

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko – biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Lucie Vaňková

Tyrosinkinasy a jejich inhibitory v léčbě gastrointestinálního stromálního tumoru
Tyrosine kinases and their inhibitors in the treatment of gastrointestinal stromal tumour

Bakalářská práce

Vedoucí práce:
Mgr. Radek Indra, Ph.D.

Praha, 2024

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 30. července 2024

Podpis:

Lucie Vaňková

Poděkování:

Ráda bych tímto poděkovala mému školiteli Mgr. Radku Indrovi, Ph.D. za odborné vedení, rady, podmětné poznámky a v neposlední řadě za čas, který této práci věnoval. Dále bych chtěla poděkovat rodičům za jejich podporu, kterou mi poskytují při studiu i mimo něj.

Abstrakt

Gastrointestinální stromální tumor je nádorovým onemocněním mezenchymálního původu, jehož léčba a celková prognóza zaznamenala v posledních 22 letech výrazné zlepšení zásluhou tyrosinkinasových inhibitorů. V jeho vzniku hrají významnou roli především 2 zástupci receptorových tyrosinkinas z podrodiny III – KIT a PDGFR α . Mutace v genech těchto receptorů může vést k nádorové transformaci. Před rokem 2002 se jednalo o diagnózu se špatnou prognózou a mediánem přežití zhruba 18-24 měsíců s jedinou možností léčby v podobě operace. Výrazné zlepšení přinesl imatinib, který byl prvním schváleným tyrosinkinasovým inhibitorem. I přes velký pokrok a zlepšení prognózy se ale nejedná o vhodné léčivo pro některé skupiny pacientů s tzv. primární rezistencí, případně pro pacienty s intolerancí. Navíc se u většiny pacientů léčících se imatinibem časem vyskytne sekundární rezistence v důsledku vzniku sekundárních mutací. Od doby schválení imatinibu tak vznikají nové inhibitory, které buď představují první linii léčby pro pacienty s primární rezistencí, nebo další linie léčby po imatinibu u pacientů, u kterých se vyvine sekundární rezistence. Jsou jimi například sunitinib, regorafenib, avapritinib a ripretinib.

Klíčová slova: gastrointestinální stromální tumor, tyrosinkinasy, tyrosinkinasové inhibitory

Abstract

Gastrointestinal stromal tumours are tumours of mesenchymal origin, whose treatment and prognosis have improved over the last 22 years thanks to tyrosine kinase inhibitors. This disease is often caused by mutations in the members of the tyrosine kinase subfamily III – KIT and PDGFR α . Mutations in the genes of these receptors can lead to malignant transformation. Before the year 2002, gastrointestinal stromal tumours had a poor prognosis, with the median of overall survival of 18-24 months. The only treatment available was a surgical resection. An improvement came with the approval of imatinib, the first tyrosine kinase inhibitor. Although this was a step forward in the treatment, there are populations of patients, who have primary resistance to imatinib, or which are intolerant to this drug. In addition, most patients will eventually develop secondary resistance, which is caused by secondary mutations. Since the approval of imatinib, new tyrosine kinases are being developed. They can be used for the patients with primary resistance to imatinib or as a next-line therapy after the development of secondary resistance, these include sunitinib, regorafenib, avapritinib and ripretinib.

Keywords: gastrointestinal stromal tumour, tyrosine kinases, tyrosine kinase inhibitors

Obsah

1	Úvod.....	1
2	Tyrosinkinasy.....	2
2.1	Receptorové tyrosinkinasy	2
2.1.1	Struktura	2
2.1.2	Aktivace	4
2.1.3	Podrodina PDGF	4
3	Gastrointestinální stromální tumor.....	8
3.1.1	GIST s mutací v <i>KIT</i>	10
3.1.2	GIST s mutací v <i>PDGFRA</i>	10
3.1.3	Wild-type GIST.....	11
4	Inhibitory tyrosinkinas	12
4.1	Imatinib (STI-571, Glivec [®] /Gleevec [®]).....	13
4.2	Sunitinib (SU11248, Sutent [®]).....	15
4.3	Regorafenib (BAY 73-4506, Stivarga [®]).....	16
4.4	Avapritinib (BLU-285, Ayvakit [®]).....	17
4.5	Ripretinib (DCC-2618, Qinlock [®]).....	18
4.6	Další tyrosinkinasové inhibitory.....	18
5	Závěr.....	20
6	Seznam použité literatury	21

Seznam použitých zkratek

Abl	Abelsonova tyrosinkinasa
A-smyčka	aktivační smyčka
ATP	adenosin-5'-trifosfát
DFG motiv	motiv aminokyselinových zbytků aspartátu, fenyalaninu a glycinu
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (z angl. U.S. Food and Drug Administration)
FGFR1	receptor fibroblastového růstového faktoru 1 (z angl. fibroblast growth factor receptor 1)
GIST	gastrointestinální stromální tumor
ig-like	imunoglobulinu podobná
JM	juxtamembránová
KID	doména vložená do kinasy (z angl. kinase insert domain)
nRTKs	nereceptorové tyrosinkinasy
NTRK	neurotrofní receptorová tyrosinkinasa
PDGF	růstový faktor odvozený z krevních destiček (z angl. platelet-derived growth facotor)
PDGFR	receptor růstového faktoru odvozeného z krevních destiček (a angl. Platelet-derived growth factor receptor)
RTKs	receptorové tyrosinkinasy
SCF	faktor kmenových buněk (z angl. stem cell factor)
SDH	sukcinátdehydrogenasa
TK	tyrosinkinasy
TK1	kinasová doména 1
TK2	kinasová doména 2
TKI	tyrosinkinase inhibitory
VEGFR	receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor (z angl. vascular endothelial growth factor receptor)
WT	wild-type

1 Úvod

Gastrointestinální stromální tumor (GIST) je nejčastějším nádorem mezenchymálního původu. Ročně je diagnostikován 10-15 pacientům na jeden milion obyvatel a představuje tak zhruba 1 % všech nádorů zažívacího traktu (Khan et al., 2022; Søreide et al., 2016). Nejčastěji se setkáváme se sporadickou formou GIST, která je diagnostikována pacientům ve věku zhruba 65 let, a to obvykle na základě symptomů jako je například bolest břicha nebo gastrointestinální krvácení (Søreide et al., 2016). Jedná se o heterogenní onemocnění s různým výskytem v celé délce zažívacího traktu a s různým genetickým pozadím. Sporadická forma GIST je ve většině případů způsobena mutací v genu *KIT* nebo v genu pro receptor růstového faktoru odvozeného z krevních destiček A (*PDGFRA*). Jedná se o geny, které kódují receptorové tyrosinkinasy (RTKs) z podrodiny III. Tyrosinkinasy (TK) jsou enzymy katalyzující přenos fosfátu z adenosin-5'-trifosfátu (ATP) na tyrosin proteinu. V případě RTKs dochází k fosforylaci tyrosinu dalšího monomeru receptoru, tedy k transautofosforylaci. Té předchází vazba ligandu na extracelulární část receptoru a následná dimerizace nebo oligomerizace. TK se účastní signálních drah buňky a mutace v jejich genech tak mohou vést ke vzniku mimo jiné i nádorové transformace.

Pro pacienty s metastazujícím GIST byla před rokem 2002 jedinou možností léčby operace, ta sebou však nese velké riziko relapsu a progresu onemocnění. K velkému zlepšení prognózy u těchto pacientů došlo pomocí tyrosinkinasových inhibitorů (TKI). Úplně prvním syntetizovaným TKI byl imatinib, který byl k léčbě GIST schválen v roce 2002 a přinesl velký pokrok a zlepšení prognózy pro část pacientů s touto diagnózou (Demetri et al., 2002). Určité skupiny pacientů ovšem vykazují na imatinib rezistenci, případně ji získají v důsledku sekundárních mutací. Velká řada výzkumných týmů se tak podílí na rozšíření poznatků týkajících se této diagnózy a společně s tím i vzniku nových TKI. Od roku 2002 bylo schváleno již více jak 7 TKI, rezistence na léčbu ale i nadále zůstává velkým problémem a výzvou pro další výzkum.

Cílem této bakalářské práce je představit a shrnout současné poznatky týkající se sporadické formy gastrointestinálního stromálního tumoru u dospělých pacientů, a to především v kontextu jeho molekulárně-genetické podstaty, tedy tyrosinkinasy a jejich mutací. V neposlední řadě je cílem představit jednotlivé možnosti léčby za využití tyrosinkinasových inhibitorů.

2 Tyrosinkinasy

Tyrosinkinasy patří mezi enzymy ze skupiny proteinových kinas, které katalyzují přenos gama-fosfátu z ATP na tyrosinový zbytek proteinu. Účastní se tak signálních drah buňky, a to přenosem aktivačních signálů z extracelulárního prostoru dovnitř buňky, na cytoplazmatické proteiny a do jádra. TK se tak podílí na buněčné proliferaci, diferenciaci a metabolismu a jejich špatná regulace může vést k nádorové transformaci (Gocek et al., 2014; Siveen et al., 2018). V lidském genomu bylo identifikováno 90 genů a 5 pseudogenů kódujících tyrosinkinasy, které se nachází na 19 chromozomech. Z těchto 90 genů jich 58 kóduje RTKs. Ty se vyznačují tím, že kódují protein s transmembránovou doménou a přenáší signály z extracelulárního prostoru dovnitř buňky. RTKs dělíme do 20 podrodin podle sekvence pro kinasovou doménu. Z RTKs jsou pro GIST důležití především zástupci z podrodiny PDGF. Jedná se o receptor KIT a receptor růstového faktoru odvozeného z krevních destiček (PDGFR) (Heinrich, Corless, Duensing, et al., 2003; Hirota et al., 1998). Zbylých 32 genů kóduje nreceptorové tyrosinkinasy (nRTKs), které dělíme do 9 podrodin. Jedná se o intracelulární proteiny, účastníci se signálních drah. (Gocek et al., 2014; Robinson et al., 2000).

2.1 Receptorové tyrosinkinasy

2.1.1 Struktura

Receptorové tyrosinkinasy jsou proteiny procházející membránou, součástí jejich struktury je tedy transmembránová doména, dále také extracelulární doména, na kterou se váže ligand. Intracelulárním směrem od transmembránové domény se pak nachází juxtamembránový region, který spojuje právě transmembránovou doménu s katalytickou doménou, za níž je C-konec celé tyrosinkinasy. Jednotlivé domény mají v rámci podrodin různou míru uniformity (Lemmon & Schlessinger, 2010).

2.1.1.1 Extracelulární a transmembránová doména

Extracelulární doména je ligand vázající doménou, která je napříč podrodinami neuniformní. Vyskytují se na ní jednotlivé konzervované oblasti, jako je například 10 cysteinů dlouhý region – tzv. na cystein bohatá oblast, která má sekvenční podobnost s Frizzled receptorem. (Saldanha et al., 1998). Dalším příkladem extracelulární domény jsou imunoglobulinu podobné (Ig-like) domény, které jsou přítomné u KIT i PDGFR (Qiu et al., 1988).

RTKs jsou proteiny, které jednou prochází membránou, jejich transmembránová doména je tedy tvořena jedním alfa helixem, jehož sekvence není konzervovaná. Obecně jsou

v transmembránových alfa helixech (nejenom u RTKs) časté GxxxG motivy (označované také jako GC4). Jedná se o sekvenci dvou glycinů, které jsou odděleny třemi jinými aminokyselinovými zbytky. Často jsou asociované s aminokyselinami s rozvětveným řetězcem, jako je například valin nebo izoleucin. Tyto motivy jsou důležité pro helix-helix interakce při dimerizaci. (Senes et al., 2000).

2.1.1.2 Juxtamembránová doména

Tato doména spojuje transmembránovou doménu s kinasovou doménou, je tvořena 40-80 aminokyselinovými zbytky a obsahuje tyrosinová místa pro fosforylaci. Mezi jednotlivými RTKs není délka ani struktura juxtamembránové (JM) domény konzervovaná (Li & Hristova, 2010; Schubert et al., 2007). Důležitá je ale oblast prvních 13 aminokyselinových zbytků, která je bohatá na bazické aminokyseliny jako je lysin a arginin. U receptoru epidermálního růstového faktoru byla pozorována důležitost této oblasti pro dimerizaci a autofosforylaci (Aifa et al., 2005). V řadě případů má JM doména naopak autoinhibiční funkci. Například u KIT receptorové tyrosinkinasy vytváří JM doména v nepřítomnosti ligandu sekundární strukturu, která intramolekulárně interaguje s N-koncem kinasové domény. Tím dochází k autoinhibici do doby fosforylace JM domény a aktivačního segmentu, čímž dojde ke změně sekundární struktury JM domény. To vede k jejímu uvolnění z interakce s kinasovou doménou a přerušení autoinhibice (Chan et al., 2003).

2.1.1.3 Kinasová doména

Tato doména se nachází poblíž C-konce RTKs a je tvořena 250-300 aminokyselinovými zbytky. Můžeme u ní pozorovat 11 konzervovaných subdomén (označovaných římskými číslicemi I-XI), které jsou mezi sebou odděleny nekonzervovanými úseky.

Na N konci katalytické domény se nachází subdomény I a II. Součástí subdomény II je lysin, který se účastní přenosu fosfátové skupiny během katalytické reakce. Subdomény VI až IX tvoří centrální část domény, v níž se (konkrétně v subdoménách VI a VII) nachází konzervovaná místa podílející se na vazbě ATP. Nejkonzervovanějším úsekem katalytické domény je motiv složený z aminokyselinových zbytků aspartátu, fenylalaninu a glycinu (DFG motiv) v subdoméně VII (Hanks et al., 1988).

2.1.2 Aktivace

Receptorové tyrosinkinasy jsou aktivované vazbou ligandu na extracelulární doménu receptoru, který se v inaktivované formě obvykle vyskytuje jako monomer. Tato vazba následně vede k dimerizaci/oligomerizaci receptoru, kterou následuje transautofosforylace tyrosinů. K dimerizaci může docházet různými mechanismy. Například u KIT receptoru se uplatňuje mechanismus, při kterém dochází k vazbě jednoho ligandu na oba receptory zároveň, s následnou interakcí mezi extracelulárními částmi receptorů (Du & Lovly, 2018).

Fosforylovaný tyrosin mohou rozpoznávat signální proteiny se specifickými doménami. Těmito doménami jsou Src homologní doména 2 (Matsuda et al., 1990; Moran et al., 1990) a doména vázající fosforylovaný tyrosin (Trüb et al., 1995). Po rozpoznání signálními proteiny dochází k tvorbě signálního komplexu a k samostatné signální kaskádě. RTKs se účastní řady signálních drah jako je MAP kinasová dráha, fosfatidilinositol 3 kinasová dráha a JAK2/STAT dráha. Podílí se tak například na buněčném růstu a diferenciaci (Du & Lovly, 2018).

2.1.3 Podrodina PDGF

Jednou ze 20 podrodin RTKs je PDGF podrodina (také nazývaná podrodina III), která má význam v GIST, a to konkrétně její zástupci PDGFR α a KIT (Heinrich, Corless, Duensing, et al., 2003; Hirota et al., 1998). Je pro ni typická přítomnost pěti Ig-like domén (označovaných D1-D5 směrem k membráně) (Qiu et al., 1988) a rozdělení kinasové domény na 2 části označované TK1 a TK2, které jsou oddělené hydrofilní sekvencí dlouhou od 70 do 100 aminokyselin nazývanou doména vložená do kinasy (KID) (Yarden et al., 1987).

2.1.3.1 KIT

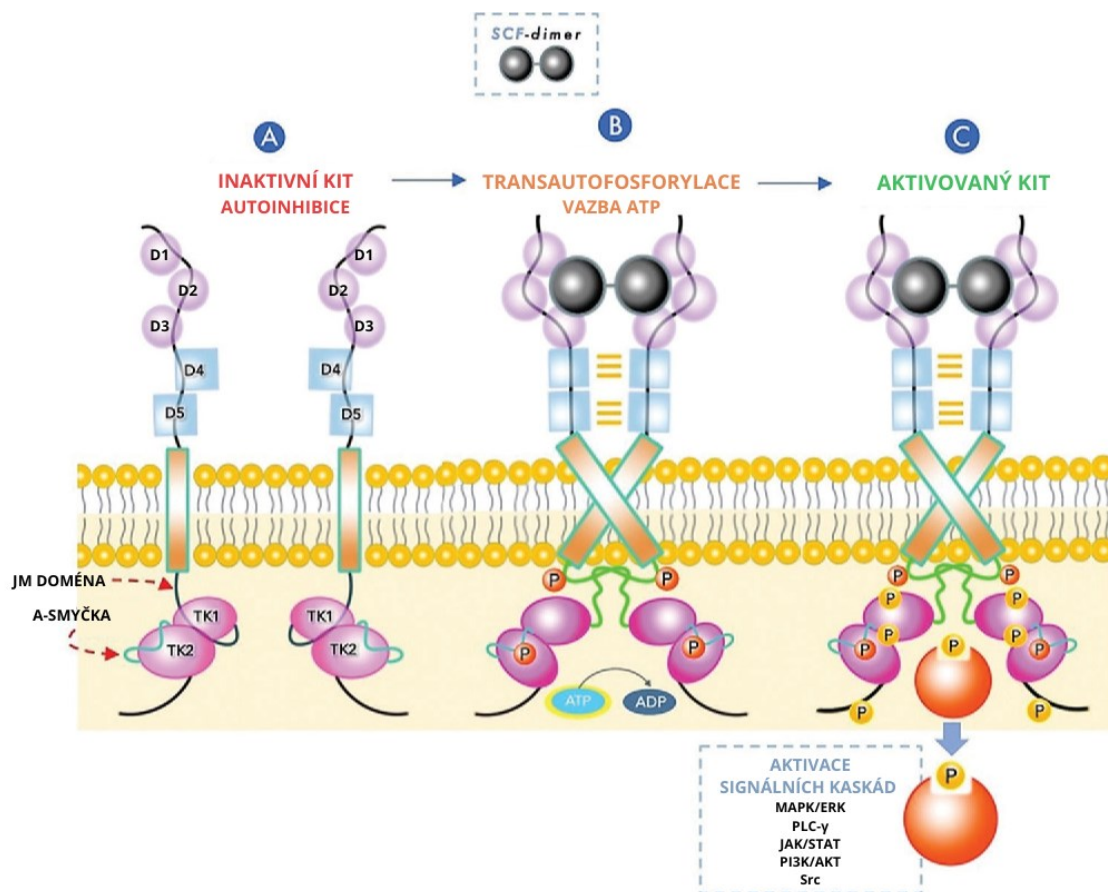
KIT gen byl poprvé popsán jako onkogen u akutně transformujícího retroviru kočičího fibrosarkomu (Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma virus), a byla u něj pozorována homologie s tyrosinkinasy proteiny (Besmer et al., 1986). Přestože virový onkogen *v-kit* tohoto viru nekóduje transmembránovou ani extracelulární doménu, jeho struktura poukazuje na to, že tento virový gen vznikl transdukcí a zkrácením sekvence buněčného *KIT* genu. Pomocí *v-kit* byl identifikován lidský *KIT* (Yarden et al., 1987). KIT receptor a jeho ligand se podílí na krvetvorbě, tvorbě melaninu, diferenciaci a proliferaci buněk (Ashman, 1999). Je možné ho nalézt v různých buňkách zdravé diferencované tkáně. Jedná se například o tkáňové žírné buňky, melanocyty, glandulární epitelové buňky prsu nebo buňky mozečku a hipokampu. (Lammie et al., 1994).

Protein kódovaný *KIT* genem obsahuje 23 amk dlouhý hydrofobní region tvořící transmembránovou doménu, extracelulární doménu s pěti Ig-like doménami a intracelulární doménu s kinasovými doménami (Qiu et al., 1988; Yarden et al., 1987). U lidí se tento gen nachází na dlouhém raménku 4. chromozomu, konkrétně je mu přiřazován lokus q11-q12, což je zároveň i lokus, ve kterém byl identifikován gen *PDGFA* (d'Auriol et al., 1988; Stenman et al., 1989). Jedná se o gen tvořený 21 poměrně krátkými exony (délka okolo 100 bp), pouze exon 21 je významně delší (2407 bp) a obsahuje zhruba 45% přepisované sekvence. Extracelulární doménu kódují exony 2-9 a 5' konec exonu 10, zbytek exonu deset kóduje transmembránovou doménu. Exony 11-21 pak kódují intracelulární část receptoru. Exon 12 obsahuje konsensus sekvenci pro vazbu nukleotidů (Gly-X-Gly-X-X-Gly) (Vandenbark et al., 1992).

TK1 je tvořena beta řetězci a jedním alfa helixem nazývaným C-helix, který interaguje s nukleotid vazebným místem (také součástí TK1) a DFG (Asp-Phe-Gly) motivem, který je součástí aktivační smyčky (A-smyčky) v TK2. Bez navázaného ligandu se KIT receptor vyskytuje jako monomer, u kterého dochází k autoinhibici. Juxtamembránová doména tvoří strukturu vlásenky, která se vkládá do KID domény, tedy mezi TK1 a TK2. Tím dochází ke změně pozice C-helixu v TK1 a k narušení struktury DFG motivu a A-smyčky, která překryje místo pro vazbu substrátu a interaguje s aktivním centrem kinasy jako pseudosubstrát. Této oblasti kinasy, do které se váže JM a A-smyčka, se také říká „switch kapsa“ (Mol et al., 2004).

Ligandem KIT receptoru je faktor kmenových buněk (SCF) (Williams et al., 1990; Zsebo et al., 1990), který je někdy označován také jako růstový faktor žírných buněk. K dimerizaci dochází vazbou jednoho bivalentního SCF ke 2 molekulám KIT receptoru (Lemmon et al., 1997). SCF se na KIT receptor váže v místech Ig-like domén D1, D2 a D3, čímž dochází ke změnám konformace receptoru v místech D4 a D5, které vedou k přiblížení extracelulárních domén (v oblasti poblíž membrány) blíže k sobě. Následně dochází k receptor-receptor interakcím zprostředkovaným doménami D4-D4 a D5-D5 dvou receptorů (Yuzawa et al., 2007). Zatímco extracelulární doména tvoří po dimerizaci osově souměrnou strukturu, v cytosolické části vzniká asymetrické uspořádání spojené s transautofosforylací (Opatowsky et al., 2014). Primárními místy autofosforylace jsou tyrosiny na pozici 568 a 570 v JM doméně (Mol et al., 2003). Tím dochází ke zrušení autoinhibice a zpřístupnění nukleotid vazebného místa pro ATP a tím i k fosforylaci A-smyčky. K úplné aktivaci dochází po fosforylaci tyrosinů v KID doméně a C-konci receptoru (Sheikh et al., 2022) (viz Obrázek 1 na str. 6).

U proteinu lidského KIT receptoru byly popsány 2 izofomy vznikající alternativním sestřihem. Délkou se od sebe liší o 4 aminokyseliny. Obě tyto izofomy se nacházejí v tkáni zároveň, a to jak v tkáni zdravé, tak transformované (Reithl et al., 1991; Vandebark et al., 1992; Zhu et al., 1994). Izoforma zkrácená o 4 aminokyselinové zbytky má vyšší onkogenní aktivitu (Caruana et al., 1999).



Obrázek 1: Struktura KIT receptoru a jeho aktivace. (A) KIT monomery jsou v autoinhibovaném stavu (JM doména je vložena do prostoru mezi TK1 a TK2), receptor je inaktivní. (B) Vazbou SCF do oblasti Ig-like domén D1, D2 a D3 dochází ke změně konformace receptoru. Dochází k přiblížení Ig-like domén D4 a D5. Následuje transautofosforylace tyrosinových zbytků v JM doméně (Y568 a Y570) a přerušení autoinhibice změnou konformace. Tím je umožněna vazba ATP a následná fosforylace tyrosinů v A-smyčce. (C) Aktivovaný KIT má fosforylované tyrosiny v JM doméně i na C-konci receptoru a následuje aktivace signálních kaskád prostřednictvím signálních drah jako je např. MAPK/ERK (mitogenem aktivovaná proteinkinasa/extracelulární signálem regulovaná kinasa), PLC- γ (fosfolipasa C-gama), JAK/STAT (Janusova kinasa/přenašeč signálu a aktivátor transkripce), PI3K/AKT (fosfatidylinositol-3-kinasa/Akt) a Src kinasa. Převzato z (Sheikh et al., 2022), upraveno v Canvě.

2.1.3.2 PDGFR

Do stejné podrodiny RTKs jako KIT, tedy do podrodiny III, patří také PDGFR, podle kterého je podrodina také pojmenovaná. Jsou dva typy PDGFR – PDGFR α a PDGFR β . Tyto receptory mají velice podobnou strukturu, jako má KIT. Jedná se o receptory jednou procházející membránou a sekvence jejich transmembránové domény obsahuje 25 hydrofobních aminokyselin. Společnou pro tuto třídu RTKs je také přítomnost 5 Ig-like domén a 2 kinasových domén oddělených KID doménou (Qiu et al., 1988; Yarden et al., 1986). Pro GIST má význam PDGFR α . Mutace jeho genu (*PDGFRA*) způsobuje GIST u zhruba 5-15 % pacientů (Corless et al., 2005; Naito et al., 2023). Tento receptor je kódovaný genem obsahujícím 23 exonů. Extracelulární region je kódován exony 3-10 a kinasové domény exony 13-15 (TK1) a 17-21 (TK2). Exon 16 kóduje KID (Kawagishi et al., 1995). Gen kódující PDGFR α se nachází na dlouhém raménku chromozomu 4 ve stejném lokusu jako gen kódující KIT (Gronwald et al., 1990), zatímco gen kódující PDGFR β se nachází na dlouhém raménku chromozomu 5 (Yarden et al., 1986). Ligandem pro PDGFR jsou dimerické proteiny růstového faktoru pocházejícího z krevních destiček (PDGF). Jsou kódované čtyřmi geny, kterými jsou *PDGF-A*, *-B*, *-C* a *-D*. Jednotlivé dimery jsou propojeny pomocí dvou cysteinových můstků. PDGFR α může být aktivovaný pomocí dimerů PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-CC a PDGF-AB, zatímco PDGFR β může být aktivován pouze pomocí PDGF-BB a PDGF-DD. Vazbou dimerického ligandu PDGF-BB nebo PDGF-AB na jednotlivé monomery PDGFR α a PDGFR β může vzniknout dimer PDGFR $\alpha\beta$. PDGFR se nacházejí na buňkách mezenchymálního původu a spolu s ligandy PDGF se v průběhu embryonálního vývoje podílí na tvorbě cév a tělních orgánů. Dále se uplatňuje například při hojení ran tvorbou nových cév (P. H. Chen et al., 2013).

3 Gastrointestinální stromální tumor

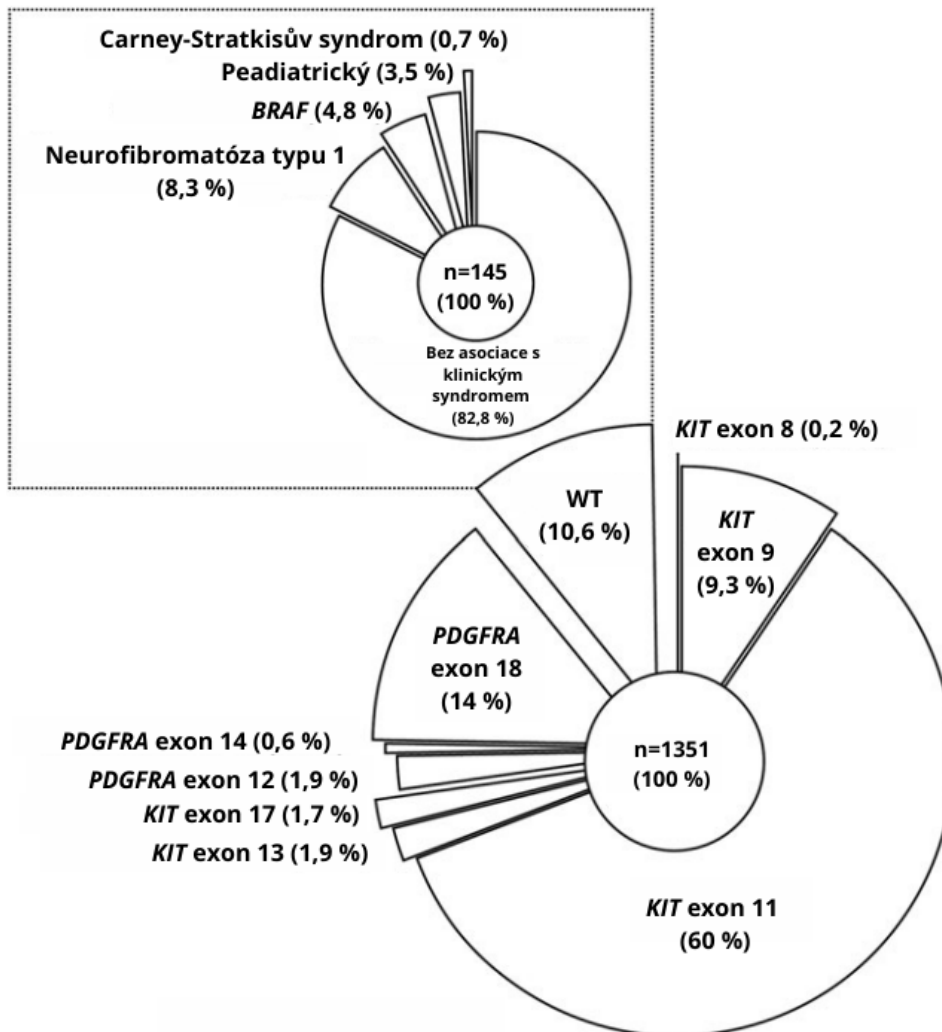
Gastrointestinální stromální tumor je nejčastěji se vyskytujícím nádorem zažívacího traktu mezenchymálního původu. Jedná se ale o vzácně se vyskytující onemocnění s incidencí 10-15 případů na jeden milion obyvatel za rok, a tvoří tak pouze 1 % všech nádorů zažívacího traktu (Khan et al., 2022; Søreide et al., 2016). GIST může být jak maligního, tak benigního charakteru. Jeho lokalizace byla zaznamenána v celém gastrointestinálním traktu (Miettinen & Lasota, 2001), nejčastěji je však lokalizován v žaludku (55,6 %) a tenkém střevě (31,8 %) (Søreide et al., 2016). Distribuce mezi pohlavím je zhruba rovnoměrná a medián věku pacientů při diagnóze je okolo 65. roku života. GIST se ovšem vyskytuje i u dětí (Miettinen et al., 2005). Většina případů GIST je symptomatická (81,3 %). Nejčastějšími symptomy jsou bolest v oblasti břicha, gastrointestinální krvácení a obstrukce. 49 % nádorů jsou větší než 5 cm a pouze 13 % jich je menších než 2 cm (Søreide et al., 2016).

GIST je heterogenním onemocněním s různou molekulární příčinou vzniku (viz Obrázek 2 na str. 9). Se vznikem GIST jsou spojovány především mutace v genech *KIT* (60-80 %) a *PDGFRA* (5-15 %), přičemž pokud buňky nádoru mají mutaci v *KIT*, nemají ji v *PDGFRA* a naopak (Heinrich et al., 2003; Hirota et al., 1998; Naito et al., 2023). Častá je u buněk GIST exprese CD34 antigenu (Monihan et al., 1994). Pozitivní na přítomnost KIT receptoru i CD34 jsou Cajalovy intersticiální buňky, které se podílí na peristaltice trávicího traktu (Thomsen et al., 1998). Z těchto buněk (případně jejich prekurzorů) GIST vznikají (Hirota et al., 1998; Zhou et al., 2024).

GIST jsou obvykle sporadického charakteru, ale můžeme se setkat i s familiární formou, u které byly popsány mutace v *KIT/PDGFRA* (Fornasarig et al., 2020; Nishida et al., 1998). Některá genetická onemocnění jsou spojena s větším rizikem vzniku GIST s wild-type (WT) charakterem (tedy GIST bez mutace v *KIT* nebo *PDGFRA*), jako například autozomálně dominantní onemocnění neurofibromatóza typu 1 a Carney-Stratakisův syndrom (Carney & Stratakis, 2002; Miettinen et al., 2006; Mussi et al., 2008).

Pediatrický GIST (u dětí a mladistvých do 21 let) tvoří pouze 1,4 – 2,6 % všech GIST (Miettinen et al., 2005; Prakash et al., 2005), jeho výskyt je častější u dívek než u chlapců a většinou (z 90 %) je lokalizován v žaludku (Raitio et al., 2021). *KIT* a *PDGFRA* mutace nejsou u pediatrických pacientů tak časté jako u dospělých. *KIT* mutace se vyskytují zhruba ve 14 % a *PDGFRA* jen v 8 %. Výskyt těchto mutací nemá vliv na mortalitu, která je u pediatrických GIST obecně nízká (Raitio et al., 2021), pozorována byla ale podobná míra aktivovaného (fosforylovaného) KIT jako u GIST s *KIT* mutacemi (Janeway et al., 2007).

Metastazující GIST je rezistentní na radioterapii a cytotoxické léky a před tyrosinkinazovými inhibitory byla jedinou možností léčby operace. Prognóza těchto pacientů tak byla velmi špatná. Doba pětiletého přežití byla zhruba 12 % a medián přežití okolo 18–24 měsíců (Naito et al., 2023; Ng et al., 1992). Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) ale schválil již několik tyrosinkinazových inhibitorů k léčbě této diagnózy cílících na mutace v *KIT* a *PDGFRA*, což vedlo ke zlepšení výsledků přežití (Zhou et al., 2024).



Obrázek 2: Procentuální zastoupení jednotlivých skupin pacientů s GIST.

Převzato z (Wada et al., 2016), upraveno v Canvě.

3.1.1 GIST s mutací v *KIT*

Mutace v *KIT* receptoru vedoucí ke GIST jsou obvykle (zhruba 60 %) v JM doméně, která je kódovaná exonem 11 (Wada et al., 2016) (viz Obrázek 2 na str. 9). Mezi nejčastější patří mutace v místech na 5' konci, například delece různého počtu nukleotidů v kodonech 550-576. Velmi častá je konkrétně p.557_558del (tedy delece aminokyselin tryptofan a lysin na pozicích 557 a 558). Tato delece je spojována s vyšším výskytem metastáz (Pai et al., 2017; Wardelmann et al., 2003). Mimo tento hot-spot na 5' konci exonu 11 byl popsán druhý hot-spot na 3' konci a byl označen jako vnitřní tandemové duplikace. GIST s touto mutací je častěji lokalizován v žaludku než v jiných částech trávicího traktu a je navíc častější u žen než u mužů. Jedná se ale o poměrně vzácnou mutaci (Antonescu et al., 2003; Lasota et al., 2003).

Mutace se dále mohou vyskytovat v exonu 9 kódujícím extracelulární doménu. Jejich výskyt je zhruba 10 % (Wada et al., 2016). Nejčastější mutací v exonu 9 je duplikace nukleotidů kódujících aminokyseliny alanin a tyrosin (p.A502_Y503dup), která je spojena s vyšším výskytem GIST v tenkém střevě (Lasota et al., 2000). V exonu 9 bylo pozorováno minimálně dalších 18 mutací mezi nimiž jsou například bodové mutace, delece, inserce či duplikace. Ty jsou ovšem mnohem méně četné než duplikace alaninu a tyrosinu. Mutace v exonu 9 metastazují spíše do pobřišnice než do jater, jako je tomu u ostatních GIST (Künstlinger et al., 2013). Původně se předpokládalo, že jsou mutace v exonu 9 spojené s agresivnější formou GIST (Antonescu et al., 2003). Vyšší agresivita je ovšem obecně spojována s GIST, které se vyskytují v tenkém střevě, a to bez ohledu na konkrétní mutace. Častý výskyt GIST s mutacemi v exonu 9 v tenkém střevě tedy vedl k původnímu závěru, že větší agresivita je v tomto případě dána mutací, nikoliv lokalizací (Künstlinger et al., 2013; Matthews et al., 2005).

GIST vzniká také v případě mutací exonů 13 a 17 kódujících kinasovou doménu (Zhou et al., 2024). Velmi vzácně se také může objevit mutace v jiných místech jako například v exonu 8 (také kódujícím extracelulární doménu). Frekvence této mutace je ale <0,2 % všech GIST (Huss et al., 2013).

3.1.2 GIST s mutací v *PDGFRA*

Mutace v genu *PDGFRA* jsou méně časté než v *KIT*. Jedná se zhruba o 5-15 % všech GIST oproti 60-80 % GIST s mutací v *KIT* genu (Naito et al., 2023). Většina mutací v *PDGFRA* se nachází v exonu 18 kódujícím TK2. Dále se také vyskytují v exonech 12 a 14 (viz Obrázek 2 na str. 9). Jednotlivé exony jsou homologní s výskytem mutací v *KIT*. Exon 10 *PDGFRA* je

homologní exonu 9 v *KIT*, který je 2. nejčastěji mutovaným exonem u GIST s mutací v *KIT*. V exonu 10 *PDGFRA* ale mutace pozorovány nebyly. Nejčastější *PDGFRA* mutací v GIST je substituce p.D842V v exonu 18 a stejně jako většina GIST s mutací v tomto exonu jsou lokalizovány převážně v žaludku. Dalšími případy mutací v exonu 18 jsou p.D842Y, p.D842I nebo p.D846Y. Příkladem mutace v exonu 12 (kódujícím JM doménu) je substituce p.V561D. Mutace v TK1, tedy v exonu 14, je nejméně častá. Jedná se o mutaci p.N659K (Corless et al., 2005; Lasota et al., 2004).

3.1.3 Wild-type GIST

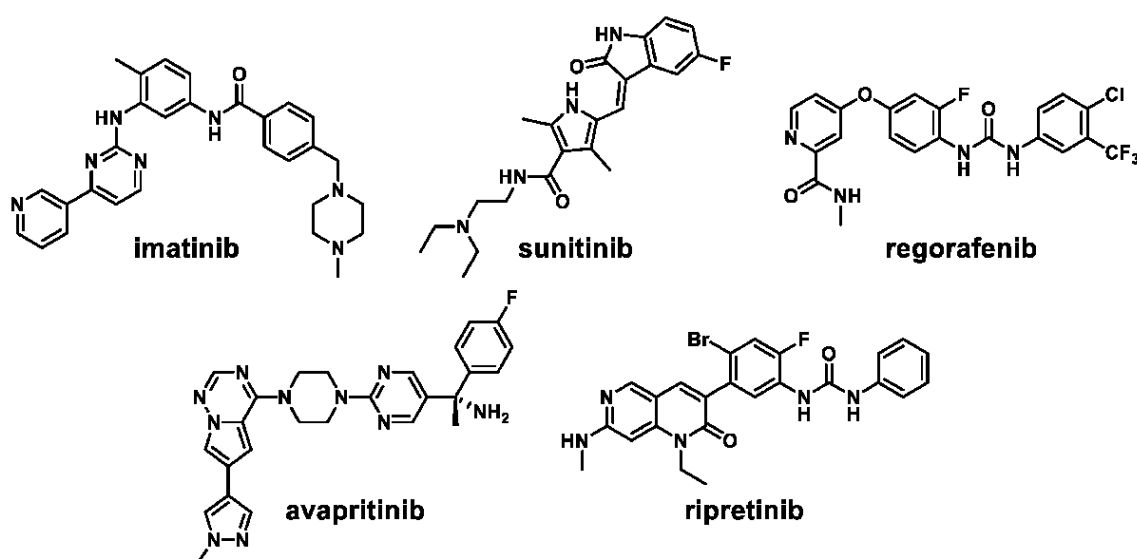
GIST, který nemá mutaci v *KIT* ani *PDGFRA* se označuje jako WT GIST, někdy také *KIT/PDGFRA* wild-type GIST, a představuje zbylých zhruba 10-15 % všech GIST. WT GIST jsou děleny na SDH-kompetentní (sukcinátdehydrogenasa-kompetentní) a SDH-deficientní WT GIST. Častěji se vyskytuje SDH-deficientní WT GIST, který je lokalizován v žaludku. Je typický pro pediatrické GIST a častěji se tedy vyskytuje u dívek a žen (Boikos et al., 2016; Naito et al., 2023). Velká část SDH-deficientních GIST má mutaci v jedné ze 4 podjednotek SDH komplexu. SDH-kompetentní GIST se podobně jako *KIT/PDGFRA* mutované GIST vyskytují u pacientů vyššího věku. Často jsou lokalizované v tenkém střevě a oproti SDH-deficientním GIST mají agresivnější průběh. U SDH-kompetentních GIST se vyskytují mutace například v genech *BRAF*, *CBL* nebo v genu kódujícím neurofibromin 1 (Boikos et al., 2016). Dále může docházet k fúzím některého z genu *FGFR1* (receptor fibroblastového růstového faktoru 1) nebo *NTRK3* (neurotrofní receptorová tyrosinkinasa typu 3) s dalším genem (Shi et al., 2016).

4 Inhibitory tyrosinkinas

Chybná aktivita proteinových kinas je pozorována u různých onemocnění člověka. Jsou jimi například rakovina, diabetes, autoimunitní onemocnění a kardiovaskulární poruchy. Vývoj inhibitorů proteinových kinas je tak cílem mnoha výzkumů (Roskoski, 2016). Tyrosinkinasové inhibitory jsou skupinou léků patřící do tzv. cílené léčby, která se zaměřuje na specifické molekuly účastnící se růstu a proliferace nádorových buněk, které následně inhibuje. To vede k inhibici samotné proliferace (Ebrahimi et al., 2023). FDA schválilo zhruba 80 inhibitorů proteinových kinas z toho 43 inhibuje RTKs a 20 nRTKs. Většina z nich jsou orálně podávané nízkomolekulární léky, využívající se na léčbu novotvarů. 27 z 80 schválených inhibitorů se pak dá využít k léčbě více než jedné diagnózy (Roskoski, 2024).

Inhibitory tyrosinkinas lze rozdělit do 7 základních skupin. Inhibitory ze skupin I, I $\frac{1}{2}$, II, III, IV a V se vážou nekovalentně, zatímco inhibitory ze skupiny VI jsou označovány jako takzvané ireverzibilní inhibitory – vážou se kovalentně. Inhibitory ze skupin I, I $\frac{1}{2}$, a II se vážou do oblasti ATP vazebného místa. Inhibitory patřící do skupiny I se vážou na aktivní enzym. Oproti tomu inhibitory ze skupin I $\frac{1}{2}$ a II se vážou na inaktivní enzym a odlišuje je konformace, kterou zaujímá DFG motiv při vazbě inhibitoru. Inhibitory ze skupin III a IV jsou alosterickými inhibitory. Pro skupinu III je typická vazba v blízkosti ATP vazebného místa; na rozdíl od inhibitorů ze skupiny IV, které se do jeho blízkosti nevážou. Skupinu V tvoří bivalentní inhibitory, které se vážou na dvě různá místa (Roskoski, 2024).

Inhibitory k léčbě GIST jsou například imatinib, sunitinib, regorafenib a ripretinib, které patří do skupiny II a avapritinib patřící do skupiny I (Zhou et al., 2024) (viz Obrázek 3).



Obrázek 3: Struktura vybraných TKI k léčbě GIST. Převzato z (Nam et al., 2022).

4.1 Imatinib (STI-571, Glivec®/Gleevec®)

Vývoj imatinibu (nejprve označovaného jako CGP 57148, později STI-571), který je také znám pod obchodními názvy Glivec® případně Gleevec®, byl započat při hledání inhibitoru proteinkinasy C (serin/threoniová kinasa), při kterém byla popsána nová třída inhibitorů proteinových kinas – fenylamino-pyrimidiny (Zimmermann et al., 1996). Jejich deriváty byly následně testovány jako inhibitory pro další proteinové kinasy, kterými byly PDGFR a nереceptorová Abelsonova tyrosinkinasa (Abl). Výhodnou, co se týče inhibice Abl kinasy, se ukázala být přidaná amidová funkční skupina na fenylovém kruhu a methylová skupina na pozici 6 fenylu. Tato methylová skupina zvyšuje selektivitu a její přítomnost vedla ke snížení inhibice proteinkinasy C (Zimmermann et al., 1997). Syntetizován tak byl derivát označený CGP 57148 vykazující inhibici PDGF a Abl kinas (Buchdunger et al., 1996) a Bcr-Abl (Druker et al., 1996).

Imatinib byl jako první tyrosinkinasaový inhibitor schválen v roce 2001, a to k léčbě chronické myeloidní leukémie. K léčbě pokročilého, nebo metastazujícího GIST byl schválen následující rok (Cohen et al., 2002; Demetri et al., 2002). Jedná se o orálně podávaný lék, který se velmi dobře vstřebává (Peng et al., 2005). Doporučená dávka je 400 mg jednou denně a pro pacienty s exon 9 mutací 800 mg denně (Van Glabbeke, 2010; Verweij et al., 2004). Na metabolismu imatinibu v těle se podílí především cytochrom P450 3A4. Nejčastějším metabolitem imatinibu je N-desmethyl imatinib, který má podobnou biologickou aktivitu jako imatinib (Cohen et al., 2002).

Imatinib patří mezi inhibitory skupiny II, váže se do ATP vazebného místa katalytické domény tyrosinkinasy, a to přednostně v autoinhibovaném stavu receptoru. Vazba imatinibu na tyrosinkinasy v autoinhibovaném stavu zajišťuje specifitu jen na malé množství tyrosinkinasy, kterými jsou Abl, KIT a PDGFR (Mol et al., 2004) Imatinib tak zamezuje navázání ATP a v souvislosti na to i aktivaci samotné kinasy (Linev et al., 2018), nedokáže však udržet KIT v autoinhibovaném stavu. Je totiž příliš velký a nevejde se do prostoru tvořeného hydrofobním úsekem mezi TK1 a TK2 (KID doména). Důsledkem toho ruší autoinhibici, a to kvůli sterickému pnutí, ke kterému dochází s postranním řetězcem fenylalaninu z DFG motivu, který tak mění svou pozici oproti autoinhibovanému stavu. Tím je autoinhibice zrušena. (Mol et al., 2004).

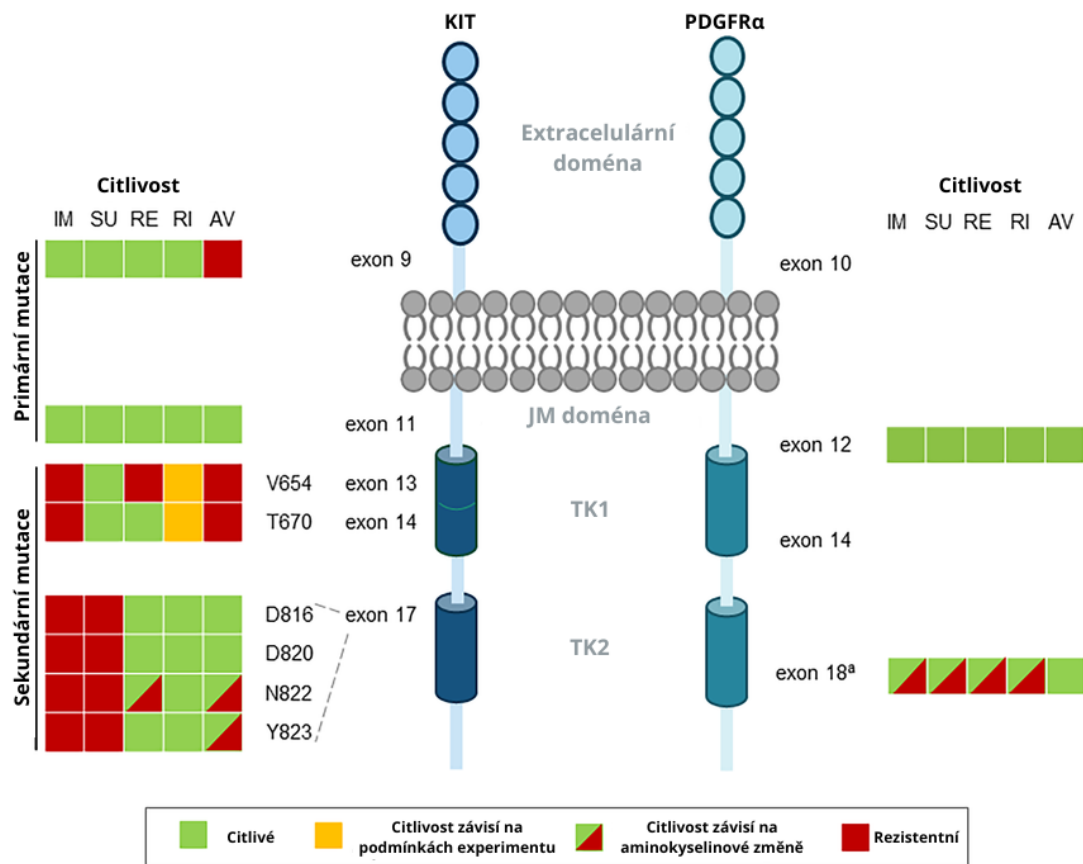
První fáze klinického testování probíhala v druhé polovině roku 2000 a účastnilo se jí 40 pacientů. 36 z nich byl diagnostikován GIST a zbylí 4 měli jiné sarkomy měkké tkáně. Pozorována byla účinnost imatinibu proti GIST a byly zaznamenány nežádoucí účinky jím

vyvolané. Třem skupinám po 8 pacientech byla podávána dávka 400 mg imatinibu jednou denně, 300 mg dvakrát denně a 500 mg dvakrát denně, a šestnácti pacientům byla podávána dávka 400 mg dvakrát denně. U 19 pacientů účastnících se této studie byla pozorována částečná odpověď na léčbu (tzn. minimálně 30 % regrese nádrou), u 7 z nich došlo ke stabilizaci onemocnění a u 4 k progresi. U všech pacientů s jiným sarkomem měkké tkáně došlo k progresi onemocnění. Toxicita limitující dávku byla pozorována u pacientů, kterým bylo podáváno 500 mg imatinibu 2x denně. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly pozorovány u všech pacientů účastnících se této studie, byla vyrážka (u 22 pacientů, u dvou pacientů vedla až ke snížení dávky), otok (u 30 pacientů) a periorbitální otok (u 12 pacientů). Diarea a nevolnost byly pozorovány u 14, respektive 17 pacientů a zvracení bylo pozorováno pouze u jednoho pacienta. U pacientů, kterým bylo podáváno 500 mg 2x denně, byly všechny pozorované nežádoucí účinky hodnoceny stupněm 3 a patřila mezi ně nevolnost a/nebo zvracení, otok a dušnost (Van Oosterom et al., 2001).

Užití imatinibu má význam jak v adjuvantní, tak neadjuvantní léčbě. Cílem neadjuvantní léčby je zmenšit nádor před jeho samotným operativním odstraněním. Při adjuvantní léčbě imatinibem je naopak podáván pacientům po operativním zákroku, aby se snížila pravděpodobnost relapsu (Von Mehren, 2008). Vysazení imatinibu vede u většiny pacientů k progresi onemocnění, tudíž pokud nevyvolává významné nežádoucí účinky, není jeho vysazení doporučeno (Le Cesne et al., 2010).

Velkým problémem při léčbě pomocí imatinibu (a dalších TKI) je rezistence. Tu můžeme rozdělit na rezistenci primární a sekundární. V případě primární rezistence dochází k progresi do 3 měsíců od zahájení léčby. Dochází k ní u zhruba 12–14 % pacientů s GIST (Demetri et al., 2002; Van Glabbeke et al., 2005). Mutací s primární rezistencí na imatinib je p.D842V mutace v exonu 18 *PDGFRA* (Heinrich et al., 2003). Mutace v exonu 11 *KIT* mají na imatinib lepší odezvu, a to i v porovnání mutacemi v exonu 9 nebo WT GIST (Heinrich et al., 2008). Sekundární rezistence se vyznačuje progresí při léčbě imatinibem poté, co se na počátku podávání imatinibu stav pacienta zlepšil a dochází k ní u zhruba 40–50 % pacientů (C. R. Antonescu et al., 2005; Desai et al., 2007; Wardelmann et al., 2006). Mechanismem vzniku sekundární rezistence je výskyt sekundárních mutací. Jedná se o mutace ve stejné alele *KIT* genu, ve které došlo k primární mutaci (tedy v cis poloze). Sekundární mutace se často vyskytují u GIST s primární mutací v *KIT* exonu 11 a samotné sekundární mutace se vyskytují v exonech 13 a 14 (ATP vazebná doména) a 17 a 18 (A-smyčka), přičemž nádory se sekundární mutací v exonu 14 vykazují agresivnější charakter (Antonescu et al., 2005; L. L. Chen et al., 2004; Wardelmann et al., 2006). Obvykle se jedná o missense mutace jedné aminokyseliny

v kinasové doméně (Nishida et al., 2008), například bodová mutace p.V654A v exonu 13 vede ke strukturální změně KIT a tím ke snížené afinitě imatinibu (McLean et al., 2005) (viz Obrázek 4).



Obrázek 4: Citlivost TKI na jednotlivé primární a sekundární mutace. ^a Pouze avapritinib (a v nízké míře také ripretinib) inhibují p.D842V mutace. Zkratky: IM, imatinib; SU, sunitinib; RE, regorafenib; RI, ripretinib; AV, avapritinib. Převzato z (Bauer et al., 2021), upraveno v Canvě.

4.2 Sunitinib (SU11248, Sutent[®])

Sunitinib je stejně jako imatinib nízkomolekulárním TKI ze skupiny II. Váže se do ATP vazebného místa několika různých RTKs, kterými jsou např. receptory pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR), FLT3 (FMS-like tyrosinkinasa), PDGFR a KIT (Abrams et al., 2003; Mendel et al., 2003; O'Farrell et al., 2003). Sunitinib je metabolizován stejným enzymem jak imatinib, tedy CYP3A4, na primární aktivní metabolit N-desethyl sunitinib (Goodman et al., 2007).

Sunitinib byl v roce 2006 schválen FDA k léčbě karcinomu ledvin a GIST s rezistencí na imatinib (Goodman et al., 2007). Doporučená dávka je 50 mg/den po dobu 4 týdnů následovaných 2 týdny bez sunitinibu (4/2). Toto dávkování bylo testováno oproti 25 mg

a 75 mg a také v porovnání s 2 týdny na sunitinibu, 1 týdnem bez sunitinibu (2/1) a 2 týdny na, 2 týdny bez (2/2). Ve studii bylo 97 pacientů s rezistencí nebo intolerancí na imatinib. 2 ze 4 pacientů s dávkováním 75 mg/den (2/2) vykazovali toxicitu vedoucí k omezení dávky, a tak bylo za maximální tolerovanou dávku určeno 50 mg/den. 7 % pacientů zaznamenalo částečnou odpověď a 29 % stabilizaci onemocnění trvající 6 měsíců nebo déle. Nežádoucími účinky spojenými s užíváním sunitinibu jsou nejčastěji únava, diarea a nevolnost. Obvykle se jedná o mírné až středně závažné projevy. U 37 % pacientů byl pozorován tzv. syndrom ruka-noha (kožní změny na dlaních a chodidlech) a u 29 % byl zaznamenán vysoký krevní tlak (Demetri et al., 2009).

Na rozdíl od imatinibu mají pacienti s mutací v *KIT* v exonu 9 při léčbě sunitinibem lepší výsledky než pacienti s mutacemi v exonu 11 (Reichardt et al., 2016). Sunitinib je účinný v léčbě GIST s některými sekundárními mutacemi, které vedly k rezistenci na imatinib. Jedná se například o mutaci p.V654A v exonu 13 nebo p.T670I v exonu 14. Stejně jako na imatinib je i na sunitinib rezistentní primární mutace p.D842V v exonu 18 *PDGFRA* (Prenen et al., 2006). Sunitinib tedy sice řeší některé případy sekundární rezistence způsobené mutacemi v exonech 13 a 14, stále ale není řešením sekundární rezistence související se sekundárními mutacemi v exonech 17 a primární rezistencí na mutaci v exonu 18 (viz Obrázek 4 na str. 15).

4.3 Regorafenib (BAY 73-4506, Stivarga®)

Dalším z TKI patřícím do skupiny II je regorafenib, znám pod obchodním názvem Stivarga®. Regorafenib inhibuje řadu RTKs, které hrají roli v onkogenezi a angiogenezi, kterými jsou například VEGFR, TIE2, FGFR1 a KIT (Wilhelm et al., 2011). Nejprve se začal využívat k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu (schválen FDA byl v roce 2012), následně jako 3. linie léčby pro pacienty s GIST (tedy pro ty pacienty, u kterých nebyla účinná léčba imatinibem ani sunitinibem, případně došlo ke vzniku rezistence) a později také k léčbě hepatocelulárního karcinomu (Grothey et al., 2020).

V 1. fázi klinického testování (kterého se účastnilo 53 pacientů s různými solidními nádory, tedy nejenom s GIST) byla stanovena doporučená dávka. Pacienti byli rozdělení do 8 skupin s postupně se zvyšující dávkou regorafenibu od 10 do 220 mg. Kromě skupiny jedna (z níž byli pacienti přesunuti do skupiny 2) byl pacientům regorafenib podáván 21 dní, které byly následovány 7 dny bez regorafenibu. Při dávce 220 mg se u 5 ze 12 pacientů objevily dávku limitující toxické účinky. Doporučené dávkování je tedy 160 mg regorafenibu jednou denně v cyklech 21/7. Nejčastější nežádoucí účinky jsou podobné jako u sunitinibu; jsou jimi

syndrom ruka-noha, hypertenze a diarea. U 66 % pacientů byla pozorována odezva na regorafenib v podobě částečné odpovědi nebo stabilizace onemocnění (60 % a 6 %) (Mross et al., 2012). Ve 2. fázi klinického testování regorafenibu (u pacientů s GIST po selhání léčby imatinibem a sunitinibem) byla pozorována částečná odpověď u 4 ze 33 pacientů a stabilizace onemocnění u 22 pacientů (12 % a 66 %) (George et al., 2012).

Imatinib i sunitinib vykazují rezistenci u pacientů s mutací v *KIT* v exonu 17. V případě regorafenibu byla provedena 2. fáze klinického testování na GIST se sekundární mutací v tomto exonu. Výsledky studie byly hodnoceny u 15 pacientů – u 6 byla zaznamenána částečná odpověď a u 8 stabilizace onemocnění (Yeh et al., 2017) (viz Obrázek 4 na str. 15).

4.4 Avapritinib (BLU-285, Ayvakit®)

Přes velký pokrok v možnostech léčby pacientů s GIST stále zůstávala problémem primární rezistence na imatinib (a další TKI typu II) u pacientů s *PDGFRA* mutací p.D842V v exonu 18. V lednu roku 2020 byl schválen avapritinib k první linii léčby pacientů s GIST s touto mutací. Jedná se o orálně podávaný inhibitor skupiny I, který se váže na aktivní konformaci receptoru. Jeho doporučené dávkování je 300 mg jednou denně (U.S. Food and Drug Administration, 2020). V roce 2021 byl avapritinib FDA schválen také k léčbě systémové mastocytózy (U.S. Food and Drug Administration, 2021).

V první fázi klinického testování byla pozorována odpověď na léčbu u 49 z 56 pacientů s *PDGFRA* p.D842V mutací. 9 % pacientů zaznamenalo kompletní odpověď, 79 % částečnou odpověď a u zbylých pacientů došlo ke stabilizaci onemocnění. Mezi nežádoucí účinky na léčbu avapritinibem patří nevolnost, diarea a únava. Mezi vážnější nežádoucí účinky patří anemie, která byla pozorována u 17 % pacientů. U 40 % pacientů se vyskytlo ovlivnění kognitivních funkcí (např. poruchy paměti, zmatenost atd.), obvykle se ale jednalo pouze o mírné projevy (Heinrich et al., 2020). Při porovnání avapritinibu a regorafenibu jako léčiv 3. linie nebyl pozorován žádný výrazný rozdíl (Kang et al., 2021).

I u pacientů, kterým je podávaný avapritinib, může dojít ke vzniku sekundární rezistence. Vzniká v důsledku sekundárních mutací *PDGFRA* především v exonech 13, 14 a 15 a pro pacienty znamená špatnou prognózu s mediánem přežití od doby progresu pouze 5,2 měsíců (Grunewald et al., 2021).

4.5 Ripretinib (DCC-2618, Qinlock®)

Přestože ripretinib, používaný jako 4. linie léčby GIST, řadíme stejně jako imatinib, sunitinib i regorafenib do skupiny II TKI, liší se od dříve popsanych inhibitorů místem, do kterého se váže. Předchozí inhibitory skupiny II se vázaly do ATP vazebného místa inaktivovaného receptoru, zatímco ripretinib se váže do tzv. „switch kapsy“, čímž zabraňuje přechodu receptoru do aktivní konformace (Smith et al., 2019). Ripretinib byl schválen v roce 2020 pro pacienty s GIST, kterým selhala léčba imatinibem a minimálně dvěma dalšími TKI (Kumar et al., 2023).

V preklinických studiích vykazoval ripretinib inhibici velké řady primárních i sekundárních mutací *KIT* i *PDGFRA*, včetně mutace p.D842V, způsobující primární rezistenci na imatinib, sunitinib i regorafenib. Avapritinib ale tuto mutaci inhibuje 10x silněji než ripretinib (Smith et al., 2019). V první fázi klinického testování byl ripretinib podáván pacientům s GIST, u kterých selhala léčba minimálně jedním inhibitorem. Pozorována byla například doba přežití bez progresu. Její medián byl u pacientů, kterým byl ripretinib podáván jako 2. linie léčby 10,7 měsíců, u pacientů s ripretinibem jako 3. linií léčby 8,3 měsíců a jako 4. linie léčby 5,5 měsíců (Janku et al., 2020). Na základě těchto výsledků proběhla studie, porovnávající význam ripretinibu oproti sunitinibu jako léčiva podávaného v druhé linii. Oproti výsledkům z první fáze klinického testování nebyl pozorován významný rozdíl při použití ripretinibu oproti sunitinibu jako léčiva 2. linie (Bauer et al., 2022). Častými nežádoucími účinky spojenými s léčbou ripretinibem jsou alopecie, bolest svalstva, nevolnost a syndrom ruka-noha (Blay et al., 2020).

Všechny výše popsané TKI jsou využívány k léčbě pacientů, kteří mají mutaci v genech *KIT* nebo *PDGFRA*. Jednotlivé mutace, které se mohou u pacientů s GIST vyskytnout různě reagují na léčbu pomocí jednotlivých TKI (viz Obrázek 4 na str. 15).

4.6 Další tyrosinkinasové inhibitory

Pro pacienty s WT GIST jsou oproti pacientům s mutacemi v *KIT* nebo *PDGFRA* jen omezené možnosti léčby. Pacienti s GIST s *NTRK* fúzním genem jsou léčeni pomocí larotrectinibu, případně entrectinibu, které byly schváleny k léčbě solidních nádorů s *NTRK* fúzním genem (U.S. Food and Drug Administration, 2018, 2019). Vzhledem k malé četnosti výskytu těchto mutací ale není velké množství dat a jednotlivých studií se účastnily pouze jednotky pacientů s touto mutací. Stejně tomu je i u pacientů s *BRAF* p.V600E mutací, u které byl pozorován jeden úspěšný případ léčby pomocí dabrafenibu (Falchook et al., 2013).

I přes veškerý pokrok v léčbě pacientů s metastazujícím GIST, zůstávají skupiny pacientů, pro které není dostupná léčba. Jedná se například o pacienty s SDH-deficientním GIST a pacienty s intolerancí nebo rezistencí na dostupnou léčbu (Naito et al., 2023). Testovány tak jsou nové TKI, jako je například dovitinib pro pacienty s intolerancí nebo rezistencí na imatinib (Joensuu et al., 2017). Další možností pro pokrok v léčbě je kombináční terapie. Právě probíhá například 3. fáze klinického testování sunitinibu s bezuclastinibem (CGT9486), který je inhibitorem skupiny I a inhibuje *KIT* mutace v exonech 17 a 18. (Naito et al., 2023).

5 Závěr

Tato práce shrnuje význam tyrosinkinas v GIST a představuje současné možnosti jeho léčby s využitím tyrosinkinasových inhibitorů. První TKI k léčbě GIST byl schválen v roce 2002, od té doby jich bylo schváleno hned několik a přinesly významný pokrok a zlepšení špatné prognózy pro pacienty s tímto onemocněním. Chirurgické odstranění nádoru i tak ale představuje významnou součást léčby.

GIST je heterogenním onemocněním, které je způsobené mutacemi v genech *KIT* a *PDGFRA* (tyrosinkinas z podrodiny III), vzácněji také v jiných genech. Tato rozmanitost vede k různé odpovědi na jednotlivé inhibitory. Pro léčbu navíc představuje velkou překážku vznik sekundárních mutací, a tedy i sekundární rezistence, která vzniká u většiny pacientů. I přes několik linií léčby a schválení několika různých inhibitorů s odlišným mechanismem účinku, je rezistence na léčbu stále aktuálním problémem. Navíc současná léčba nepokrývá veškeré mutace vedoucí ke GIST, tudíž jsou stále skupiny pacientů, pro které cílená léčba dosud není. To představuje výzvu pro budoucí výzkum.

6 Seznam použité literatury

* sekundární citace

Abrams, T. J., Lee, L. B., Murray, L. J., Pryer, N. K., & Cherrington, J. M. (2003). SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2(5), 471–478.

Aifa, S., Aydin, J., Nordvall, G., Lundström, I., Svensson, S. P. S., & Hermanson, O. (2005). A basic peptide within the juxtamembrane region is required for EGF receptor dimerization. *Experimental Cell Research*, 302(1), 108–114.

<https://doi.org/10.1016/J.YEXCR.2004.08.032>

Antonescu, C. R., Besmer, P., Guo, T., Arkun, K., Hom, G., Koryotowski, B., Leversha, M. A., Jeffrey, P. D., Desantis, D., Singer, S., Brennan, M. F., Maki, R. G., & DeMatteo, R. P. (2005). Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 11(11), 4182–4190.

<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2245>

Antonescu, C. R., Sommer, G., Sarraf, L., Tschernyavsky, S. J., Riedel, E., Woodruff, J. M., Robson, M., Maki, R., Brennan, M. F., Ladanyi, M., DeMatteo, R. P., & Besmer, P. (2003). Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 9(9), 3329–3337.

*Ashman, L. K. (1999). The biology of stem cell factor and its receptor C-kit. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 31(10), 1037–1051.

[https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(99\)00076-X](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(99)00076-X)

*Bauer, S., George, S., von Mehren, M., & Heinrich, M. C. (2021). Early and Next-Generation KIT/PDGFRA Kinase Inhibitors and the Future of Treatment for Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor. *Frontiers in Oncology*, 11.

<https://doi.org/10.3389/FONC.2021.672500>

Bauer, S., Jones, R. L., Blay, J. Y., Gelderblom, H., George, S., Schöffski, P., Von Mehren, M., Zalcberg, J. R., Kang, Y. K., Razak, A. A., Trent, J., Attia, S., Le Cesne, A., Su, Y., Meade, J., Wang, T., Sherman, M. L., Ruiz-Soto, R., & Heinrich, M. C. (2022). Ripretinib Versus Sunitinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor After Treatment With Imatinib (INTRIGUE): A Randomized, Open-Label, Phase III

- Trial. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40(34), 3918–3928. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00294>
- Besmer, P., Murphy, J. E., George, P. C., Qiu, F., Bergold, P. J., Lederman, L., Snyder, H. W., Brodeur, D., Zuckerman, E. E., & Hardy, W. D. (1986). A new acute transforming feline retrovirus and relationship of its oncogene v-kit with the protein kinase gene family. *Nature*, 320(6061), 415–421. <https://doi.org/10.1038/320415A0>
- Blay, J. Y., Serrano, C., Heinrich, M. C., Zalcberg, J., Bauer, S., Gelderblom, H., Schöffski, P., Jones, R. L., Attia, S., D'Amato, G., Chi, P., Reichardt, P., Meade, J., Shi, K., Ruiz-Soto, R., George, S., & von Mehren, M. (2020). Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 21(7), 923–934. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30168-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30168-6)
- Boikos, S. A., Pappo, A. S., Killian, J. K., LaQuaglia, M. P., Weldon, C. B., George, S., Trent, J. C., Von Mehren, M., Wright, J. A., Schiffman, J. D., Raygada, M., Pacak, K., Meltzer, P. S., Miettinen, M. M., Stratakis, C., Janeway, K. A., & Helman, L. J. (2016). Molecular Subtypes of KIT/PDGFRα Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncology*, 2(7), 922–928. <https://doi.org/10.1001/JAMAONCOL.2016.0256>
- Buchdunger, E., Zimmermann, J., Mett, H., Meyer, T., Müller, M., Druker, B. J., & Lydon, N. B. (1996). Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Research*, 56(1), 100–104.
- Carney, J. A., & Stratakis, C. A. (2002). Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *American Journal of Medical Genetics*, 108(2), 132–139. <https://doi.org/10.1002/AJMG.10235>
- Caruana, G., Cambareri, A. C., & Ashman, L. K. (1999). Isoforms of c-KIT differ in activation of signalling pathways and transformation of NIH3T3 fibroblasts. *Oncogene*, 18(40), 5573–5581. <https://doi.org/10.1038/SJ.ONC.1202939>
- Chan, P. M., Ilangumaran, S., Rose, J. La, Chakrabarty, A., & Rottapel, R. (2003). Autoinhibition of the Kit Receptor Tyrosine Kinase by the Cytosolic Juxtamembrane Region. *Molecular and Cellular Biology*, 23(9), 3067. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.9.3067-3078.2003>
- Chen, L. L., Trent, J. C., Wu, E. F., Fuller, G. N., Ramdas, L., Zhang, W., Raymond, A. K., Prieto, V. G., Oyediji, C. O., Hunt, K. K., Pollock, R. E., Feig, B. W., Hayes, K. J., Choi, H., Macapinlac, H. A., Hittelman, W., Velasco, M. A., Patel, S., Burgess, M. A.,

- ... Frazier, M. L. (2004). A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Research*, *64*(17), 5913–5919. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0085>
- *Chen, P. H., Chen, X., & He, X. (2013). Platelet-derived growth factors and their receptors: structural and functional perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1834*(10), 2176–2186. <https://doi.org/10.1016/J.BBAPAP.2012.10.015>
- Cohen, M. H., Williams, G., Johnson, J. R., Duan, J., Gobburu, J., Rahman, A., Benson, K., Leighton, J., Kim, S. K., Wood, R., Rothmann, M., Chen, G., U, K. M., Staten, A. M., & Pazdur, R. (2002). Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, *8*(5), 935–942.
- Corless, C. L., Schroeder, A., Griffith, D., Town, A., McGreevey, L., Harrell, P., Shiraga, S., Bainbridge, T., Morich, J., & Heinrich, M. C. (2005). PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *23*(23), 5357–5364. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.14.068>
- d'Auriol, L., Mattei, M. G., Andre, C., & Galibert, F. (1988). Localization of the human c-kit protooncogene on the q11-q12 region of chromosome 4. *Human Genetics*, *78*(4), 374–376. <https://doi.org/10.1007/BF00291740>
- Demetri, G. D., Heinrich, M. C., Fletcher, J. A., Fletcher, C. D. M., Van Den Abbeele, A. D., Corless, C. L., Antonescu, C. R., George, S., Morgan, J. A., Chen, M. H., Bello, C. L., Huang, X., Cohen, D. P., Baum, C. M., & Maki, R. G. (2009). Molecular Target Modulation, Imaging, and Clinical Evaluation of Gastrointestinal Stromal Tumor Patients Treated with Sunitinib Malate after Imatinib Failure. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, *15*(18), 5902. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0482>
- Demetri, G. D., von Mehren, M., Blanke, C. D., Van den Abbeele, A. D., Eisenberg, B., Roberts, P. J., Heinrich, M. C., Tuveson, D. A., Singer, S., Janicek, M., Fletcher, J. A., Silverman, S. G., Silberman, S. L., Capdeville, R., Kiese, B., Peng, B., Dimitrijevic, S., Druker, B. J., Corless, C., ... Joensuu, H. (2002). Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *The New England Journal of Medicine*, *347*(7), 472–480. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA020461>
- Desai, J., Shankar, S., Heinrich, M. C., Fletcher, J. A., Fletcher, C. D., Manola, J., Morgan, J. A., Corless, C. L., George, S., Tuncali, K., Silverman, S. G., Van Den Abbeele, A. D.,

- Van Sonnenberg, E., & Demetri, G. D. (2007). Clonal evolution of resistance to imatinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, *13*(18 Pt 1), 5398–5405. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0858>
- Druker, B. J., Tamura, S., Buchdunger, E., Ohno, S., Segal, G. M., Fanning, S., Zimmermann, J., & Lydon, N. B. (1996). Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nature Medicine*, *2*(5), 561–566. <https://doi.org/10.1038/NM0596-561>
- *Du, Z., & Lovly, C. M. (2018). Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Molecular Cancer* *2018 17:1*, *17*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/S12943-018-0782-4>
- *Ebrahimi, N., Fardi, E., Ghaderi, H., Palizdar, S., Khorram, R., Vafadar, R., Ghanaatian, M., Rezaei-Tazangi, F., Baziyar, P., Ahmadi, A., Hamblin, M. R., & Aref, A. R. (2023). Receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS*, *80*(4). <https://doi.org/10.1007/S00018-023-04729-4>
- Falchook, G. S., Trent, J. C., Heinrich, M. C., Beadling, C., Patterson, J., Bastida, C. C., Blackman, S. C., & Kurzrock, R. (2013). BRAF mutant gastrointestinal stromal tumor: first report of regression with BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired resistance. *Oncotarget*, *4*(2), 310–315. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.864>
- Fornasarig, M., Gasparotto, D., Foltran, L., Campigotto, M., Lombardi, S., Del Savio, E., Buonadonna, A., Puglisi, F., Sulfaro, S., Canzonieri, V., Cannizzaro, R., & Maestro, R. (2020). A Novel Kindred with Familial Gastrointestinal Stromal Tumors Caused by a Rare KIT Germline Mutation (N655K): Clinico-Pathological Presentation and TKI Sensitivity. *Journal of Personalized Medicine*, *10*(4), 1–11. <https://doi.org/10.3390/JPM10040234>
- George, S., Wang, Q., Heinrich, M. C., Corless, C. L., Zhu, M., Butrynski, J. E., Morgan, J. A., Wagner, A. J., Choy, E., Tap, W. D., Yap, J. T., Van Den Abbeele, A. D., Manola, J. B., Solomon, S. M., Fletcher, J. A., Von Mehren, M., & Demetri, G. D. (2012). Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *30*(19), 2401–2407. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.9394>

- *Gocek, E., Moulas, A. N., & Studzinski, G. P. (2014). Non-receptor protein tyrosine kinases signaling pathways in normal and cancer cells. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, *51*(3), 125–137. <https://doi.org/10.3109/10408363.2013.874403>
- Goodman, V. L., Rock, E. P., Dagher, R., Ramchandani, R. P., Abraham, S., Gobburu, J. V. S., Booth, B. P., Verbois, S. L., Morse, D. E., Liang, C. Y., Chidambaram, N., Jiang, J. X., Tang, S., Mahjoob, K., Justice, R., & Pazdur, R. (2007). Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, *13*(5), 1367–1373. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2328>
- Gronwald, R. G. K., Adler, D. A., Kelly, J. D., Disteché, C. M., & Bowen-Pope, D. F. (1990). The human PDGF receptor alpha-subunit gene maps to chromosome 4 in close proximity to c-kit. *Human Genetics*, *85*(3), 383–385. <https://doi.org/10.1007/BF00206767>
- *Grothey, A., Blay, J. Y., Pavlakakis, N., Yoshino, T., & Bruix, J. (2020). Evolving role of regorafenib for the treatment of advanced cancers. *Cancer Treatment Reviews*, *86*, 101993. <https://doi.org/10.1016/J.CTRV.2020.101993>
- Grunewald, S., Klug, L. R., Mühlenberg, T., Lategahn, J., Falkenhorst, J., Town, A., Ehrt, C., Wardelmann, E., Hartmann, W., Schildhaus, H.-U., Treckmann, J., Fletcher, J. A., Jung, S., Czodrowski, P., Miller, S., Schmidt-Kittler, O., Rauh, D., Heinrich, M. C., & Bauer, S. (2021). Resistance to Avapritinib in PDGFRA-Driven GIST Is Caused by Secondary Mutations in the PDGFRA Kinase Domain. *Cancer Discovery*, *11*(1), 108–125. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0487>
- Hanks, S. K., Quinn, A. M., & Hunter, T. (1988). The protein kinase family: conserved features and deduced phylogeny of the catalytic domains. *Science (New York, N.Y.)*, *241*(4861), 42–52. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.3291115>
- Heinrich, M. C., Corless, C. L., Demetri, G. D., Blanke, C. D., Von Mehren, M., Joensuu, H., McGreevey, L. S., Chen, C. J., Van Den Abbeele, A. D., Druker, B. J., Kiese, B., Eisenberg, B., Roberts, P. J., Singer, S., Fletcher, C. D. M., Silberman, S., Dimitrijevic, S., & Fletcher, J. A. (2003). Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *21*(23), 4342–4349. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.190>

- Heinrich, M. C., Corless, C. L., Duensing, A., McGreevey, L., Chen, C. J., Joseph, N., Singer, S., Griffith, D. J., Haley, A., Town, A., Demetri, G. D., Fletcher, C. D. M., & Fletcher, J. A. (2003). PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science (New York, N.Y.)*, 299(5607), 708–710. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1079666>
- Heinrich, M. C., Jones, R. L., von Mehren, M., Schöffski, P., Serrano, C., Kang, Y. K., Cassier, P. A., Mir, O., Eskens, F., Tap, W. D., Rutkowski, P., Chawla, S. P., Trent, J., Tugnait, M., Evans, E. K., Lauz, T., Zhou, T., Roche, M., Wolf, B. B., ... George, S. (2020). Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *The Lancet. Oncology*, 21(7), 935–946. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30269-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30269-2)
- Heinrich, M. C., Owzar, K., Corless, C. L., Hollis, D., Borden, E. C., Fletcher, C. D. M., Ryan, C. W., Von Mehren, M., Blanke, C. D., Rankin, C., Benjamin, R. S., Bramwell, V. H., Demetri, G. D., Bertagnolli, M. M., & Fletcher, J. A. (2008). Correlation of Kinase Genotype and Clinical Outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of Imatinib Mesylate for Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 26(33), 5360. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.4284>
- Hirota, S., Isozaki, K., Moriyama, Y., Hashimoto, K., Nishida, T., Ishiguro, S., Kawano, K., Hanada, M., Kurata, A., Takeda, M., Tunio, G. M., Matsuzawa, Y., Kanakura, Y., Shinomura, Y., & Kitamura, Y. (1998). Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science (New York, N.Y.)*, 279(5350), 577–580. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.279.5350.577>
- Huss, S., Künstlinger, H., Wardelmann, E., Kleine, M. A., Binot, E., Merkelbach-Bruse, S., Rüdiger, T., Mittler, J., Hartmann, W., Büttner, R., & Schildhaus, H. U. (2013). A subset of gastrointestinal stromal tumors previously regarded as wild-type tumors carries somatic activating mutations in KIT exon 8 (p.D419del). *Modern Pathology : An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 26(7), 1004–1012. <https://doi.org/10.1038/MODPATHOL.2013.47>
- Janeway, K. A., Liegl, B., Harlow, A., Le, C., Perez-Atayde, A., Kozakewich, H., Corless, C. L., Heinrich, M. C., & Fletcher, J. A. (2007). Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Research*, 67(19), 9084–9088. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1938>

- Janku, F., Abdul Razak, A. R., Chi, P., Heinrich, M. C., Von Mehren, M., Jones, R. L., Ganjoo, K., Trent, J., Gelderblom, H., Somaiah, N., Hu, S., Rosen, O., Su, Y., Ruiz-Soto, R., Gordon, M., & George, S. (2020). Switch Control Inhibition of KIT and PDGFRA in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: A Phase I Study of Ripretinib. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *38*(28), 3294–3303. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00522>
- Joensuu, H., Blay, J. Y., Comandone, A., Martin-Broto, J., Fumagalli, E., Grignani, G., Del Muro, X. G., Adenis, A., Valverde, C., Pousa, A. L., Bouche, O., Italiano, A., Bauer, S., Barone, C., Weiss, C., Crippa, S., Camozzi, M., Castellana, R., & Le Cesne, A. (2017). Dovitinib in patients with gastrointestinal stromal tumour refractory and/or intolerant to imatinib. *British Journal of Cancer*, *117*(9), 1278. <https://doi.org/10.1038/BJC.2017.290>
- Kang, Y. K., George, S., Jones, R. L., Rutkowski, P., Shen, L., Mir, O., Patel, S., Zhou, Y., von Mehren, M., Hohenberger, P., Villalobos, V., Brahmi, M., Tap, W. D., Trent, J., Pantaleo, M. A., Schöffski, P., He, K., Hew, P., Newberry, K., ... Bauer, S. (2021). Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *39*(28), 3128–3139. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00217>
- Kawagishi, J., Kumabe, T., Yoshimoto, T., & Yamamoto, T. (1995). Structure, organization, and transcription units of the human alpha-platelet-derived growth factor receptor gene, PDGFRA. *Genomics*, *30*(2), 224–232. <https://doi.org/10.1006/GENO.1995.9883>
- *Khan, J., Ullah, A., Waheed, A., Karki, N. R., Adhikari, N., Vemavarapu, L., Belakhlef, S., Bendjemil, S. M., Mehdizadeh Seraj, S., Sidhwa, F., Ghleilib, I., Foroutan, S., Blakely, A. M., Del Rivero, J., Karim, N. A., Vail, E., Heneidi, S., & Mesa, H. (2022). Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): A Population-Based Study Using the SEER Database, including Management and Recent Advances in Targeted Therapy. *Cancers*, *14*(15), 3689. <https://doi.org/10.3390/cancers14153689>
- Kumar, V., Doros, L., Thompson, M., Mushti, S. L., Charlab, R., Spehalski, E. I., Zhao, H., Thompson, M. D., Tang, S., Pazdur, R., Lemery, S. J., Theoret, M. R., & Fashoyin-Aje, L. A. (2023). FDA Approval Summary: Ripretinib for advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, *29*(11), 2020. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-2400>

- Künstlinger, H., Huss, S., Merkelbach-Bruse, S., Binot, E., Kleine, M. A., Loeser, H., Mittler, J., Hartmann, W., Hohenberger, P., Reichardt, P., Büttner, R., Wardelmann, E., & Schildhaus, H. U. (2013). Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 9 mutations: Update on genotype-phenotype correlation and validation of a high-resolution melting assay for mutational testing. *The American Journal of Surgical Pathology*, *37*(11), 1648–1659. <https://doi.org/10.1097/PAS.0B013E3182986B88>
- Lammie, A., Drobnjak, M., Gerald, W., Saad, A., Cote, R., & Cordon-Cardo, C. (1994). Expression of c-kit and kit ligand proteins in normal human tissues. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry : Official Journal of the Histochemistry Society*, *42*(11), 1417–1425. <https://doi.org/10.1177/42.11.7523489>
- Lasota, J., Dansonka-Mieszkowska, A., Sobin, L. H., & Miettinen, M. (2004). A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, *84*(7), 874–883. <https://doi.org/10.1038/LABINVEST.3700122>
- Lasota, J., Dansonka-Mieszkowska, A., Stachura, T., Schneider-Stock, R., Kallajoki, M., Steigen, S. E., Sarlomo-Rikala, M., Boltze, C., Kordek, R., Roessner, A., Stachura, J., & Miettinen, M. (2003). Gastrointestinal stromal tumors with internal tandem duplications in 3' end of KIT juxtamembrane domain occur predominantly in stomach and generally seem to have a favorable course. *Modern Pathology : An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, *16*(12), 1257–1264. <https://doi.org/10.1097/01.MP.0000097365.72526.3E>
- Lasota, J., Wozniak, A., Sarlomo-Rikala, M., Rys, J., Kordek, R., Nassar, A., Sobin, L. H., & Miettinen, M. (2000). Mutations in exons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. A study of 200 cases. *The American Journal of Pathology*, *157*(4), 1091–1095. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64623-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64623-8)
- Le Cesne, A., Ray-Coquard, I., Bui, B. N., Adenis, A., Rios, M., Bertucci, F., Duffaud, F., Chevreau, C., Cupissol, D., Cioffi, A., Emile, J. F., Chabaud, S., Pérol, D., & Blay, J. Y. (2010). Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, *11*(10), 942–949. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70222-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70222-9)
- Lemmon, M. A., Pinchasi, D., Zhou, M., Lax, I., & Schlessinger, J. (1997). Kit receptor dimerization is driven by bivalent binding of stem cell factor. *The Journal of Biological Chemistry*, *272*(10), 6311–6317. <https://doi.org/10.1074/JBC.272.10.6311>

- *Lemmon, M. A., & Schlessinger, J. (2010). Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases. *Cell*, 141(7), 1117–1134. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2010.06.011>
- Li, E., & Hristova, K. (2010). Receptor tyrosine kinase transmembrane domains: Function, dimer structure and dimerization energetics. *Cell Adhesion & Migration*, 4(2), 249. <https://doi.org/10.4161/CAM.4.2.10725>
- *Linev, A. J., Ivanov, H. J., Zhelyazkov, I. G., Ivanova, H., Goranova-Marinova, V. S., & Stoyanova, V. K. (2018). Mutations Associated with Imatinib Mesylate Resistance - Review. *Folia Medica*, 60(4), 617–623. <https://doi.org/10.2478/FOLMED-2018-0030>
- Matsuda, M., Mayer, B. J., Fukui, Y., & Hanafusa, H. (1990). Binding of transforming protein, P47gag-crk, to a broad range of phosphotyrosine-containing proteins. *Science (New York, N.Y.)*, 248(4962), 1537–1539. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1694307>
- Matthews, B. D., Joels, C. S., Kercher, K. W., & Heniford, B. T. (2005). Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *The American Journal of Surgical Pathology*, 29(1), 219–231. <https://doi.org/10.1097/01.PAS.0000146010.92933.DE>
- McLean, S. R., Gana-Weisz, M., Hartzoulakis, B., Frow, R., Whelan, J., Selwood, D., & Boshoff, C. (2005). Imatinib binding and cKIT inhibition is abrogated by the cKIT kinase domain I missense mutation Val654Ala. *Molecular Cancer Therapeutics*, 4(12), 2008–2015. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-05-0070>
- Mendel, D. B., Laird, A. D., Xin, X., Louie, S. G., Christensen, J. G., Li, G., Schreck, R. E., Abrams, T. J., Ngai, T. J., Lee, L. B., Murray, L. J., Carver, J., Chan, E., Moss, K. G., Haznedar, J. O., Sukbuntherng, J., Blake, R. A., Sun, L., Tang, C., ... Cherrington, J. M. (2003). In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 9(1), 327–337.
- Miettinen, M., Fetsch, J. F., Sobin, L. H., & Lasota, J. (2006). Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 30(1), 90–96. <https://doi.org/10.1097/01.PAS.0000176433.81079.BD>
- Miettinen, M., & Lasota, J. (2001). Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential

- diagnosis. *Virchows Archiv : An International Journal of Pathology*, 438(1), 1–12.
<https://doi.org/10.1007/S004280000338>
- Miettinen, M., Lasota, J., & Sobin, L. H. (2005). Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *The American Journal of Surgical Pathology*, 29(10), 1373–1381.
<https://doi.org/10.1097/01.PAS.0000172190.79552.8B>
- Mol, C. D., Dougan, D. R., Schneider, T. R., Skene, R. J., Kraus, M. L., Scheibe, D. N., Snell, G. P., Zou, H., Sang, B. C., & Wilson, K. P. (2004). Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(30), 31655–31663. <https://doi.org/10.1074/JBC.M403319200>
- Mol, C. D., Lim, K. B., Sridhar, V., Zou, H., Chien, E. Y. T., Sang, B. C., Nowakowski, J., Kassel, D. B., Cronin, C. N., & McRee, D. E. (2003). Structure of a c-kit product complex reveals the basis for kinase transactivation. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(34), 31461–31464. <https://doi.org/10.1074/JBC.C300186200>
- Monihan, J. M., Carr, N. J., & Sobin, L. H. (1994). CD34 immunoreactivity in stromal tumours of the gastrointestinal tract and in mesenteric fibromatosis. *Histopathology*, 25(5), 469–473. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2559.1994.TB00009.X>
- Moran, M. F., Koch, C. A., Anderson, D., Ellis, C., England, L., Martin, G. S., & Pawson, T. (1990). Src homology region 2 domains direct protein-protein interactions in signal transduction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(21), 8622–8626. <https://doi.org/10.1073/PNAS.87.21.8622>
- Mross, K., Frost, A., Steinbild, S., Hedbom, S., Büchert, M., Fasol, U., Unger, C., Krätzschmar, J., Heinig, R., Boix, O., & Christensen, O. (2012). A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 18(9), 2658–2667. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1900>
- Mussi, C., Schildhaus, H. U., Gronchi, A., Wardelmann, E., & Hohenberger, P. (2008). Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 14(14), 4550–4555.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0086>

- *Naito, Y., Nishida, T., & Doi, T. (2023). Current status of and future prospects for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours. *Gastric Cancer : Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 26(3), 339–351. <https://doi.org/10.1007/S10120-023-01381-6>
- Nam, Y., Kim, C., Han, J., Ryu, S., Cho, H., Song, C., Kim, N. D., Kim, N., & Sim, T. (2022). Identification of Thiazolo[5,4-b]pyridine Derivatives as c-KIT Inhibitors for Overcoming Imatinib Resistance. *Cancers*, 15(1), 143. <https://doi.org/10.3390/cancers15010143>
- Ng, E. H., Pollock, R. E., Munsell, M. F., Atkinson, E. N., & Romsdahl, M. M. (1992). Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Annals of Surgery*, 215(1), 68–77. <https://doi.org/10.1097/00000658-199201000-00010>
- Nishida, T., Hirota, S., Taniguchi, M., Hashimoto, K., Isozaki, K., Nakamura, H., Kanakura, Y., Tanaka, T., Takabayashi, A., Matsuda, H., & Kitamura, Y. (1998). Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nature Genetics*, 19(4), 323–324. <https://doi.org/10.1038/1209>
- Nishida, T., Kanda, T., Nishitani, A., Takahashi, T., Nakajima, K., Ishikawa, T., & Hirota, S. (2008). Secondary mutations in the kinase domain of the KIT gene are predominant in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Science*, 99(4), 799–804. <https://doi.org/10.1111/J.1349-7006.2008.00727.X>
- O'Farrell, A.-M., Foran, J. M., Fiedler, W., Serve, H., Paquette, R. L., Cooper, M. A., Yuen, H. A., Louie, S. G., Kim, H., Nicholas, S., Heinrich, M. C., Berdel, W. E., Bello, C., Jacobs, M., Scigalla, P., Manning, W. C., Kelsey, S., & Cherrington, J. M. (2003). An innovative phase I clinical study demonstrates inhibition of FLT3 phosphorylation by SU11248 in acute myeloid leukemia patients. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 9(15), 5465–5476.
- Opatowsky, Y., Lax, I., Tomé, F., Bleichert, F., Unger, V. M., & Schlessinger, J. (2014). Structure, domain organization, and different conformational states of stem cell factor-induced intact KIT dimers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(5), 1772–1777. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1323254111>
- Pai, T., Bal, M., Shetty, O., Gurav, M., Ostwal, V., Ramaswamy, A., Ramadwar, M., & Desai, S. (2017). Unraveling the spectrum of KIT mutations in gastrointestinal stromal

- tumors: An Indian Tertiary Cancer Center Experience. *South Asian Journal of Cancer*, 6(3), 113. https://doi.org/10.4103/SAJC.SAJC_275_16
- *Peng, B., Lloyd, P., & Schran, H. (2005). Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clinical Pharmacokinetics*, 44(9), 879–894. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544090-00001>
- Prakash, S., Sarran, L., Socci, N., DeMatteo, R. P., Eisenstat, J., Greco, A. M., Maki, R. G., Wexler, L. H., LaQuaglia, M. P., Besmer, P., & Antonescu, C. R. (2005). Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 27(4), 179–187. <https://doi.org/10.1097/01.MPH.0000157790.81329.47>
- Prene, H., Cools, J., Mentens, N., Folens, C., Sciot, R., Schöffski, P., Van Oosterom, A., Marynen, P., & Debiec-Rychter, M. (2006). Efficacy of the kinase inhibitor SU11248 against gastrointestinal stromal tumor mutants refractory to imatinib mesylate. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 12(8), 2622–2627. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2275>
- Qiu, F. H., Ray, P., Brown, K., Barker, P. E., Jhanwar, S., Ruddle, F. H., & Besmer, P. (1988). Primary structure of c-kit: relationship with the CSF-1/PDGF receptor kinase family--oncogenic activation of v-kit involves deletion of extracellular domain and C terminus. *The EMBO Journal*, 7(4), 1003–1011. <https://doi.org/10.1002/J.1460-2075.1988.TB02907.X>
- *Raitio, A., Salim, A., Mullassery, D., & Losty, P. D. (2021). Current treatment and outcomes of pediatric gastrointestinal stromal tumors (GIST): a systematic review of published studies. *Pediatric Surgery International*, 37(9), 1161–1165. <https://doi.org/10.1007/S00383-021-04931-0>
- Reichardt, P., Demetri, G. D., Gelderblom, H., Rutkowski, P., Im, S. A., Gupta, S., Kang, Y. K., Schöffski, P., Schuette, J., Soulières, D., Blay, J. Y., Goldstein, D., Fly, K., Huang, X., Corsaro, M., Lechuga, M. J., Martini, J. F., & Heinrich, M. C. (2016). Correlation of KIT and PDGFRA mutational status with clinical benefit in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib in a worldwide treatment-use trial. *BMC Cancer*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/S12885-016-2051-5>
- Reithel, A. D., Ellis¹, C., Lyman³, S. D., Anderson³, D. M., Williams³, D. E., Bernstein¹, A., Pawson¹, T., & Waterfield, M. D. (1991). Signal transduction by normal isoforms and W mutant variants of the Kit receptor tyrosine kinase. *The EMBO Journal*, 10(9), 2451. <https://doi.org/10.1002/J.1460-2075.1991.TB07784.X>

- *Robinson, D. R., Wu, Y. M., & Lin, S. F. (2000). The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene*, *19*(49), 5548–5557.
<https://doi.org/10.1038/SJ.ONC.1203957>
- *Roskoski, R. (2016). Classification of small molecule protein kinase inhibitors based upon the structures of their drug-enzyme complexes. *Pharmacological Research*, *103*, 26–48.
<https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2015.10.021>
- *Roskoski, R. (2024). Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2024 update. *Pharmacological Research*, *200*.
<https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2024.107059>
- Saldanha, J., Singh, J., & Mahadevan, D. (1998). Identification of a Frizzled-like cysteine rich domain in the extracellular region of developmental receptor tyrosine kinases. *Protein Science*, *7*, 71632–71635. <https://doi.org/10.1002/pro.5560070718>
- Schubert, C., Schalk-Hihi, C., Struble, G. T., Ma, H. C., Petrounia, I. P., Brandt, B., Deckman, I. C., Patch, R. J., Player, M. R., Spurlino, J. C., & Springer, B. A. (2007). Crystal Structure of the Tyrosine Kinase Domain of Colony-stimulating Factor-1 Receptor (cFMS) in Complex with Two Inhibitors. *Journal of Biological Chemistry*, *282*(6), 4094–4101. <https://doi.org/10.1074/JBC.M608183200>
- Senes, A., Gerstein, M., & Engelman, D. M. (2000). Statistical analysis of amino acid patterns in transmembrane helices: the GxxxG motif occurs frequently and in association with beta-branched residues at neighboring positions. *Journal of Molecular Biology*, *296*(3), 921–936. <https://doi.org/10.1006/JMBI.1999.3488>
- *Sheikh, E., Tran, T., Vranic, S., Levy, A., & Bonfil, R. D. (2022). Role and significance of c-KIT receptor tyrosine kinase in cancer: A review. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, *22*(5), 683–698. <https://doi.org/10.17305/BJBMS.2021.7399>
- Shi, E., Chmielecki, J., Tang, C. M., Wang, K., Heinrich, M. C., Kang, G., Corless, C. L., Hong, D., Fero, K. E., Murphy, J. D., Fanta, P. T., Ali, S. M., Siena, M., Burgoyne, A. M., Movva, S., Madlensky, L., Heestand, G. M., Trent, J. C., Kurzrock, R., ... Sicklick, J. K. (2016). FGFR1 and NTRK3 actionable alterations in “Wild-Type” gastrointestinal stromal tumors. *Journal of Translational Medicine*, *14*(1), 339.
<https://doi.org/10.1186/S12967-016-1075-6>
- *Siveen, K. S., Prabhu, K. S., Achkar, I. W., Kuttikrishnan, S., Shyam, S., Khan, A. Q., Merhi, M., Dermime, S., & Uddin, S. (2018). Role of Non Receptor Tyrosine Kinases in Hematological Malignancies and its Targeting by Natural Products. *Molecular Cancer*, *17*(1). <https://doi.org/10.1186/S12943-018-0788-Y>

- Smith, B. D., Kaufman, M. D., Lu, W. P., Gupta, A., Leary, C. B., Wise, S. C., Rutkoski, T. J., Ahn, Y. M., Al-Ani, G., Bulfer, S. L., Caldwell, T. M., Chun, L., Ensinger, C. L., Hood, M. M., McKinley, A., Patt, W. C., Ruiz-Soto, R., Su, Y., Telikepalli, H., ... Flynn, D. L. (2019). Ripretinib (DCC-2618) Is a Switch Control Kinase Inhibitor of a Broad Spectrum of Oncogenic and Drug-Resistant KIT and PDGFRA Variants. *Cancer Cell*, 35(5), 738-751.e9. <https://doi.org/10.1016/J.CCELL.2019.04.006>
- *Søreide, K., Sandvik, O. M., Søreide, J. A., Giljaca, V., Jureckova, A., & Bulusu, V. R. (2016). Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiology*, 40, 39–46. <https://doi.org/10.1016/J.CANEP.2015.10.031>
- Stenman, G., Eriksson, A., & Claesson-Welsh, L. (1989). Human PDGFA receptor gene maps to the same region on chromosome 4 as the KIT oncogene. *Genes, Chromosomes & Cancer*, 1(2), 155–158. <https://doi.org/10.1002/GCC.2870010208>
- Thomsen, L., Robinson, T. L., Lee, J. C. F., Faraway, L. A., Hughes, M. J. G., Andrews, D. W., & Huizinga, J. D. (1998). Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current. *Nature Medicine*, 4(7), 848–851. <https://doi.org/10.1038/NM0798-848>
- Trüb, T., Choi, W. E., Wolf, G., Ottinger, E., Chen, Y. J., Weiss, M., & Shoelson, S. E. (1995). Specificity of the PTB domain of Shc for beta turn-forming pentapeptide motifs amino-terminal to phosphotyrosine. *The Journal of Biological Chemistry*, 270(31), 18205–18208. <https://doi.org/10.1074/JBC.270.31.18205>
- U.S. Food and Drug Administration. (2018, November 26). *FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions | FDA*. <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntkr-gene-fusions>
- U.S. Food and Drug Administration. (2019, August 15). *FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC | FDA*. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntkr-solid-tumors-and-ros-1-nsclc>
- U.S. Food and Drug Administration. (2020, January 9). *FDA approves avapritinib for gastrointestinal stromal tumor with a rare mutation | FDA*. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-avapritinib-gastrointestinal-stromal-tumor-rare-mutation>
- U.S. Food and Drug Administration. (2021, June 16). *FDA approves avapritinib for advanced systemic mastocytosis | FDA*. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-avapritinib-advanced-systemic-mastocytosis>

- Van Glabbeke, M. (2010). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(7), 1247–1253. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.2099>
- Van Glabbeke, M., Verweij, J., Casali, P. G., Le Cesne, A., Hohenberger, P., Ray-Coquard, I., Schlemmer, M., Van Oosterom, A. T., Goldstein, D., Sciot, R., Hogendoorn, P. C. W., Brown, M., Bertulli, R., & Judson, I. R. (2005). 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. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(24), 5795–5804. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.11.601>
- Van Oosterom, A. T., Judson, I., Verweij, J., Stroobants, S., Donato Di Paola, E., Dimitrijevic, S., Martens, M., Webb, A., Sciot, R., Van Glabbeke, M., Silberman, S., & Nielsen, O. S. (2001). Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: A phase I study. *Lancet*, 358(9291), 1421–1423. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06535-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06535-7)
- Vandenbark, G. R., DeCastro, C. M., Taylor, H., Dew-Knight, S., & Kaufman, R. E. (1992). Cloning and structural analysis of the human c-kit gene. *Oncogene*, 7(7), 1259–1266. <https://europepmc.org/article/med/1377810>
- Verweij, J., Casali, P. G., Zalcberg, J., LeCesne, A., Reichardt, P., Blay, J. Y., Issels, R., Van Oosterom, A., Hogendoorn, P. C. W., Van Glabbeke, M., Bertulli, R., & Judson, I. (2004). Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: Randomised trial. *Lancet*, 364(9440), 1127–1134. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17098-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17098-0)
- *Von Mehren, M. (2008). The role of adjuvant and neoadjuvant therapy in gastrointestinal stromal tumors. *Current Opinion in Oncology*, 20(4), 428–432. <https://doi.org/10.1097/CCO.0B013E328302ED82>
- *Wada, R., Arai, H., Kure, S., Peng, W. X., & Naito, Z. (2016). ‘Wild type’ GIST: Clinicopathological features and clinical practice. *Pathology International*, 66(8), 431–437. <https://doi.org/10.1111/PIN.12431>
- Wardelmann, E., Losen, I., Hans, V., Neidt, I., Speidel, N., Bierhoff, E., Heinicke, T., Pietsch, T., Büttner, R., & Merkelbach-Bruse, S. (2003). Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior

- of gastrointestinal stromal tumors. *International Journal of Cancer*, 106(6), 887–895.
<https://doi.org/10.1002/IJC.11323>
- Wardelmann, E., Merkelbach-Bruse, S., Pauls, K., Thomas, N., Schildhaus, H. U., Heinicke, T., Speidel, N., Pietsch, T., Buettner, R., Pink, D., Reichardt, P., & Hohenberger, P. (2006). Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 12(6), 1743–1749.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1211>
- Wilhelm, S. M., Dumas, J., Adnane, L., Lynch, M., Carter, C. A., Schütz, G., Thierauch, K. H., & Zopf, D. (2011). Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *International Journal of Cancer*, 129(1), 245–255.
<https://doi.org/10.1002/IJC.25864>
- Williams, D. E., Eisenman, J., Baird, A., Rauch, C., Van Ness, K., March, C. J., Park, L. S., Martin, U., Mochizuki, D. Y., Boswell, H. S., Burgess, G. S., Cosman, D., & Lyman, S. D. (1990). Identification of a ligand for the c-kit proto-oncogene. *Cell*, 63(1), 167–174.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90297-R](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90297-R)
- Yarden, Y., Escobedo, J. A., Kuang, W. J., Yang-Feng, T. L., Daniel, T. O., Tremble, P. M., Chen, E. Y., Ando, M. E., Harkins, R. N., Francke, U., Fried, V. A., Ullrich, A., & Williams, L. T. (1986). Structure of the receptor for platelet-derived growth factor helps define a family of closely related growth factor receptors. *Nature*, 323(6085), 226–232.
<https://doi.org/10.1038/323226A0>
- Yarden, Y., Kuang, W. J., Yang-Feng, T., Coussens, L., Munemitsu, S., Dull, T. J., Chen, E., Schlessinger, J., Francke, U., & Ullrich, A. (1987). Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *The EMBO Journal*, 6(11), 3341–3351. <https://doi.org/10.1002/J.1460-2075.1987.TB02655.X>
- Yeh, C.-N., Chen, M.-H., Chen, Y.-Y., Yang, C.-Y., Yen, C.-C., Tzen, C.-Y., Chen, L.-T., & Chen, J.-S. (2017). A phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or a unresectable gastrointestinal stromal tumor harboring secondary mutations of exon 17. *Oncotarget*, 8(27), 44121–44130. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17310>
- Yuzawa, S., Opatowsky, Y., Zhang, Z., Mandiyan, V., Lax, I., & Schlessinger, J. (2007). Structural basis for activation of the receptor tyrosine kinase KIT by stem cell factor. *Cell*, 130(2), 323–334. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2007.05.055>

- *Zhou, S., Abdihamid, O., Tan, F., Zhou, H., Liu, H., Li, Z., Xiao, S., & Li, B. (2024). KIT mutations and expression: current knowledge and new insights for overcoming IM resistance in GIST. *Cell Communication and Signaling : CCS*, 22(1), 153.
<https://doi.org/10.1186/S12964-023-01411-X>
- Zhu, W. M., Dong, W. F., & Minden, M. (1994). Alternate splicing creates two forms of the human kit protein. *Leukemia & Lymphoma*, 12(5–6), 441–447.
<https://doi.org/10.3109/10428199409073786>
- Zimmermann, J., Buchdunger, E., Mett, H., Meyer, T., & Lydon, N. B. (1997). Potent and selective inhibitors of the Abl-kinase: phenylamino-pyrimidine (PAP) derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7(2), 187–192.
[https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(96\)00601-4](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(96)00601-4)
- Zimmermann, J., Caravatti, G., Mett, H., Meyer, T., Müller, M., Lydon, N. B., & Fabbro, D. (1996). Phenylamino-pyrimidine (PAP) derivatives: a new class of potent and selective inhibitors of protein kinase C (PKC). *Archiv Der Pharmazie*, 329(7), 371–376.
<https://doi.org/10.1002/ARDP.19963290707>
- Zsebo, K. M., Williams, D. A., Geissler, E. N., Broudy, V. C., Martin, F. H., Atkins, H. L., Hsu, R. Y., Birkett, N. C., Okino, K. H., Murdock, D. C., Jacobsen, F. W., Langley, K. E., Smith, K. A., Takeish, T., Cattanch, B. M., Galli, S. J., & Suggs, S. V. (1990). Stem cell factor is encoded at the Sl locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor. *Cell*, 63(1), 213–224. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90302-U](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90302-U)