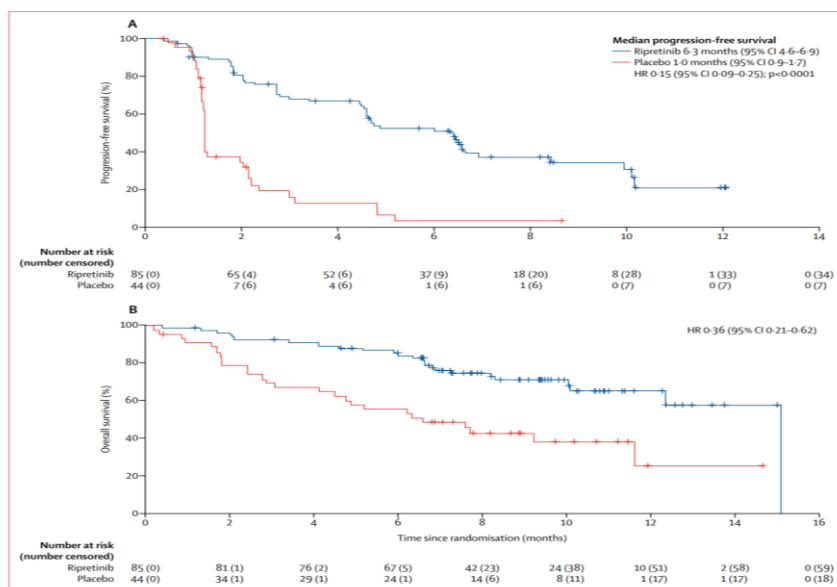
Überblick über das Wirkungsspektrum von Sunitinib bei primären und sekundären KIT/PDGFR Mutationen (Reichardt P et al.).

Sollte der Patient auch unter Sunitinib progredient sein, kommt als dritte Linie Regorafenib (Stivarga®) in Frage. Eine Phase III Studie verglich Regorafenib vs. Placebo in 240 Patienten nach Imatinib und Sunitinib Versagen. 76,9 % der Patienten erlebten unter Regorafenib ein Ansprechen (PR + SD) im Gegensatz zu 34,8 % der Placebogruppe. Während unter 160 mg Regorafenib das mediane progressionsfreie Überleben bei 4,8 Monaten lag, erzielte die Placebo Vergleichsgruppe nur 0,9 Monate (Abbildung, Panel A). Bei mehr als der Hälfte der Regorafenib Patienten kann eine Krankheitsstabilisierung für mehr als 12 Wochen erreicht werden. Allerdings bietet Regorafenib für das Gesamtüberleben keinen Vorteil (Abbildung, Panel B) und die Nebenwirkungsrate liegt bei 98,5 %!



Progressionsfreies (A) und Gesamtüberleben (B) unter Regorafenib, nach Demetri GD et al.

Als neue Therapieoption wurde im November 2021 Ripretinib (Qinlock®) von der europäischen Arzneimittelbehörde zugelassen. In der einer Phase 3 Studien (INVICTUS) konnten Patient*Innen mit metastasiertem GIST, welche progredient unter bzw. intolerant gegen Imatinib, Sunitinib und Regorafenib waren, eingeschlossen werden. Es erfolgte eine 2:1 Randomisierung in Ripretinib 150mg einmal täglich versus Placebo. Der primäre Studienendpunkt war das Progressions-freie Überleben. Mit Ripretinib, einem KIT und PDGFRA-Inhibitor, konnte eine signifikante Verlängerung des PFS (6,3 vs. 1,0 Monate erreicht werden). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Lipase-Erhöhung, Fatigue, Hyertonie und Hypophosphathämie Das Gesamtüberleben lag in der Ripretinib-Gruppe bei 15,1 Monate und in der Placebo-Gruppe bei 6,6 Monate.



Progressionsfreies (A) und Gesamtüberleben (B) unter Ripretinib, nach Blay JY et al.

Sollte nach der Therapiesequenz Imatinib - Sunitinib – Regorafenib bzw. Ripretinib noch eine weitere Therapieindikation bzw. Therapiewunsch bestehen, können folgende Modalitäten versucht werden:

- Imatinib re-challenge
- Nilotinib
- Sorafenib
- Pazopanib
- Strahlentherapie
- NGS-Pannel und Vorstellung im molekularen Tumorboard Ordensklinikum BHS

Wie bereits oben ausgeführt weist die PDGFRA D842V Mutation eine Resistenz gegenüber Imatinib, Sunitinib bzw. Regorafenib auf. Mit Avapritinib (Ayvakyt®) gibt es nun erstmals eine Substanz, die auch bei dieser Mutation ein Ansprechen zeigt. In der NAVIGATOR Studie (Phase 1 Studie) konnten Patient*Innen mit entsprechender PDGRA-Mutation eingeschlossen werden und Avapritinib wurde zumeist mit einer Dosis von 300 mg eingeleitet. Es konnte ein medianes PFS von 34 Monaten erreicht werden bei einer Ansprechrate von 91%. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen, Dermatitis und kognitive Defizite (Gedächtnisstörungen, Encephalopathie, Verwirrtheit). Die neurologische Symptomatik trat bei 40% der Patient*Innen auf und war meist Grad 1. Die Symptomatik konnte durch Dosisreduktion bzw. Pausierung der Medikation gelindert bzw. rückgängig gemacht werden. In seltenen Fällen (5%) traten auch Hirnblutungen auf.

Im fortgeschrittenem Stadium, sollte auch eine neuerliche histologische Sicherung zur molekularen Analyse (NGS-Panel) angedacht werden, da in seltenen Fällen unter anderem auch BRAF-Mutationen bzw. NTRK-Translokationen beim GIST auftreten können.

Eine Liste einiger dzt. in Studien untersuchten Medikamente bei GIST findet sich im Anhang. Eine GIST Studie ist dzt. im Tumorzentrum nicht verfügbar.

3.8 Ansprechen

Das radiologische Ansprechen wird nicht nach RECIST sondern nach Choi et al. befundet (Tabelle 7). Die RECIST Kriterien, die nur auf anatomischen Kriterien (Tumorgröße) beruhen, sind nicht akkurat in der Beurteilung von Imatinib Effekten. Deshalb wurden PET-Responder mit CT-Responder verglichen und es zeigte sich, daß eine Abnahme der Tumorgröße im CT um mehr als 10 % oder eine Abnahme der CT-Tumordichte um mehr als 15 % mit einer Sensitivität von 97 % und einer Spezifität von 100 % mit einem Ansprechen im PET korreliert. Ein gutes Ansprechen im CT nach 2 Monaten ist mit einem signifikant längerem progressionsfreien Überleben assoziiert.

Modified CT Response Evaluation Criteria

Response	Definition
CR	Disappearance of all lesions No new lesions
PR	A decrease in size* of $\geq 10\%$ or a decrease in tumor density (HU) $\geq 15\%$ on CT No new lesions No obvious progression of nonmeasurable disease
SD	Does not meet the criteria for CR, PR, or PD No symptomatic deterioration attributed to tumor progression
PD	An increase in tumor size of $\geq 10\%$ and does not meet criteria of PR by tumor density (HU) on CT New lesions New intratumoral nodules or increase in the size of the existing intratumoral nodules

Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; HU, Hounsfield unit; CT, computed tomography; SD, stable disease; PD, progression of disease; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

*The sum of longest diameters of target lesions as defined in RECIST.¹⁰

4 Besondere klinische Situationen

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

- Very low risk:** keine Standards, individuell vereinbaren
- Low risk:** im 1. - 5. Jahr CT oder MRT alle 12 Monate
- Intermediate risk:** im 1. - 5. Jahr CT oder MRT alle 6 Monate
- High risk:** im 1. - 3. Jahr CT oder MRT alle 6 Monate, unabhängig davon ob eine adjuvante Imatinib Therapie durchgeführt wird oder nicht; ergänzende Sonographie alle 3 Monate
- im 4. und 5. Jahr (auch nach adjuvanter Therapie) CT oder MRT alle 6 Monate
- vom 6. - 10. Jahr (auch nach adjuvanter Therapie) CT oder MRT alle 12 Monate

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation in celsius37

Indikatoren: R0-Resektion, PFS, OS

Literatur/Quellenangaben

1. Joensuu H, DeMatteo RP. The management of gastrointestinal stromal tumors: a model for targeted and multidisciplinary therapy of malignancy. *Annu Rev Med.* 2012;63:247-58.
2. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:865-78.
3. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet.* 2013;382:973-83.
4. Woodall CE, Brock GN, Fan J et al. An evaluation of 2537 gastrointestinal stromal tumors for a proposed clinical staging system. *Arch Surg.* 2009;144:670-8.
5. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231:51-8.
6. Mikami T, Terada T, Nakamura K, Okayasu I. The gastric hypercellular microleiomyoma as a precursor lesion for clinical gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol.* 1997;28:1355-60.
7. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012;13:265-74.
8. Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One.* 2011;6:e20294.
9. Murphy JD, Ma GL, Baumgartner JM et al. Increased risk of additional cancers among patients with gastrointestinal stromal tumors: A population-based study. *Cancer.* 2015;121:2960-7.
10. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;279:577-80.
11. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 2003;299:708-10.
12. Boikos SA, Stratakis CA. The genetic landscape of gastrointestinal stromal tumor lacking KIT and PDGFRA mutations. *Endocrine.* 2014;47:401-8.
13. Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med.* 2009;266:43-52.
14. Wang YM, Gu ML, Ji F. Succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2015;21:2303-14.
15. Ricci R. Syndromic gastrointestinal stromal tumors. *Hered Cancer Clin Pract.* 2016;14:15.
16. Zöller ME, Rembeck B, Odén A, Samuelsson M, Angervall L. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer.* 1997;79:2125-31.
17. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8 Suppl 2:S1-41; quiz S42.
18. West RB, Corless CL, Chen X et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol.* 2004;165:107-13.
19. Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M et al. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology.* 2010;57:259-70.
20. Medeiros F, Corless CL, Duensing A et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:889-94.
21. Koo DH, Ryu MH, Kim KM et al. Asian Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Stromal Tumor. *Cancer Res Treat.* 2016;48:1155-66.
22. Kalkmann J, Zeile M, Antoch G et al. Consensus report on the radiological management of patients with gastrointestinal stromal tumours (GIST): recommendations of the German GIST Imaging Working Group. *Cancer Imaging.* 2012;12:126-35.
23. Agaimy A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) from risk stratification systems to the new TNM proposal: more questions than answers? A review emphasizing the need for a standardized GIST reporting. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010;3:461-71.
24. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 2008;39:1411-9.
25. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:52-68.
26. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:477-89.

27. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:1045-52.
28. Blay JY, von Mehren M, Blackstein ME. Perspective on updated treatment guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Cancer.* 2010;116:5126-37.
29. Reichardt P, Blay JY, Boukovinas I et al. Adjuvant therapy in primary GIST: state-of-the-art. *Ann Oncol.* 2012;23:2776-81.
30. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stroma tumors: Review am morpholpgy, molecular pathology, prognosis and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006 Oct;130(10):1466-78.
31. Jakob J, Mussi C, Ronellenfisch U et al. Gastrointestinal stromal tumor of the rectum: results of surgical and multimodality therapy in the era of imatinib. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:586-92.
32. Agaimy A, Wünsch PH. Lymph node metastasis in gastrointestinal stromal tumours (GIST) occurs preferentially in young patients < or = 40 years: an overview based on our case material and the literature. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394:375-81.
33. Zhang L, Smyrk TC, Young WF, Stratakis CA, Carney JA. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:53-64.
34. Rege TA, Wagner AJ, Corless CL, Heinrich MC, Hornick JL. Pediatric-type" gastrointestinal stromal tumors in adults: distinctive histology predicts genotype and clinical behavior. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:495-504.
35. Nishida T, Blay JY, Hirota S, Kitagawa Y, Kang YK. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer.* 2016;19:3-14.
36. Lauretn M, Brahmi M, Dufrense a et al. Adjuvant therapy with imatinib in gastrointestinal stromal tumors (GISTs)—review and perspectives. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019 Apr 9;4:24
37. Raut CP, Espat NJ, Maki RG, et al. Extended treatment with adjuvant imatinib (IM) for patients (pts) with high-risk primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): The PERSIST-5 study. *J Clin Oncol* 2017;35:11009
38. Heinrich MC, Griffith D, McKinley A et al. Crenolanib inhibits the drug-resistant PDGFRA D842V mutation associated with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 2012;18:4375-84.
39. Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:363-71.
40. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307:1265-72.
41. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373:1097-104.
42. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K et al. Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:244-50.
43. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv68–iv78, 2018
44. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol.* 2009;99:42-7.
45. Goh BK, Chow PK, Chuah KL, Yap WM, Wong WK. Pathologic, radiologic and PET scan response of gastrointestinal stromal tumors after neoadjuvant treatment with imatinib mesylate. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:961-3.
46. Blesius A, Cassier PA, Bertucci F et al. Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial. *BMC Cancer.* 2011;11:72.
47. Ramaswamy A, Jain D, Sahu A et al. Neoadjuvant imatinib: longer the better, need to modify risk stratification for adjuvant imatinib. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7:624-31.
48. ESMO/European SNWG. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii21-6.
49. Eisenberg BL, Trent JC. Adjuvant and neoadjuvant imatinib therapy: current role in the management of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer.* 2011;129:2533-42.
50. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet.* 2004;364:1127-34.
51. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol.* 2008;26:620-5.

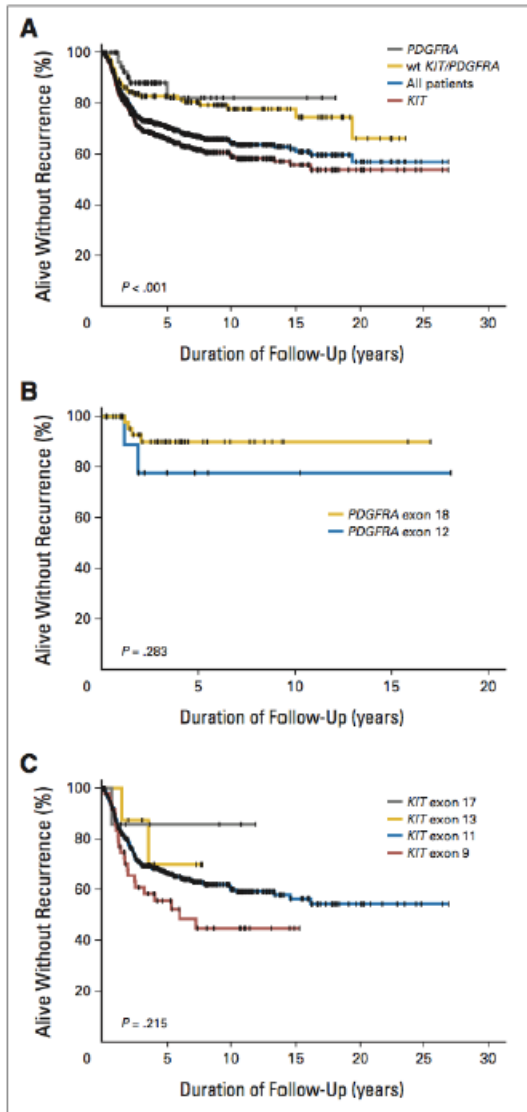
52. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol.* 2008;26:626-32.
53. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:942-9.
54. Knowlton CA, Brady LW, Heintzelman RC. Radiotherapy in the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Rare Tumors.* 2011;3:e35.
55. Kobayashi K, Szklaruk J, Trent JC et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Oncol.* 2009;32:574-81.
56. Jones RL, McCall J, Adam A et al. Radiofrequency ablation is a feasible therapeutic option in the multi modality management of sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:477-82.
57. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Antonescu CR. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg.* 2007;245:347-52.
58. Mussi C, Ronellenfisch U, Jakob J et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients. *Ann Oncol.* 2010;21:403-8.
59. Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol.* 2006;24:2325-31.
60. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2009;27:3141-7.
61. Eechoute K, Fransson MN, Reyners AK et al. A long-term prospective population pharmacokinetic study on imatinib plasma concentrations in GIST patients. *Clin Cancer Res.* 2012;18:5780-7.
62. Judson I. Therapeutic drug monitoring of imatinib--new data strengthen the case. *Clin Cancer Res.* 2012;18:5517-9.
63. Chen LL, Trent JC, Wu EF et al. A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2004;64:5913-9.
64. Antonescu CR, Besmer P, Guo T et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res.* 2005;11:4182-90.
65. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24:4764-74.
66. Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S, Pauls K et al. Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res.* 2006;12:1743-9.
67. 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;121:1405-13.
68. 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;368:1329-38.
69. (78) George S, Merriam P, Maki RG, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3154-3160. doi:10.1200/JCO.2008.20.9890
70. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2008;26:5352-9.
71. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al. 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.
72. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcborg J, Bauer S, Gelderblom H, Schöffski P, Jones RL, Attia S, D'Amato G, Chi P, Reichardt P, Meade J, Shi K, Ruiz-Soto R, George S, von Mehren M. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):923-934. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30168-6. Epub 2020 Jun 5. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):e341. PMID: 32511981; PMCID: PMC8383051.
73. Reid T. Reintroduction of imatinib in GIST. *J Gastrointest Cancer.* 2013;44:385-92.
74. Sawaki A, Kanda T, Komatsu Y, Nishida T. Impact of rechallenge with imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:342986.
75. Reichardt P, Blay JY, Gelderblom H et al. Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. *Ann Oncol.* 2012;23:1680-7.

76. Kanda T, Ishikawa T, Takahashi T, Nishida T. Nilotinib for treatment of gastrointestinal stromal tumors: out of the equation. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:1859-67.
77. Schlemmer M, Schinwald N, Bruns C, Berger F, Reichardt P. Response to nilotinib as a first-line treatment for metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Gastrointest Cancer.* 2012;43:385-7.
78. Eberst L, Cropet C, Le Cesne A et al. The off-label use of targeted therapies in sarcomas: the OUTC'S program. *BMC Cancer.* 2014;14:870.
79. 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;49:1027-31.
80. (79) Mir O, Cropet C, Toulmonde M, et al. Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 632–641.
81. Joensuu H, Eriksson M, Collan J, Balk MH, Leyvraz S, Montemurro M. Radiotherapy for GIST progressing during or after tyrosine kinase inhibitor therapy: A prospective study. *Radiother Oncol.* 2015;116:233-8.
82. Michael C Heinrich, Robin L Jones, Margaret von Mehren et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *The Lancet Oncology.* 2020;21:935-946.
83. Robin L. Jones, César Serrano, Margaret von Mehren et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer* 2021;145:132-142.
84. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J et al. ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Jan;33(1):20-33
85. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography In patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol.* 2007;25:1753-9.

Anhang: Rezidivrisiko abhängig von KIT und oder PDGFRA Mutationen

Mittlerweile gibt es auch Daten, die das Rezidivrisiko abhängig von KIT oder PDGFRA Mutationen ermitteln können. Diese Daten gehen allerdings noch nicht in die allgemeinen Risikoprofile ein und fanden bis dato auch noch keinen Einzug in die internationalen Leitlinien. Abbildungen A1 und A2 geben einen grafischen Überblick, der kursorisch folgendermaßen beschrieben werden kann. Das Größerzeichen „>“ bezeichnet „besser“ i. S. von längerem Überleben.

Abbildung A1



1. PDGFRA Mutation > WT > KIT Mutation (Panel A)

2. PDGFRA Mutation Exon 18 > Exon 12 (Panel B)

3. KIT Mutation Exon 17 > Exon 13 > Exon 11 > Exon 9 (Panel C)

Fig 2. Associations between *KIT* and platelet-derived growth factor alpha gene (*PDGFRA*) mutations and recurrence-free survival after surgery for GI stromal tumors (GISTs). (A) GISTs with *KIT* mutation, *PDGFRA* mutation, or no mutation in either gene (one patient had mutations in both *KIT* and *PDGFRA*); (B) GISTs with either *PDGFRA* exon 12 or 18 mutation; (C) GISTs with *KIT* exon 9, 11, 13, or 17 mutation. wt, wild type.

Abbildung A2

1. KIT Exon 11: Duplikation > Substitution > Deletion > Insertion-Deletion (Panel A)
2. KIT Exon 11 Deletionen: 1 codon > 2 codons > mehr als 2 codons > Insertion-Deletion (Panel B)
3. KIT Exon 11: codon 557 und/oder 558 nicht betroffen > betroffen (Panel C)
4. die 3 häufigsten KIT Mutationen:
p.Val559Asp (exon 11) = p.Trp557_Lys558del (exon 11) > p.Ala502_Tyr503dup (exon 9) (Panel D)
5. häufige KIT Substitutionen (Panel E)
6. PDGFRA Mutationen: Substitution bei asp842 = alle anderen (Panel F)

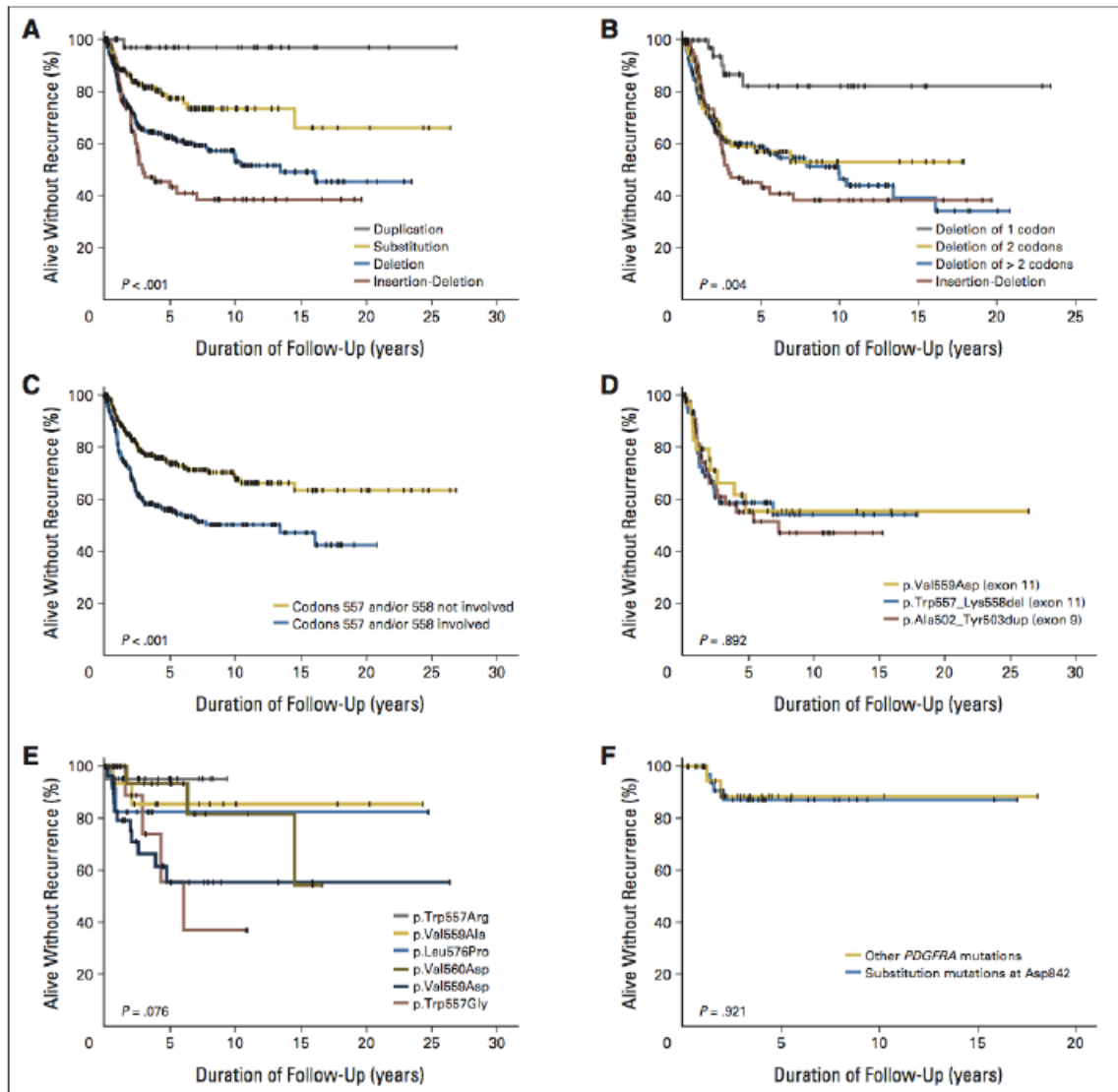


Fig 3. Associations between *KIT* and *PDGFRA* mutations and recurrence-free survival after surgery for GI stromal tumors. (A) *KIT* exon 11 mutation types; (B) *KIT* exon 11 deletion types; (C) mutations involving *KIT* exon 11 codons 557 and/or 558; (D) the three most common *KIT* alterations; (E) common *KIT* substitution mutations; and (F) *PDGFRA* mutations.

Anhang: Studienmedikation

Liste dzt. (2020) in Verwendung befindlicher Studienmedikamente bei GIST.

Experimental agents studied in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST)

Drug	Key molecular targets	Manufacturer	Setting tested	Phase	Common dose	Frequent adverse effects
Nilotinib (Tasigna®)	KIT, PDGFRs, BCR-ABL	Novartis	First line, third line	III	400 mg bid	Nausea/vomiting, fatigue, skin rash
Masitinib (Masivet®)	KIT, PDGFR, FGFR3, Lyn, FAK	AB science	First line, second line	II, III, ongoing	First line, 7.5 mg/kg; second line, 125 mg/kg	Mild asthenia, diarrhea, nausea, edema, muscle spasms, rash, neutropenia
Sorafenib (Nexavar®)	KIT, VEGFRs, PDGFR, RAF	Bayer	≥Third line	Retro-spective cohort	400 mg bid	Rash, hand-foot syndrome, diarrhea, hypertensior
Dovitinib	KIT, PDGFR, VEGFR 1-3, FGFRs 1-3, FLT3	Novartis	Second line, third line	II	500 mg od (5 days on/2 days off)	Hypertension, fatigue, vomiting, asthenia, neutropenia, thrombocytopenia, hypertriglyceridemia
Pazopanib (Votrien®)	KIT, PDGFRα, VEGFR 1-3	GlaxoSmithKline	Second line, third line, >third line	II	800 mg od	Diarrhea, fatigue, elevated serum liver enzyme levels, mild hand-foot-syndrome.
Ponatinib (Iclusig®)	BCR-ABL, KIT (including exon 17 mutants)	Ariad	Third line, second line	II	45 mg od	Rash, fatigue, myalgia, dry skin, headache, abdominal pain, constipation, arterial thrombosis
Cabozantinib (Cometriq®)	RET, MET, VEGFR 1-3, KIT, TRKβ, FLT-3, AXL, TIE-2	Exelixis	Second line	II	140 mg od	Fatigue, diarrhea, nausea, weight loss, hypertension, hand-foot syndrome, taste alterations
Vandetanib (Caprelsa®)	VEGFRs, EGFR, RET	Novartis	Any line, ongoing	II	300 mg od	Diarrhea, hypertension, acne, asthenia, QTc prolongation, rash
Famitinib	KIT, PDGFRs, VEGFR 2 and 3, RET FLT1, FLT3	Jiangsu Hengrui Medicine	Second line	II	25 mg od	Hypertension, hand-foot syndrome, mucositis, fatigue, neuropathy
Vatalanib	KIT, VEGFR, PDGFR	Bayer Schering, Novartis	Second line	II	1250 mg od	Dizziness, nausea, hypertension
Dasatinib (Sprycel®)	KIT, PDGFRs, BCR-ABL, SRC	Bristol-Myers Squibb	First line ≥ third line	II	100 mg od	Fluid retention, pleural effusion, diarrhea
BLU285	KIT D816V, PDGFR D842-mutants	Blueprint Medicines	–	–	NA	NA
Crenolanib	PDGFRA (including D842), FLT3	AROG	All lines	II	NA	Nausea, vomiting, serum liver transaminase level elevation
Ganetespiib (STA-9090)	HSP90	Synta	≥First line	II	200 mg/m ² iv weekly (3 weeks on, 1 week off)	Diarrhea, fatigue, nausea, vomiting, increased alkaline phosphatase, headache, insomnia, abdominal pain
BIIB021	HSP90	Biogen Idec	Third line	II	600 mg po twice weekly, or 400 mg thrice weekly	Dizziness, syncope, elevation of alkaline phosphatase
AT13387	HSP90	Astex	≥First line	II	N.A.	Diarrhea, nausea, vomiting, fatigue
AUY922	HSP90	Novartis	≥Third line	II	70 mg/m ² iv weekly	Diarrhea, nausea, fatigue, night blindness
Panopinostat	Histonc deacetylase inhibitor	Novartis	≥Third line	I	20 mg orally thrice weekly during 3 out of 4 weeks in combination with imatinib 400 mg od	Thrombocytopenia, anemia, fatigue, creatinine elevation, nausea, diarrhea
Binimetinib/MEK162 plus imatinib	MEK	Novartis	First line	Ib/II	Escalating doses of MEK162, imatinib 400 mg/d	NA
BYL719 plus imatinib	PI3K	Novartis	Third line	Ib/II	Escalating doses of BYL719, imatinib 400 mg/d	NA
LOP628	KIT antibody conjugated with maytansine	Novartis	KIT-positive solid tumors	I	NA	NA
Dasatinib plus ipilimumab	KIT/Src-inhibitor plus an anti-CTLA4 antibody	BMS	All lines	I	Dasatinib 70 mg od, ipilimumab 10 mg/kg 3-weekly x4 iv, then 12-weekly	GI-hemorrhage (DLT), ALT-elevation, fatigue, nausea, pleural effusion
Palbociclib (PD-0332991)	CDK4/6	Pfizer	Third line	II	125 mg od (3 weeks on, 1 week off)	NA
BGJ398 plus imatinib	FGFRs	Novartis	First line	I/II	Escalating doses of BGI (3 weeks on/1 week off) plus imatinib 400 mg/d	NA
BB1503	Unknown (cancer stem cell inhibitor)	Boston Biomedical	>Third line	II	300 mg od	NA

BCR-ABL break point cluster region-Abelson, bid twice daily, CDK cyclin-dependent kinase, EGFR epidermal growth factor receptor, FAK focal adhesion kinase, FGFR fibroblast growth factor receptor, FLT1 Fms-like tyrosine kinase 1, FLT3 Fms-like tyrosine kinase 3, HSP90 heat-shock protein 90, iv intravenously, Lyn Lck/Yes novel tyrosine kinase, NA not available, od once daily, PI3K phosphoinositide 3-kinase, PDGFR platelet-derived growth factor, po orally, TRKB tropomyosin receptor kinase B, VEGFR vascular endothelial growth factor receptor

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)