

Imatinib adiuvante in paziente con GIST ad alto rischio di comportamento maligno definito in base a parametri clinici, istologici e genotipo tumorale

Patrizia Lista¹, Agostino Ponzetti¹

Abstract

We here report a case of 42 years old man who experienced sudden abdominal cramps and then underwent explorative laparotomy because of the CT-finding of a 23 cm abdominal mass at the stomach. Frozen specimen analysis indicated a probable gastrointestinal stromal tumor (GIST). Radical excision was performed. Definitive pathological analysis revealed a CD34 and CD117(c-KIT) positive GIST with a mitotic count of 15/50 HPF. These features indicate a disease with an high risk of recurrence within few years. Molecular analysis found a WK557-558 deletion of c-KIT exon 11, that indicates a poor prognosis in patients with completely resected GIST. In april 2010 he started adjuvant therapy with imatinib at standard dose of 400 mg/day that was well tolerated: he reported only G1 periocular edema and conjunctivitis. Considering the risk of disease recurrence he continued adjuvant therapy beyond the first year.

Keywords: GIST; Imatinib; Adjuvant therapy
Imatinib as adjuvant therapy for high risk GIST: a case report
CMI 2010; 5(Suppl 4): 7-12

DESCRIZIONE DEL CASO

Il caso clinico riguarda un paziente di 42 anni che si presenta al Pronto Soccorso dell'Ospedale San Giovanni Battista di Torino per improvvisa comparsa di intensi dolori addominali nel febbraio 2010. Dall'anamnesi familiare risulta che il padre è affetto da ipertensione arteriosa, in terapia farmacologica; la madre è stata sottoposta a chirurgia e successiva ormonoterapia per neoplasia della mammella ed ora è in buona salute. Ha una sorella di 39 anni in buona salute. Il paziente è sposato, ha due figli in buona salute; vive con la moglie in ambiente urbano. Riferisce primo sviluppo nella norma, ha un titolo di studio di scuola professionale; ha fumato dall'età di 15 anni fino a circa un mese prima e fino ad allora ha avuto un'alimentazione varia, con moderato consumo di alcolici ai pasti. Lavora come autista presso la locale azienda di trasporti pubblici. Dall'anamnesi

patologica remota risulta in età infantile un intervento chirurgico per torsione del funicolo spermatico destro e un grave episodio allergico con shock anafilattico nel 2008, a seguito di assunzione di ampicillina per faringite.

Perché descriviamo questo caso

Perché imatinib ha ottenuto indicazione in adiuvante nei pazienti con GIST a "rischio significativo" di ricaduta, ma la decisione di quali pazienti trattare e per quanto tempo è lasciata alla discrezione del clinico. È importante quindi avere chiaro quali parametri (clinici, patologici e genetici) sia necessario valutare e poter quindi motivare un'indicazione che comporta un trattamento farmacologico anche a lungo termine

¹ S.C. Oncologia Medica
1, Dipartimento di
Ematologia ed Oncologia,
A.O.U. San Giovanni
Battista, Torino

Disclosure

Supplemente realizzato con il contributo di Novartis S.p.A.

Corresponding author

Dott.ssa Patrizia Lista
plista@molinette.piemonte.it

Alla valutazione obiettiva l'addome risulta poco trattabile per dolorabilità nei quadranti superiori. È sottoposto a prelievi per ematochimici da cui risulta anemizzazione moderata (Hb = 9,2 g/dl), leucocitosi neutrofila, lieve incremento di ALT e GGT, funzione renale e coagulazione nella norma. In data 13/02/10 è sottoposto a TC addome completo con mezzo di contrasto: riscontro di voluminosa massa di 23 x 10 x 10 cm che occupa i quadranti superiore e medio di sx nella porzione anteriore, estesa dal diaframma all'ombelicale trasversa, strettamente adesa alla parete gastrica anteriore con aspetto di mammeloni che aggettano nel lume. Lo stomaco è nettamente compresso e dislocato; la massa appoggia sulla coda pancreatica con margine di contatto di 5 cm ed è contigua alla cupola diaframmatica. Il colon trasverso ed il piccolo intestino sono dislocati anteriormente, i vasi splenici sono improntati e dislocati infero-posteriormente, i vasi mesenterici nei quadranti di dx. La massa è polilobulata, disomogenea per componente solida e che assume il mezzo di contrasto in periferia, mentre centralmente è presente un'area necrotica. Il tessuto adiposo peritoneale è disomogeneo, micronodulare, ed è presente esile falda di versamento peritoneale nello scavo pelvico. Il reperto sembra deporre per lesione espansiva a origine dalla parete gastrica. Il fegato è privo di lesioni focali, le vie biliari e il dotto di Wirsung non sono dilatati. Milza, pancreas (eccetto per il suddetto contatto), surreni e reni hanno normale aspetto TC; non si riconoscono adenopatie.

In data 15/02/2010 il paziente è ricoverato nel reparto di Chirurgia d'Urgenza dove è sottoposto ad esofago-gastro-duodenoscopia da cui risulta la presenza di una lesione vegetante ulcerata con orifizio al centro, probabilmente a fondo cieco. I margini, regolari, sono friabili. Sono eseguite 4 biopsie che determinano discreto sanguinamento, autolimitantesi. All'esame istologico: lembi di mucosa di tipo cardiale, non evidenza di infiltrazione neoplastica. A un nuovo controllo dell'emocromo, in data 16/02/2010, si riscontra ulteriore riduzione dell'emoglobinemia (8,5 g/dl), con sideropenia. In data 19/02/10 il paziente è sottoposto a laparotomia; all'ispezione della cavità addominale non si evidenziano secondarietà epatiche, carcinosi peritoneale né infiltrazione di colon, pancreas e milza. Si riscontra invece una perforazione gastrica coperta, con raccolta purulenta tra milza e diaframma.

Gli operatori procedono ad eseguire *wedge resection* della lesione neoplastica. All'esame al congelatore risulta: neoplasia di origine stromale, verosimile GIST (*GastroIntestinal Stromal Tumor*), margini di resezione indenni. All'analisi microscopica del pezzo operatorio risulta: tratto di stomaco di 5 x 6 cm con lesione esofitica ulcerata di 4,5 x 3,5 cm, che giunge a 1 cm nel punto più prossimo al margine di resezione. La lesione è in continuità con massa esofitica di 23 x 13 x 4 cm che ingloba in parte il tessuto adiposo omentale di 30 x 20 x 2 cm. Al taglio la massa appare in parte fascicolata ed in parte cistica, con aree emorragiche e necrotiche.

All'esame istologico definitivo risulta: numero di mitosi 15/50 HPF; necrosi: presente; reazioni immunoistochimiche con anticorpi anti-actina di muscolo liscio e anti S100 negative; reazioni immunoistochimiche con anticorpi anti-CD34 e anti-CD117: positive; indice di proliferazione (valutato con anticorpo anti-Ki67 - clone MIB-1): 12%. Viene pertanto posta diagnosi di GIST gastrico ulcerato ad alto rischio di comportamento biologico maligno, sia secondo la classificazione di Fletcher [1], sia secondo la classificazione di Miettinen [2], infiltrante la mucosa gastrica ed il tessuto adiposo perigastrico. Margini di resezione gastrici indenni; la neoplasia giunge focalmente al margine di resezione circonferenziale. Il post-operatorio è regolare, eccetto per difficoltà a riprendere l'alimentazione per via orale e per astenia persistente. È dimesso in dodicesima giornata, con un appuntamento per consulenza oncologica. Al momento della visita (in marzo 2010) il paziente si presenta in condizioni generali appena discrete, lamentando ancora intensa astenia; il peso corporeo è di 68 kg (in pieno benessere 75 kg). Sta assumendo terapia con ferro e folati. All'esame obiettivo si osserva l'incisione laparotomica in avanzato stato di cicatrizzazione. Non presenta altri reperti di rilievo. Sulla base della documentazione clinica sopra descritta già in questa occasione proponiamo al paziente la terapia adiuvante con imatinib, previa analisi mutazionale da eseguire sul pezzo operatorio e rivalutazione strumentale. Gli illustriamo le peculiari caratteristiche biologiche del GIST, la natura del farmaco, i principali effetti collaterali, le premesse in base alle quali gli è stato riconosciuto un ruolo appunto adiuvante e in quali casi. Riguardo alla durata del trattamento, in considerazione del rischio clinico, gli prospettiamo la possibilità di proseguire anche

Classificazione	Categoria di rischio		DIM (cm)		CM (/50 hpf)		
Fletcher [1]	Molto basso		< 2		< 5		
	Basso		2-5		< 5		
	Intermedio		< 5		6-10		
	Alto		5-10		< 5		
			> 5		> 5		
		> 10		Qualsiasi			
		Qualsiasi		> 10			
Miettinen [2]	Gruppo	DIM (cm)	CM (/50 HPF)	GIST Gastrico		GIST Tenue	
				%PD	PM	%PD	PM
	1	≤ 2	≤ 5	0	Minimo	0	Minimo
	2	> 2, ≤ 5	≤ 5	1,9	Basso	4,3	Basso
	3 a	> 5, ≤ 10	≤ 5	3,6	Basso	24	Intermedio
	3 b	> 10	≤ 5	12	Intermedio	52	Alto
	4	≤ 2	> 5	0	Basso	50	Alto
	5	> 2, ≤ 5	> 5	16	Intermedio	73	Alto
	6 a	> 5, ≤ 10	> 5	55	Alto	85	Alto
	6 b	> 10	> 5	86	Alto	90	Alto

oltre l'anno di terapia, se il farmaco risultasse ben tollerato. Il paziente accetta.

L'analisi mutazionale degli esoni 9,11,13,14 e 17 del gene c-Kit e degli esoni 12,14 e 18 del gene PDGFR α , mediante sequenziamento diretto dei frammenti di amplificazione corrispondenti agli esoni in esame ottenuti tramite PCR, evidenzia la mutazione del WK557-558 a livello dell'esone 11 del gene c-Kit [3]. Alla rivalutazione strumentale (Rx torace e TC addome, in data 18/04/10): non evidenza di ripresa di malattia, segnalata cisti epatica di 5 mm. In data 28/04/2010 l'astenia è nettamente ridotta, il paziente è tornato a una vita attiva. Dal controllo degli ematochimici (emocromo, enzimi epatici, bilirubina, creatinina, elettroliti) risulta unicamente modesta anemia sideropenica (Hb = 11 g/dl) ma un successivo esame delle feci risulta negativo. In quella stessa data il paziente inizia ad assumere imatinib 400 mg/die. I controlli clinici e gli esami ematochimici, eseguiti a cadenza mensile, hanno rilevato una buona tolleranza al trattamento. Ha lamentato edemi periorbitali e, di recente, congiuntivite entrambi di grado 1 secondo CTCAE v 4.0 [4]. Tali eventi avversi sono stati ritenuti di correlazione sospetta con il farmaco e sono stati debitamente segnalati al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza. Per il problema degli edemi è stata instaurata terapia diuretica a basse dosi con moderato beneficio. Il paziente inoltre ha riferito occasionali dolori crampiformi ai polpacci, di lieve entità, con potassiemia nella norma; tale effetto si è risolto sponta-

neamente proseguendo la terapia pertanto non è stato ritenuto correlato all'assunzione del farmaco. È stato sottoposto a rivalutazione strumentale ogni 3 mesi con Rx torace e, inizialmente, TC addome; in seguito, avendo sperimentato una reazione allergica al mezzo di contrasto TC, anche con adeguata profilassi, con ecografia alternata a risonanza magnetica dell'addome. Avendo considerato la buona tollerabilità, il genotipo e la presentazione di malattia (ad alto rischio di comportamento biologico maligno) abbiamo concordato con il paziente di proseguire il trattamento con imatinib, che è a tutt'oggi in corso. Considerati i recenti risultati dello studio scandinavo SSGXVIII/AIO [5] sull'efficacia di imatinib nel trattamento adiuvante a 3 anni, la decisione presa appare più che giustificata.

Domande da porsi

- Quando proporre un trattamento adiuvante con imatinib dopo chirurgia radicale per GIST?
- Per quanto deve essere proseguito il trattamento?

DISCUSSIONE

I GIST rappresentano il 5% di tutti i sarcomi e l'82% dei tumori mesenchimali gastrointestinali [6]. Il trattamento stan-

Tabella I

Confronto tra le classi di rischio di Fletcher [1] e quelle di Miettinen [2]

%PD = percentuale di paziente con progressione durante il follow-up;
CM = conta mitotica (/50 high power field);
DIM = maggiore dimensione della neoplasia;
PM = potenziale maligno

Tabella II

Studio SSGXVII/AIO su 12 vs 36 mesi di imatinib in adiuvante in GIST ad alto rischio secondo classificazione di Fletcher [1,5]

* Endpoint primario

	Braccio standard	Braccio 3 anni	HR (p)
Numero pazienti	200	200	-
Durata imatinib adiuvante	12 mesi	36 mesi	-
Follow up mediano	54 mesi		-
Relapse-free survival a 5 anni*	47,9%	65,6%	0,46 (< 0,0001)
Overall survival a 5 anni	81,7%	92%	0,45 (0,019)
Interruzione del trattamento non correlata a ripresa di malattia	12,6%	25,8%	(0,001)

dard consiste nella chirurgia radicale ma comunque il rischio di ripresa di malattia, di solito con metastasi epatiche e/o peritoneali, varia a seconda della localizzazione, delle dimensioni e della conta mitotica [6,7]. La predizione di un comportamento clinico più o meno aggressivo sulla base dei fattori prognostici è fondamentale per decidere per esempio la frequenza degli esami di follow-up o l'indicazione alla terapia adiuvante. Il volume del tumore e l'indice mitotico sono state le due variabili inizialmente utilizzate nel primo sistema di stratificazione del rischio che ha avuto un largo consenso [1]. In seguito Miettinen e Lasota hanno evidenziato il peso prognostico della localizzazione di malattia (migliore lo stomaco, peggiori progressivamente il digiuno, l'ileo e il colon) [2,8,9]. Come si può dedurre consultando le due classificazioni, riassunte in Tabella I, il GIST del paziente in questione rientra per entrambi nella categoria ad alto rischio, per dimensioni e numero di mitosi; anche se la sede di malattia è lo stomaco.

Più recentemente si è valutato anche il ruolo del genotipo del tumore. L'attivazione del gene c-Kit è responsabile della tumorigenesi dell'80% dei casi di GIST, nel 5-8% dei casi si tratta invece di una mutazione attivante PGFRA mentre nel 12-15% dei casi non si riscontrano mutazioni in entrambi i geni [10-12]. Il tipo e la sede di mutazioni hanno significato prognostico. In particolare la delezione dei codoni 557-558 dell'esone 11, quella osservata nel caso clinico in esame, comporta un rischio sensibilmente peggiore di ripresa di malattia entro 5 anni rispetto a mutazioni non delezione [3]. In considerazione dei benefici osservati con l'uso di imatinib nei pazienti affetti da GIST in fase avanzata [13,14] è stato valutato il suo uso come terapia adiuvante. Uno studio pilota del 2007 condotto su 23 pazienti dopo chirurgia radicale ha dimostrato una netta riduzione delle riprese di malattia rispetto ai controlli storici, utilizzando il farmaco alla dose di 400 mg al giorno per un

anno [15]. Analoga conclusione ha raggiunto lo studio di fase II dell'American College of Surgeon Oncology Group (ACOSOG) Z9000, in cui, con una casistica di 107 pazienti si è osservato un incremento della sopravvivenza globale (OS) a 1,2 e 3 anni, con un follow up medio di 4 anni [16].

Lo studio ACOSOG Z9001, pubblicato nel 2009, è il primo studio di fase III multicentrico in cui sia stato valutato l'utilizzo di imatinib in adiuvante. I pazienti arruolati sono stati sottoposti ad asportazione macroscopicamente completa di GIST c-Kit positivo maggiore di 3 cm e quindi randomizzati a trattamento per un anno con imatinib 400 mg al giorno vs placebo. Lo studio è stato interrotto quando l'analisi *ad interim* ha dimostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da recidiva (RFS) nei pazienti trattati. Non si è osservato un aumento della sopravvivenza globale (OS) ma i pazienti trattati con placebo alla ricaduta iniziavano ad assumere il farmaco. Il vantaggio è stato osservato in tutte le categorie di pazienti a prescindere dalle dimensioni del tumore anche se lo studio non aveva il potere statistico per evidenziare queste differenze [17]. I risultati di questo trial hanno anche confermato che la determinazione del genotipo nei GIST ha valore predittivo della risposta al trattamento: i pazienti con GIST in cui si sono riscontrate mutazioni dell'esone 11 di c-Kit o di PDGFR α hanno avuto giovamento dal trattamento adiuvante con imatinib mentre questo non è successo nei pazienti *Wild Type* [18]. In seguito alla pubblicazione di questi dati dal 2009 imatinib ha ottenuto l'indicazione all'uso in adiuvante, in caso di rischio significativo di ricaduta; tuttavia la durata ottimale del trattamento non è stata ancora definita.

Sono di recentissima presentazione (ASCO 2011) i dati relativi allo studio SSGXVII/AIO (randomizzato multicentrico di fase III condotto nei paesi scandinavi

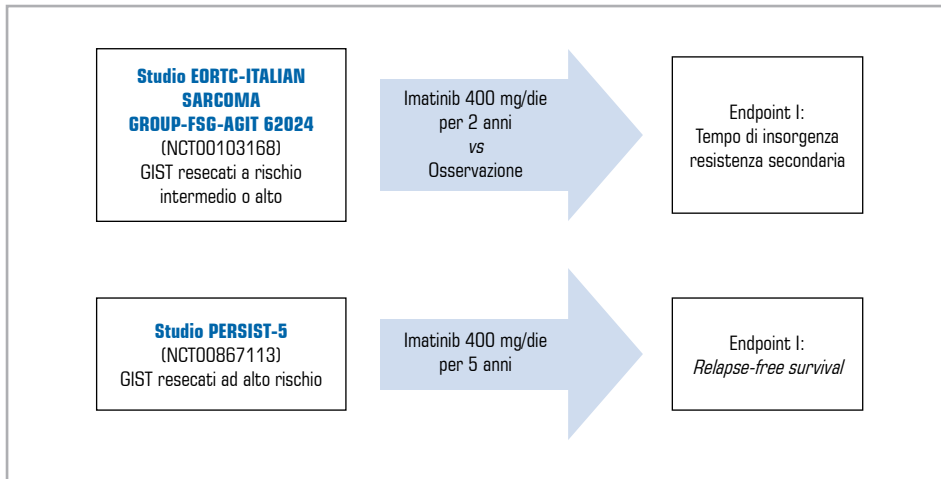


Figura 1
Studi clinici di terapia adiuvante con Imatinib nei GIST resecati attualmente in corso

e in Germania), che valuta l'efficacia e la tollerabilità di imatinib 400 mg al giorno in adiuvante per 3 *vs* 1 anno in pazienti sottoposti a chirurgia radicale per GIST localizzato ad alto rischio, secondo classificazione di Fletcher (Tabella II). A un follow-up mediano di 54 mesi, 3 anni di trattamento con imatinib migliorano significativamente la RFS e OS riducendo il rischio relativo di ricaduta del 54% e il rischio relativo di morte del 55%. Il trattamento è risultato ben tollerato, con un profilo di sicurezza sovrapponibile ai dati storici [5]. È stata riscontrata maggiore incidenza ($p < 0,05$) di alcuni eventi avversi (tutti i gradi) nel braccio 3 anni anche se nella maggior parte dei casi sono risultati essere di grado 1 e 2. Mentre nessuna differenza significativa è stata osservata nell'incidenza di eventi avversi di grado 3-4. Sono attualmente in corso altri due studi multicentrici (Figura 1) volti a definire innanzitutto se il trattamento adiuvante con imatinib influisce sul tempo alla comparsa di resistenza secondaria nei pazienti operati radicalmente di GIST a rischio intermedio-

alto (EORTC 62024) e in secondo luogo gli effetti di un trattamento adiuvante protratto per 5 anni (PERSIST-5).

CONCLUSIONE

Nella pratica clinica è ormai consolidato il ruolo di imatinib come trattamento adiuvante dopo resezione macroscopicamente completa del GIST, almeno nei casi a rischio di comportamento maligno intermedio e alto.

È di fondamentale importanza la valutazione del rischio di ricaduta. I dati presentati all'ASCO ci danno una prima risposta sulla durata ottimale della terapia adiuvante, dimostrando che prolungare il trattamento adiuvante a 3 anni porta a dei benefici in termini di RFS e OS. I risultati degli studi ancora in corso potranno fornire ulteriori informazioni sull'eventuale insorgenza di resistenza in corso di trattamento adiuvante o sull'opportunità di prostrarlo ulteriormente.

Risposte a i quesiti emersi

- Si ritiene indicato proporre un trattamento adiuvante con imatinib nei pazienti operati radicalmente per GIST a rischio intermedio o alto
- La durata del trattamento può essere anche superiore all'anno, alla luce degli ultimi dati anche fino a tre, almeno nei pazienti con rischio alto, considerata anche l'elevata tollerabilità del farmaco

BIBLIOGRAFIA

1. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466-78
3. Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, Ramos R, López-Guerrero JA, García del Muro J et al. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol* 2008; 26: 5360-7
4. National Cancer Institute, Bethesda, USA. Common Terminology Criteria And Adverse Events (CTCAE) version 4.0 Disponibile all'indirizzo http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (ultimo accesso giugno 2011)
5. Joensuu H, Eriksson M, Hatrman J, Sundby Hall K, Schutte J, Reichardt M et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment for operable GIST with a high risk of recurrence: final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl.; abstr LBA1)
6. Hassan I, You YN, Shyyan R, Dozois EJ, Smyrk TC, Okuno SH et al. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 52-9
7. Nilsson B, Bümbling P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821-6
8. 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
9. 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
10. Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annu Rev Pathol.* 2008; 3: 557-86
11. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol* 2002; 33: 484-95
12. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342-9
13. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA 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
14. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-80
15. Nilsson B, Sjölund K, Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Bümbling P, Nilsson O et al. Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Br J Cancer* 2007; 96: 1656-8
16. DeMatteo RP, Owzar K, Antonescu CR, Maki R, Demetri DG, McCarter M et al. Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high risk of recurrence: The U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000. Abstract #8 at 2008 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium
17. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Blackstein ME, Blanke CD, von Mehren M, Brennan MF, Patel S, McCarter MD, Polikoff JA, Tan BR, Owzar K; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097-104
18. Heinrich Mc, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CD et al. 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. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5360-7