

Avances en tumores del estroma gastrointestinal: ¿hacia dónde vamos?

Recent advances in gastrointestinal stromal tumors: Where are we going?

Juan A. Fernández-Hernández¹, Sonia Cantín-Blázquez¹, Elena García-Somacarrera¹, Evaristo Varo-Pérez¹, José A. González-López¹, José M. Asencio-Pascual¹, Marta Mendiola^{2,3,4}, César Serrano^{5,6}, Eduardo García-Granero¹ y Vicente Artigas-Raventós^{1*}

¹Sección de Tumores Mesenquimales y Sarcomas, Asociación Española de Cirujanos, Madrid; ²Sección de Patología Molecular, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Madrid; ³Laboratorio de Patología Molecular y Dianas Terapéuticas, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid; ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Hospital Universitario La Paz, Madrid; ⁵Laboratorio de Investigación Traslacional en Sarcomas, Vall d'Hebron Instituto de Oncología, Barcelona; ⁶Departamento de Oncología Médica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. España

Resumen

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) suponen el 1-2% de los tumores digestivos, siendo su localización más frecuente el estómago (55-60%) y el intestino delgado (30%). Los avances más importantes sucedidos en los últimos años se centran en cuatro áreas: biología molecular, abordaje quirúrgico laparoscópico, manejo técnico del GIST en localizaciones inusuales y tratamiento e integración de la cirugía en el manejo del GIST avanzado. Los avances en el conocimiento de la biología molecular del GIST han dado lugar a la progresiva identificación de nuevas mutaciones oncogénicas que hacen del concepto wild type obsoleto. Estos avances han permitido el desarrollo de dos nuevos fármacos, avapritinib y ripretinib, lo que permite el tratamiento de pacientes con mutaciones resistentes a las tres líneas terapéuticas clásicas. El tratamiento quirúrgico del GIST se rige por unos principios técnicos bien establecidos que el abordaje laparoscópico debe cumplir, abordaje que queda limitado por dos factores clave: localización y tamaño. El GIST de localización infrecuente (esófago, duodeno o recto, o extradigestivo) supone un reto terapéutico. Estos pacientes deben ser manejados en un contexto multidisciplinario. La cirugía queda integrada en el manejo del GIST avanzado, considerándose como adyuvante a los inhibidores de la tirosina cinasa.

Palabras clave: Tumor del estroma gastrointestinal (GIST). Inhibidores de la tirosina cinasa (ITQ). Imatinib. Laparoscopia. Equipo multidisciplinario.

Abstract

Gastrointestinal Stromal Sarcomas (GIST) are mesenchymal neoplasms whose incidence accounts for 1-2% of digestive tumors, being located in the stomach (55-60%) and small intestine (30%). The advances in its knowledge and management succeeded in the last years have being spectacular. This review aims to summarize the most important of them for surgeons. We identified four areas of interest: molecular oncology, laparoscopic approach, management of GIST located at unusual locations, and management of advanced GIST. Advances in the field of molecular oncology lead to the discovery of new oncogenic mutations making the term Wil Type GIST obsolete. Moreover, these advances allow for the development of 2 new drugs: Avapritinib and Ripretinib, that added to the previous 3 commercially available drugs (imatinib, sunitinib and regorafenib)

Correspondencia:

*Vicente Artigas-Raventós
E-mail: vartigas@santpau.cat

Fecha de recepción: 29-11-2020

Fecha de aceptación: 11-01-2021

DOI: 10.24875/CIRU.20001318

Cir Cir. 2022;90(2):267-277

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

0009-7411/© 2021 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

make possible the management of GIST with resistant mutations. The principles of the surgical management of primary GIST are well established which laparoscopic approach must accomplish. This approach is limited by 2 main factors: location and size. The diagnosis of GIST in unusual locations as esophagus, duodenum, rectum or out of the gastrointestinal tract (EGIST), implies an extraordinary therapeutic challenge, being imperative to manage them by surgeons and oncologist among others in the setting of a multidisciplinary team. The management of advanced/metastatic GIST has changed in a revolutionary fashion because surgery is now part of its treatment as adjuvant to tyrosine kinase inhibitors.

Keywords: *Gastrointestinal stromal tumors (GIST). Tyrosine kinase inhibitors (TKI). Imatinib. Laparoscopy. Multidisciplinary teams.*

Introducción

La presente revisión trata de resumir los avances sucedidos en el campo de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en los últimos años. Este texto está dirigido a cirujanos generales con interés en esta patología.

Los principales avances quedan circunscritos a cuatro áreas bien definidas: biología molecular tumoral y desarrollo de nuevos fármacos; consolidación de los principios técnicos de la cirugía del GIST y el papel de la laparoscopia; y manejo del GIST en localizaciones infrecuentes y del GIST avanzado.

Avances en la biología molecular y farmacología del tumor del estroma gastrointestinal

Biología molecular del tumor del estroma gastrointestinal

La identificación de la mutación oncogénica en GIST es básica, tanto desde un punto de vista pronóstico como terapéutico. La mayoría de los GIST presentan alteraciones en la secuencia de c-KIT que en la mayoría de los casos afectan al exón 11, seguido de alteraciones en el exón 9, siendo menos frecuentes las mutaciones en los exones 13 y 17, que se asocian a fenómenos de resistencia¹. En 2003 se identificaron alteraciones en PDGFRA, que son excluyentes respecto de las de c-KIT, y que se localizan en los exones 12, 14 y 18, con mayor presencia de la mutación de resistencia primaria, D842V, localizada en el exón 18². Aquellos casos en los que no se identifican alteraciones en estos genes se conocen como *wild type* (15%). Las alteraciones a lo largo de la secuencia de estos dos receptores influyen en el diagnóstico, pronóstico y predicción de respuesta al tratamiento, por lo que su determinación inicial se considera como imprescindible para el manejo de estos pacientes³.

El 15% de casos sin alteraciones en c-KIT o PDGFRA incluyen muy diversas alteraciones moleculares (Tabla 1). Las dos más frecuentes son las de la vía BRAF y del complejo SDH⁴. Los tumores sin alteraciones en KIT, PDGFRA, BRAF o SDH se denominan cuádruple *wild type*. En este grupo se incluyen alteraciones como la presencia de fusiones que afectan al receptor neurotrófico de tipo 3 (NTRK3) y al factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1), o el factor de transcripción ETV⁵. Así pues, el término de GIST *wild type* ha ido evolucionando y fraccionándose con el tiempo, englobando en primer lugar aquellos tumores sin alteraciones en c-KIT, e incluyendo posteriormente a tumores sin alteraciones en PDGFRA, BRAF y SDH. Por ello parece más adecuado abandonar la terminología GIST *wild type* y sustituirla por la de «tumores sin mutaciones identificadas» (GIST NOS)⁶.

Nuevos fármacos y estrategias de combinación

La activación oncogénica de los receptores tirosina cinasa KIT o PDGFRA constituye el evento central que rige el curso evolutivo de los GIST. La función de KIT o PDGFRA continúa siendo esencial en el mantenimiento del fenotipo tumoral¹, hasta el punto de que las estrategias farmacológicas aprobadas a día de hoy, y también las que se encuentran en investigación, están centradas en su inhibición.

La mutación oncogénica en c-KIT o PDGFRA es el evento fundamental de la biología del GIST. Su bloqueo con imatinib ha mostrado un gran beneficio clínico comunicándose tasas de respuesta (TR) del 51% con un 90% de beneficio clínico y una supervivencia libre de progresión (SLP) cercana a los dos años⁷. Este fármaco también ha sido aprobado para su uso de forma adyuvante tras resección quirúrgica⁸.

La mayor parte de los pacientes con GIST avanzado o metastásico desarrollan a la larga una resistencia al tratamiento con imatinib, normalmente a los dos

Tabla 1. Fragmentación y subdivisión del tumor del estroma gastrointestinal (GIST) *wild type*

GIST <i>wild type</i> (KIT/PDGFR)			
SDH Deficientes			
BRAF			
NF-1			
Cuádruple WT	Mutaciones Somáticas	CBL	MAX
		APC	MEN-1
		CTDNN2	BCOR
		TP53	CHD4
		ARID1A	
	Fusión de genes	FGFR1 p.N546K	KIT-PDGFR
		FGFR1-KOOC3	MARK2-PPFIA-1
		FGFR1-TACC1	SPRED2-NELFCD
		ETV6-NTRK3	

Adaptada de Liegl et al⁹

años de su inicio, aunque hasta un 33% de pacientes tienen la enfermedad controlada durante cinco años o más, y hasta un 6-9% durante 10 años o más⁷. El principal mecanismo de resistencia (90% de los casos) consiste en el crecimiento de subpoblaciones celulares o clones con mutaciones secundarias que confieren resistencia al fármaco⁹. Durante los últimos 15 años se han desarrollado inhibidores de la tirosina cinasa (ITQ) con un espectro de actividad más amplio frente a diversas mutaciones secundarias en KIT. Así, en 2006 se aprobó el sunitinib¹⁰ y en 2012 el regorafenib¹¹, ambos con un amplio espectro de inhibición. Tras progresión a imatinib, la TR es pobre (<10%), con un intervalo libre de progresión de 4-6 meses independientemente de la línea de tratamiento empleada (Tabla 2)^{10,11}.

En 2020 asistimos al desarrollo de múltiples ITQ (Tabla 3) y la aprobación por parte de la FDA (*Food and Drug Administration*) de dos nuevos y revolucionarios ITQ: avapritinib y ripretinib.

El avapritinib (BLU-285) se une de forma específica, y con gran potencia de inhibición, a la forma activa de KIT y PDGFRA, siendo altamente específico frente a mutaciones en el dominio de activación, lo que es muy relevante en GIST con la mutación D842V en el exón 18 de PDGFRA. Esta mutación es intrínsecamente resistente a cualquier ITQ aprobado hasta la fecha. Así, se observa que hasta el 95% de los pacientes con esta mutación tratados con avapritinib obtuvieron una disminución del tamaño tumoral, exhibiendo TR del 86%, la mayoría durante >12 meses. El avapritinib es eficaz en pacientes con mutaciones

Tabla 2. Inhibidores de la tirosina cinasa (ITQ) aprobados o investigados tras progresión a imatinib

ITQ	Línea terapéutica	Tasas de respuesta (%)	SLP (meses)	Estado (fase)
Sunitinib	2. ^a	7	6.1	Aprobado
Regorafenib	3. ^a	4.5	4.8	Aprobado
Dasatinib	2. ^a	ND	2.0	II
Dovitinib	≥ 2. ^a	5	4.6	II
Masitinib	2. ^a	ND	3.7	II
Nilotinib	3. ^a	0	6.0	II
	3. ^a	3	3.7	II
	3. ^a	< 1	3.6	III
Pazopanib	≥ 2. ^a	0	1.9	II
	≥ 2. ^a	0	3.4	II
Ponatinib	≥ 2. ^a	8	4.3	II
Sorafenib	≥ 2. ^a	13	4.9	II
	≥ 3. ^a	13	5.2	II

SLP: supervivencia libre de progresión; ND: no definido.

Tabla 3. Estrategias terapéuticas en desarrollo en tumor del estroma gastrointestinal (GIST)

Estrategia	Ejemplo (s)
Inhibidores pan-KIT	Ripretinib (DCC-2618)
Inhibidores selectivos de mutaciones	Avapritinib (BLU-285)
Estabilidad proteica de KIT	Inhibidores de HSP90 o de HDAC
Vías de señalización de KIT	Inhibidores de PI3K o de MEK
Adaptación a la inhibición de KIT	Inhibidores de MET o de FGFR
Heterogeneidad de KIT	Rotación rápida de ITQ

ITQ: inhibidores de la tirosina cinasa.

primarias en progresión a todas las líneas de tratamiento estándar, con TR del 22% con una duración media de 10 meses¹².

El ripretinib (DCC-2618) es un inhibidor pan-KIT que interfiere en la activación de la cinasa independientemente del tipo de mutación secundaria existente. Su uso en pacientes refractarios a todo tipo de tratamientos para enfermedad metastásica ha demostrado lograr tasas de SLP de 6.3 meses con TR cercanas al 10%¹³.

Tabla 4. Mutaciones y sensibilidad al tratamiento del tumor del estroma gastrointestinal (GIST) según tipo de mutación

Mutación	Tratamiento (sensibilidad)
KIT exón 11	Imatinib, regorafenib
KIT exón 9	Imatinib (800 mg/día). Sunitinib
KIT exón 13	Sunitinib, ripretinib
KIT exón 14	Sunitinib, regorafenib, ripretinib
KIT exón 17	Regorafenib, ripretinib
KIT exón 18	Dasatinib, ripretinib
PDGFRA D842V	Avapritinib, crenolanib
exón 18	Resistencia al imatinib.
No mutación KIT/ PDGFRA WT	Regorafenib (si SHD deficiencia). Dasatinib

La posibilidad de tratar a estos pacientes con cinco líneas de tratamiento (Tabla 4) supondrá un aumento de la supervivencia global de estos pacientes, lo que hará plantearnos su manejo a lo largo del tiempo, el orden en el empleo de estos fármacos y la posibilidad de tomar decisiones quirúrgicas a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Avances en la cirugía del tumor del estroma gastrointestinal

Principios de la cirugía del tumor del estroma gastrointestinal y su manejo laparoscópico

La cirugía del GIST primario localizado consiste en la extirpación de la lesión con márgenes quirúrgicos libres (R0) sin linfadenectomía¹⁴. En este contexto, el abordaje laparoscópico del GIST se ha visto muy favorecido, pues tanto las características de estos tumores como los principios que rigen su cirugía (Tabla 5) son fácilmente aplicables^{14,15}. A estos principios¹⁴, que son los mismos que en cirugía abierta, habría que añadir una serie de consideraciones (Tabla 6)¹⁴:

- Se debe evitar su uso si no fuera posible obtener una resección R0.
- No debe emplearse en tumores >10 cm debido al alto riesgo de rotura tumoral. Su uso debe restringirse a GIST <5 cm en localizaciones anatómicas favorables¹⁶.
- Debe limitarse a tumores localizados en la curvatura mayor, *fundus* y cara anterior gástrica. Localizaciones con la unión gastroesofágica, cardias, curvatura menor, cara posterior o antro/píloro plantean problemas técnicos que favorecen el empleo del abordaje abierto.

Tabla 5. Consideraciones técnicas en la cirugía del tumor del estroma gastrointestinal (GIST) primario localizado

Objetivos y principios técnicos generales de la cirugía del GIST
Exploración abdominal completa
Resección macroscópicamente completa con márgenes negativos (R0)
Márgenes amplios innecesarios (1 cm)
Pseudocápsula intacta sin rotura tumoral
La linfadenectomía no está indicada
Si márgenes microscópicos afectos (R1) considerar la re-resección caso a caso

Tabla 6. Consideraciones técnicas en la cirugía laparoscópica del tumor del estroma gastrointestinal (GIST) primario localizado

Objetivos y principios técnicos generales de la cirugía laparoscópica del GIST
Mismos principios técnicos que en cirugía abierta
Solo por grupos con experiencia
Extracción de la pieza en bolsa protectora
Aceptable si permite resección R0
Límite de su aplicación marcado por el tamaño tumoral (> 5 cm?)

- La extracción de la pieza quirúrgica siempre debe efectuarse en bolsa a fin de evitar implantes en la pared abdominal a nivel del orificio de extracción.
- La experiencia del equipo quirúrgico es clave. No solo cuenta la experiencia en cirugía laparoscópica, sino también en estos tumores en particular.

El empleo de este abordaje proporciona una serie de ventajas propias a todo abordaje laparoscópico: utilización de incisiones más pequeñas, menor manipulación intestinal, reducción del dolor postoperatorio, más rápida recuperación de la funcionalidad digestiva y una disminución de la estancia hospitalaria¹⁴⁻¹⁷.

En la actualidad no existen estudios prospectivos aleatorizados que comparen el abordaje abierto frente al laparoscópico. Sin embargo, sí que se dispone de diversos metaanálisis^{17,18} que evidencian, en primer lugar, la existencia de un fuerte sesgo de selección a favor del grupo laparoscópico: estos pacientes poseen un menor tamaño tumoral; y además, la localización de los tumores suele ser más favorable al situarse con

más frecuencia en la curvatura mayor. Por el contrario, en el grupo abierto existe una tendencia a GIST localizados en posiciones poco favorables, lo que junto a su mayor tamaño obliga con mayor frecuencia a resecciones gástricas mayores. En segundo lugar, se advierte un menor tiempo operatorio en el abordaje laparoscópico, lo que se explica porque la resección «en cuña» es técnicamente más sencilla, con menores tasa de complicaciones postoperatorias y bajas tasas de conversión a cirugía abierta (4.7-5.2%), lo que enfatiza la reproducibilidad y seguridad del procedimiento laparoscópico. Además, este abordaje se asocia a una reducción en la estancia hospitalaria, con un menor dolor postoperatorio y una rápida reincorporación socio-laboral. Finalmente, cuando se efectúa un análisis de los resultados oncológicos por grupos en igualdad de técnica quirúrgica, tamaño o localización, no se aprecian diferencias en el intervalo libre de enfermedad o en la supervivencia global^{17,18}.

Las evidencias disponibles en GIST yeyuno-ileal son mucho menores¹⁹. En esta situación se recomienda una cirugía precoz, a fin de evitar una obstrucción intestinal o hemorragia grave. La cirugía «en cuña» solo es factible en lesiones <1 cm, indicándose en el resto la resección segmentaria. Los principales factores que desaconsejan el abordaje laparoscópico en esta localización son la presencia de adherencias, la perforación tumoral, la proximidad al duodeno, la presencia de enfermedad avanzada y la necesidad de resecciones concomitantes¹⁹.

Finalmente, comentar el auge experimentado en los últimos años de la cirugía laparoscópica ayudada por la endoscopia intraoperatoria²⁰. Su uso facilita la localización de GIST intragástricos, no objetivables en la superficie gástrica; permite asegurar una resección oncológica con márgenes óptimos; permite el chequeo de la sutura mecánica y permite, finalmente, comprobar la ausencia de estenosis postoperatorias. Otros abordajes de alta complejidad descritos recientemente incluyen la cirugía intragástrica o intraluminal²¹, efectuada a través de una gastrotomía en la cara anterior, que permite el manejo de tumores de la pared posterior y el *fundus*, técnica que puede efectuarse asistida con la mano o combinada con endoscopia, y la cirugía robótica²².

Manejo del tumor del estroma gastrointestinal en localizaciones Infrecuentes

Los GIST se suelen localizar en el estómago (55-60%) e intestino delgado (30%). Otras localizaciones muy



Figura 1. Tránsito esófago-gástrico donde se evidencia defecto de repleción en 1 / 3 medio esofágico de gran tamaño que corresponde a tumor del estroma gastrointestinal esofágico.

infrecuentes son el esófago, el duodeno o el recto y localizaciones extradiigestivas como el omento, el mesenterio, la pelvis o el retroperitoneo. En estos casos no se dispone de recomendaciones claras respecto de su diagnóstico y tratamiento, por lo que su manejo supone un reto extraordinario.

En una reciente revisión, el GIST esofágico suponía el 23% de los tumores en esta localización, habiéndose descrito en los últimos 15 años alrededor de 150 casos en todo el mundo²³. Afecta predominantemente a varones con una edad media de 60 años. La mayoría de los pacientes manifiestan disfagia (36-51%) y pérdida de peso (20%), siendo el 30% de ellos asintomáticos²³.

El diagnóstico diferencial⁴¹ se plantea con diversos tumores, aunque el más importante es con el leiomioma²⁴. El tránsito esófago-gástrico (Fig. 1) y la ecoendoscopia (EE) ayudan a diferenciar entre lesiones submucosas y mucosas²⁴, advirtiéndose que la ulceración mucosa es característica del GIST. La EE permite valorar tamaño, forma, aspecto intratumoral y relación con las capas musculares del esófago. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) describen los GIST, a diferencia de los

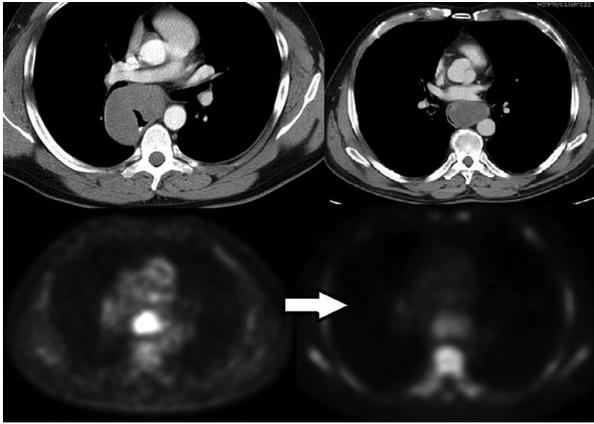


Figura 2. Imágenes de tomografía computarizada donde se aprecian masas ocupantes de espacio a nivel esofágico discretamente homogéneas.



Figura 3. Imagen de tomografía computarizada en donde se evidencia tumor del estroma gastrointestinal duodenal en 2.ª porción.

leiomiomas, como tumores grandes, distales e hiper-vascularizados y de aspecto heterogéneo (Fig. 2). En la tomografía por emisión de positrones, el GIST posee una captación intensa y homogénea que casi nunca poseen los leiomiomas²⁵. La biopsia, mediante punción aspirativa con aguja fina (PAAF/PAB) guiada por EE permite el estudio histológico e inmunohistoquímico del tumor⁴². El 80% de estos tumores se localizan en el tercio distal esofágico, suelen ser >5 cm y con >5 mitosis/50 CGA, por lo que deben ser considerados como tumores con alto riesgo de recidiva^{22,25}.

La principal controversia terapéutica consiste en saber si es la enucleación o la esofagectomía la técnica quirúrgica de elección. Así, la enucleación ofrece una mayor seguridad técnica, aunque puede favorecer resecciones incompletas²⁶; mientras que la esofagectomía ofrece una mayor seguridad oncológica a expensas de una mayor morbimortalidad. En las series publicadas, la enucleación posee mejores resultados a largo plazo que la esofagectomía, pues trata tumores de menor tamaño y por ello se asocian a un menor riesgo de recidiva. Es decir, que el factor pronóstico clave en el GIST esofágico es el tamaño tumoral y el número de mitosis²⁶. En caso de rotura tumoral o resección R1, independientemente de la técnica quirúrgica empleada, la tasa de recurrencias alcanza el 35-50%, mientras que es del 0% en caso de ausencia de estos factores. La elección de una u otra técnica dependerá, pues y sobre todo, del tamaño tumoral y la experiencia del grupo quirúrgico. En general, se recomienda la enucleación en pacientes asintomáticos con tumores <2 cm²⁷. En grupos

experimentados incluso es posible la enucleación vía toracoscópica en tumores de hasta 5 cm. Cuando el GIST esofágico es >10 cm se recomienda la esofagectomía. El manejo en casos con tamaño intermedio, entre 2 y 10 cm, es mucho más controvertido y dependerá de la presencia de ulceración mucosa, del índice mitótico y de su proximidad a la unión esofago-gástrica. Por tanto, los factores determinantes para la selección de la técnica son el tamaño, localización, presencia o no de ulceración mucosa, riesgo operatorio y experiencia del equipo quirúrgico.

En GIST cercanos a la unión gastro-esofágica existe una clara controversia entre los defensores de la enucleación, que se apoyan en la eficacia de los ITQ preoperatorios; y los que defienden la esofagogastrectomía²³⁻²⁷. El uso neoadyuvante de ITQ puede mejorar la situación local del tumor y favorecer una resección más conservadora. Los pacientes con importantes factores individuales de alto riesgo pueden beneficiarse de un tratamiento exclusivo y de por vida con ITQ²³⁻²⁷.

Globalmente, la supervivencia observada es del 45-85% a los cinco años, con una tasa de recurrencia del 22-39%, identificándose como principales factores de riesgo el tamaño tumoral (>5 cm) y el índice mitótico (>5 / 5 mm²)²⁶.

Los GIST duodenales, normalmente localizados en la 2.ª porción (Fig. 3), suponen el 30% de todos los tumores duodenales y solo el 2-3% de todos los GIST²⁸. En caso de enfermedad localizada o localmente avanzada, se recomienda el tratamiento con ITQ neoadyuvante con el fin de reducir el tamaño tumoral²⁹. Serán candidatos ideales aquellos

pacientes en los que la cirugía que efectuar de entrada sea una duodeno-pancreatectomía cefálica; y aquellos con tumores en los que una reducción de volumen tumoral favorezca una resección con márgenes negativos e incluso la posibilidad de realizar resecciones limitadas²⁹.

Las técnicas quirúrgicas que emplear dependen del tamaño tumoral, de la relación con la cabeza del páncreas, ampolla de Vater y colédoco terminal, y de su situación mesentérica o antimesentérica. Las diferentes opciones quirúrgicas incluyen:

- Resección limitada en cuña de la pared o *wedge resection*. Aplicable en tumores pequeños (<3-4 cm), localizados a una distancia >2 cm de la papila y que asientan en el borde antimesentérico³⁰.
- Resección segmentaria duodenal. Empleada en tumores ubicados en la tercera o cuarta porción duodenal, su reconstrucción pasa por el empleo de un asa en Y de Roux anastomosada a la 2.^a porción duodenal. Es un procedimiento potencialmente ejecutable vía laparoscópica^{30,31}.
- Duodenectomía con preservación pancreática. Consiste en la resección de todo el duodeno y la posterior colocación de un asa de yeyuno a la que se anastomosa el duodeno yuxtapiórico, la vía biliar y el conducto pancreático³².
- Duodenopancreatectomía cefálica. Indicada en GIST >5 cm localizados en la 2.^a porción duodenal con invasión de la papila de Vater o páncreas. Suelen ser tumores de alto índice mitótico y comportamiento más agresivo, lo que explica su peor pronóstico, no relacionado con la cirugía *per se*^{29,33}.

El abordaje laparoscópico en los GIST duodenales es posible, especialmente en tumores <5 cm en localizaciones anatómicas favorables (1.^a y 3.^a/4.^a porción duodenal), aunque solo debería emplearse por grupos de alta experiencia. Los GIST de gran tamaño (>5-7 cm) tienen un mayor riesgo de ruptura, por lo que en estos casos es más recomendable la cirugía abierta³¹.

Se considera que los GIST duodenales tienen un comportamiento menos agresivo que los GIST ubicados en otras localizaciones, con una tasa de supervivencia a cinco años del 94.9%. A pesar de ello, presentan una tasa de recidiva del 10-20%, incluso tras cirugía R0. La tasa libre de enfermedad a uno y tres años después de una resección completa varía del 86 al 100%³³.

Los GIST rectales representan la tercera localización más frecuente, aunque solo suponen el 1.6-5%



Figura 4. Resonancia magnética de tumor del estroma gastrointestinal rectal que permite apreciar sus relaciones anatómicas en pelvis.

de todos los GIST³⁴. No tienen síntomas específicos, por lo que frecuentemente se confunden con otras patologías anorrectales. Los síntomas más frecuentes son el sangrado (28.9%) y el dolor anal (17.8%). En ocasiones son hallazgos incidentales. La TC y la RM (Fig. 4) son muy útiles para su diagnóstico y estadificación, además de permitir determinar una posible afectación de órganos pélvicos. La ecografía endorrectal localiza el tumor y determina el tamaño y su relación con los esfínteres^{35,36}.

La elección del tipo de cirugía debe individualizarse según el estado del paciente, la localización y tamaño del tumor, el grado de la extensión e invasión local y la experiencia del equipo quirúrgico^{35,36}. La resección quirúrgica puede ser muy difícil en situaciones de pelvis profunda y estrecha, tal y como ocurre en varones; o en caso de tumores muy próximos a esfínteres anales u otros órganos vecinos. En estas condiciones, la resección R0 solo se llega a conseguir en un 40-60% de los pacientes.

Las opciones técnicas son:

- Escisión local. Indicada en GIST pequeños (<2 cm) localizados en recto distal con posibilidad de márgenes >1 cm sin afectación del esfínter anal. En tumores de situación anterior existe el riesgo de fístula recto-vaginal en mujeres, o de lesión uretral en hombres³⁷.
- Resección local bajo visión directa. Indicada en tumores muy próximos al margen anal. Técnicas como la TAMIS (cirugía transanal a través de puerto único), la TEM (microcirugía transanal) e incluso la TAMIS robótica^{37,38} mejoran la visión,



Figura 5. Efectos del tratamiento neoadyuvante en tumor del estroma gastrointestinal rectal, antes (izquierda) y después (derecha) del tratamiento con imatinib, apreciándose una importante disminución del tamaño tumoral.

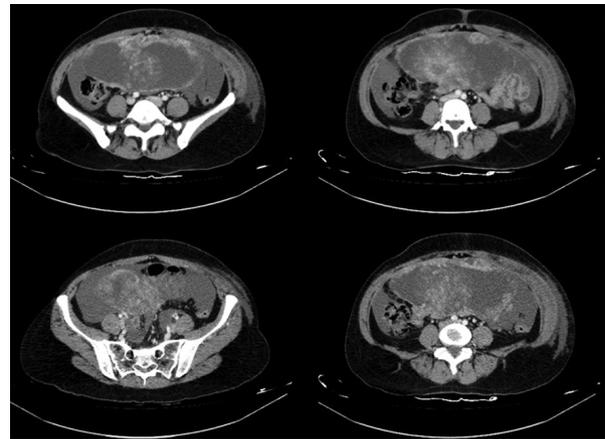


Figura 6. Imagen de resonancia magnética de tumor del estroma gastrointestinal mesentérico.

facilitándose la resección. Otras vías de resección local incluyen la vía transesfinteriana, la transvaginal o la trans-sacra de Kraske^{38,39}.

- Resecciones amplias de recto. Indicadas en lesiones de mayor tamaño (≥ 2 cm) con invasión profunda y afectación esfinteriana. En estos casos se debe tener en cuenta las comorbilidades del paciente, el tamaño y localización del tumor, y las posibilidades de preservación esfinteriana³⁶. Se puede optar entre una cirugía radical sin escisión del mesorrecto como la resección anterior baja, la amputación abdomino-perineal (de elección en tumores de recto distal con imposibilidad de preservación esfinteriana) y la exanteración pélvica, indicada en tumores localmente avanzados³⁶.

Los GIST rectales localmente avanzados, no candidatos a una cirugía de resección «de entrada», deben someterse a tratamiento neoadyuvante (Fig. 5) para reducir su tamaño y facilitar la preservación esfinteriana^{40,41}. La combinación de neoadyuvancia y cirugía es factible en más de la mitad de los casos^{40,41}.

La presencia de células intersticiales de cajal (CIC) en varios órganos o tejidos conectivos del organismo puede explicar la aparición de GIST en localizaciones extragastrointestinales (EGIST)⁴²⁻⁴⁴. El GIST mesentérico posee una incidencia muy baja (5-12%), suele ser solitario y afecta más a mujeres entre los 60 y 65 años, con un tamaño medio de 12 cm⁴²⁻⁴⁴. Los síntomas más frecuentes son el dolor y/o la presencia de una masa abdominal de crecimiento lento e indolente,

lo que facilita grandes tamaños tumorales (Fig. 6). El tratamiento de elección del EGIST localizado es la cirugía exéretica «en bloque». En caso de enfermedad avanzada deben ser tratados de inicio con ITQ, y solo en caso de obtener una buena respuesta podría plantearse una cirugía de rescate. Los principales factores de mal pronóstico son el tamaño, la presencia de necrosis, un elevado índice de mitosis por campo y un ki-67 elevado⁴²⁻⁴⁴.

Tumor del estroma gastrointestinal diseminado y/o metastásico

El principal avance en el manejo del GIST avanzado ha sido la incorporación de la cirugía como adyuvante al tratamiento médico. Este tratamiento médico está basado en el uso continuado de ITQ, el cual posee algunas peculiaridades^{45,46}:

- El imatinib es el fármaco de elección, dada la más frecuente mutación c-KIT en el exón 11. En caso de mutaciones en PDGFRA (exón 18) o sin mutación KIT/PDGFRA (*wild type*), se deben emplear otros ITQ (Tabla 4). Así, en caso de mutaciones PDGFRA D842V deberían emplearse fármacos como el avapritinib o el crenolanib; mientras que el subgrupo WT SDH deficiente puede ser candidato a tratamiento con sunitinib, pero con TR bajas.
- El tratamiento debe durar un mínimo de 6-9 meses previamente a una resección, debido a que la exposición mantenida al fármaco favorece el

desarrollo de resistencias antes de los dos años en hasta el 50% de los pacientes.

- Los ITQ deben emplearse también de forma adyuvante incluso en aquellos pacientes en los que se han podido resear todas las lesiones metastásicas, y además, de forma indefinida hasta la aparición de resistencias, pues su suspensión se asocia a una rápida progresión de la enfermedad.
- Tratamientos como la ablación o la radioterapia paliativa también pueden ser de utilidad en casos bien seleccionados con progresión locorregional no subsidiaria de resección quirúrgica.

Los GIST que desarrollan sarcomatosis peritoneal o GISTosis^{47,48}, de forma espontánea o secundaria a una ruptura del tumor durante la cirugía, tienen un mal pronóstico. En esta situación, la cirugía de citorreducción de inicio no supone ningún beneficio, siendo la administración de ITQ el tratamiento de elección. La cirugía citorreductora estaría indicada cuando puede conseguirse una resección completa en pacientes con una buena respuesta al imatinib. En caso de resistencia al imatinib, la cirugía de citorreducción estaría tan solo indicada en aquellos pacientes con progresión limitada en los que pueda conseguirse una resección completa.

Cerca del 20% de los GIST presentan, en el momento del diagnóstico o bien en el curso evolutivo de la enfermedad, metástasis hepáticas. Se calcula que la cirugía del GIST metastásico puede realizarse únicamente en el 30% de los casos, con una supervivencia media de 19 meses. En este contexto, la cirugía adyuvante puede prolongar la supervivencia en pacientes seleccionados con respuesta a ITQ, siendo ineficaz en caso de progresión tras la administración de ITQ^{49,50}. Un estudio de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)⁵¹ evidencia la posibilidad de conseguir elevadas tasas de resecciones R0 y de una mayor supervivencia, especialmente si la cirugía es completa (R0) y si es seguida de un tratamiento continuado con ITQ. Esta estrategia es claramente aceptada cuando las metástasis hepáticas son técnicamente reseables⁴⁹⁻⁵¹. En 2015, el Grupo Español para Investigaciones en Sarcomas (GEIS) publicó⁵² un análisis sobre 171 pacientes con GIST metastásico no reseable y no refractario al tratamiento con imatinib, concluyéndose que con base en la superior supervivencia obtenida en los pacientes incluidos en el grupo con cirugía de rescate, esta estrategia debe ser valorada en todos los pacientes con GIST metastásico hepático siempre que muestren una buena respuesta

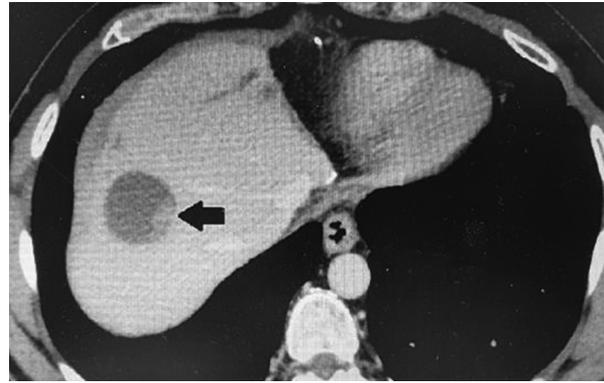


Figura 7. Imagen radiológica (tomografía computarizada) en donde se aprecia una recurrencia dentro de un nódulo («nódulo dentro de nódulo»).

a ITQ preoperatorio. La indicación de la cirugía de rescate debe hacerse a partir de los seis meses de iniciar el tratamiento con imatinib, ya que es en este momento cuando aparece la máxima respuesta tumoral. Esta cirugía debe efectuarse dejando el menor intervalo posible preoperatorio y postoperatorio sin tratamiento con imatinib⁴⁶. En pacientes sin estabilización de las lesiones metastásicas, la exéresis de toda la masa tumoral posible (*debulking*), asociada o no a otras terapias de destrucción tisular como la radiofrecuencia⁵³, puede conseguir ocasionalmente una mejor supervivencia, pero en ningún caso superior a la de los pacientes con una buena respuesta a imatinib. Es por ello que esta indicación quirúrgica debe ser restringida y valorada en casos excepcionales en un contexto multidisciplinario⁵⁴.

Los pacientes sometidos a una exéresis de metástasis hepáticas de GIST, tras una buena respuesta a imatinib, pueden crear resistencias y desarrollar de nuevo una progresión hepática en forma de «nódulo dentro de nódulo hialinizado» (Fig. 7). En esta situación, la re-resección de estas metástasis ofrece una mejor supervivencia que si fueran tratados solo con imatinib⁵⁴.

La cirugía adyuvante al tratamiento con ITQ en GIST metastásico hepático es una estrategia terapéutica de gran valor en enfermos seleccionados. Otras opciones como la radiofrecuencia⁵³ o la embolización arterial⁵⁵ también deben ser consideradas caso a caso. La posibilidad del trasplante en hepático en GIST metastásico irreseable es una opción recientemente explorada⁵⁶.

Financiamiento

Los autores expresan no haber recibido financiamiento para la elaboración de este trabajo.

Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de intereses por parte de los autores.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(12):865-78.
2. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and *in vitro* sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol*. 2005;23(23):5357-64.
3. ESMO Guidelines Committee. Appendix 3: Soft tissue sarcoma: MCBS eUpdate published online 5 May 2017 (www.esmo.org/Guidelines/Sarcoma-and-GIST). *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 4):iv147-iv148.
4. Daniels M, Lurkin I, Pauli R, Erbstößer E, Hildebrandt U, Hellwig K, et al. Spectrum of KIT/PDGFRA/BRAF mutations and Phosphatidylinositol-3-Kinase pathway gene alterations in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Cancer Lett*. 2011;312(1):43-54.
5. Brenca M, Rossi S, Polano M, Gasparotto D, Zanatta L, Racanelli D, et al. Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST. *J Pathol*. 2016;238(4):543-9.
6. Nannini M, Urbini M, Astolfi A, Biasco G, Pantaleo MA. The progressive fragmentation of the KIT/PDGFRA wild-type (WT) gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Transl Med*. 2017;15(1):113.
7. Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, Lindner LH, et al. Ten-year progression-free and overall survival in patients with unresectable or metastatic GI stromal tumors: Long-term analysis of the European organisation for research and treatment of cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Inter-group Phase III Randomized Trial on Imatinib at Two Dose Levels. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):1713-20.
8. Laurent M, Brahmī M, Dufresne A, Meeus P, Karanian M, Ray-Coquard I, et al. Adjuvant therapy with imatinib in gastrointestinal stromal tumors (GISTs)-review and perspectives. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:24.
9. Liegl B, Kepten I, Le C, Zhu M, Demetri GD, Heinrich MC, et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J Pathol*. 2008;216(1):64-74.
10. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9544):1329-38.
11. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):295-302.
12. Avapritinib. Ficha técnica [Internet]. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_es.pdf
13. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcberg J, Bauer S, Gelderblom H, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (INVICTUS). *Lancet Oncol*. 2020;21(7):923-34.
14. Fernández JA. Principios técnicos generales y objetivos de la cirugía. En: Fernández JA, Martínez-Marín V, editores. *Tumores del estroma gastrointestinal. GIST. Manejo multidisciplinar en el siglo XXI*. Primera edición. Murcia, España: Editorial Diego Marín Librero-Editor; 2017. pp. 285-290.
15. Tabrizan P, Nguyen SQ, Divino CM. Laparoscopic management and longterm outcomes of gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg*. 2009;208:80-6.
16. Xiong H, Wang J, Jia Y, Ye C, Lu Y, Chen C, et al. Laparoscopic surgery versus open resection in patients with gastrointestinal stromal tumors: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2017;214(3):538-46.
17. Chen K, Zhou YC, Mou YP, Xu XW, Jin WW, Ajoodheha H. Systematic review and meta-analysis of safety and efficacy of laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Surg Endosc*. 2015;29(2):355-67.
18. Piessen G, Lefèvre JH, Cabau M, Duhamel A, Behal H, Perniceni T, et al. AFC and the FREGAT working group. Laparoscopic versus open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumors: What is the impact on postoperative outcome and oncologic results? *Ann Surg*. 2015;262(5):831-40.
19. Small bowel gist laparoscopy.
20. Wilhelm D, von Delius S, Burian M, Schneider A, Frimberger E, Meining A, et al. Simultaneous use of laparoscopy and endoscopy for minimally invasive resection of gastric subepithelial masses - analysis of 93 interventions. *World J Surg*. 2008;32:1021-8.
21. Conrad C, Nedelcu M, Ogiso S, Aloia TA, Vauthey JN, Gayet B. Laparoscopic intragastric surgery for early gastric cancer and gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(8):2620.
22. Arseneaux M, Yarbrough D, Nagamoto T. Robotic-assisted free-handed, full-thickness gastric GIST resection with primary repair in unfavorable locations. *J Robot Surg*. 2019;13(3):491-4.
23. Hihara J, Mukaida H, Hirabayashi N. Gastrointestinal stromal tumor of the esophagus: current issues of diagnosis, surgery and drug therapy. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:6.
24. Winant AJ, Gollub MJ, Shia J, Antonescu C, Bains MS, Levine MS. Imaging and clinicopathologic features of esophageal gastrointestinal stromal tumors. *Am J Roentgenol*. 2014;203(2):306-14.
25. Choi H, Chamsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol*. 2007;25:1753-59.
26. Schizas D, Bagias G, Kanavidis P, Moris D, Spartalis E, Damaskos C, et al. Prognostic factors affecting mortality in patients with esophageal GISTs. *J BUON*. 2020;25(1):497-507.
27. von Rahden BH, Stein HJ, Feussner H, Siewert JR. Enucleation of submucosal tumors of the esophagus: minimally invasive versus open approach. *Surg Endosc*. 2004;18(6):924-30.
28. Lee SJ, Song KB, Kim SC, Hwang DW, Lee JH, et al. Clinicopathologic characteristics and optimal surgical treatment of duodenal gastrointestinal stromal tumor. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(2):270-9.
29. Chok AY, Koh YX, Ow MY, Allen JC Jr, Goh BK. A systematic review and meta-analysis comparing pancreaticoduodenectomy versus limited resection for duodenal gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(11):3429-38.
30. Popivanov G, Tabakov M, Mantese G, Cirocchi R, Piccinini I, D'Andrea V, et al. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: a literature review. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:71.
31. Zioni T, Dizengof V, Kirshtein B. Laparoscopic resection of duodenal gastrointestinal stromal tumour. *J Minim Access Surg*. 2017;13:157-60.
32. Imamura M, Komoto I, Doi R, Onodera H, Kobayashi H, Kawai Y. New pancreas-preserving total duodenectomy technique. *World J Surg*. 2005;29(2):203-7.
33. Shen Z, Chen P, Du N, Khadaroo PA, Mao D, Gu L. Pancreaticoduodenectomy versus limited resection for duodenal gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Surg*. 2019;19(1):121.
34. Ijzerman NS, Mohammadi M, Tzani D, et al. Quality of treatment and surgical approach for rectal Gastrointestinal Stromal Tumour (GIST) in a large European cohort. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(6):1124-30.
35. Kane WJ, Friel CM. Diagnosis and treatment of rectal gastrointestinal stromal tumors. *Dis Colon Rectum*. 2019;62:537-41.
36. Alavi K. Expert commentary on the diagnosis and treatment of rectal GIST tumors. *Dis Colon Rectum*. 2019;62:540-1.
37. Spinelli A, Carvello M, Sacchi M, Bonifacio G, Bertuzzi A, Tuynman J, et al. Transanal minimally invasive surgery (TAMIS) for anterior rectal GIST. *Tech Coloproctol*. 2019;23:501-2.
38. Shuck RL, Larach SW, Atallah S. Robotic TAMIS for local excision of ultra-distal neoplasia. *Tech Coloproctol*. 2019;23:395.
39. Centonze D, Pulvirenti E, Pulvirenti D'Urso A, Franco S, Cinardi N, Giannone G. Local excision with adjuvant imatinib therapy for anorectal gastrointestinal stromal tumors. *Tech Coloproctol*. 2013;17:571-4.
40. Kaneko M, Emoto S, Muroto K, Sonoda H, Hiyoshi M, Sasaki K, et al. Neoadjuvant imatinib therapy in rectal gastrointestinal stromal tumors. *Surg Today*. 2019;49(6):460-6.
41. Wang SY, Wu CE, Lai CC, Chen JS, Tsai CY, Cheng CT, et al. Prospective evaluation of neoadjuvant imatinib use in locally advanced gastrointestinal stromal tumors: emphasis on the optimal duration of neoadjuvant imatinib use, safety, and oncological outcome. *Cancers (Basel)*. 2019;11:424.

42. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol.* 2000;13:577-85.
43. Yi JH, Park BB, Kang JH, Hwang JG, Shin DB, Sym SJ, et al. etrospective analysis of extra-gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2015;21:1845-50.
44. Barros A, Linhares E, Valadão M, Gonçalves R, Vilhena B, Gil C, et al. Extragastrointestinal stromal tumors (EGIST): a series of case reports. *Hepatogastroenterology.* 2011;58:865-8.
45. Sánchez-Hidalgo JM, Duran-Martínez M, Moleró-Payan R, Rufián-Peña S, Arjona-Sánchez A, Casado-Adam A, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a multidisciplinary challenge. *World J Gastroenterol.* 2018;24(18):1925-41.
46. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl 4):iv68-iv78.
47. Bryan ML, Fitzgerald NC, Levine EA, Shen P, Stewart JH, Votanopoulos KI. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in sarcomatosis from gastrointestinal stromal tumor. *Am Surg.* 2014;80(9):890-5.
48. Medina Fernández FJ, Muñoz-Casares FC, Arjona-Sánchez A, Casado-Adam A, Rufián Peña S. Gistosis peritoneal: Papel de la cirugía de citorreducción y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria. *Cir Esp.* 2014;92(4):289-90.
49. Turley RS, Peng PD, Reddy SK, Barbas AS, Geller DA, Marsh JW, et al. Hepatic resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Cancer.* 2012;118:3571-8.
50. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Antonescu CR. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg.* 2007;245:347-52.
51. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, Miceli R, Fumagalli E, Siedlecki JA, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib-analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(4):412-9.
52. Rubio-Casadevall J, Martínez J, García-Albeniz, Calabuig S, Lopez-Pousa A, García del Muro X, et al. Role of surgery in patients with recurrent metastatic, or unresectable locally advanced GIST sensitive to imatinib: a retrospective analysis of spanish group for research on sarcoma (GEIS). *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):2948-57.
53. Hakímé A, Le Cesne A, Deschamps F, Farouil G, Boudabous S, Aupérin A, et al. A role for adjuvant RFA in managing hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumors (GIST) after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(1):132-9.
54. Hasegawa J, Kanda T, Hirota S, Fukuda M, Nishitani A, Takahashi T, et al. Surgical interventions for focal progression of advanced gastrointestinal stromal tumors during imatinib therapy. *Int J Clin Oncol.* 2007;12(3):212-7.
55. Cao G, Li J, Shen L, Zhu X. Transcatheter arterial chemoembolization for gastrointestinal stromal tumors with liver metastases. *World J Gastroenterol.* 2012;18(42):6134-40.
56. Lesari S, Mocchegiani F, Nicolini D, Benedetti A, Coletta M, Montalti R, et al. Liver transplantation for metastatic wildtype gastrointestinal stromal tumor in the era of molecular targeted therapies: Report of a first case. *Am J Transplant.* 2019;19:2939-43.