

Gastrointestinal stromal tümörün multidisipliner tedavisinde cerrahinin yeri: Olgusu

The role of surgery in multidisciplinary approach to gastrointestinal stromal tumors: A case report

Neşet Köksal*, Mehmet Ali Uzun*, Mehmet Aliustaoglu**, Gamze Kılıçoğlu***

Gastrointestinal stromal tümör, gastrointestinal sistemin tüm tümörleri içinde nadir olmakla birlikte, mezenşimal tümörleri içinde en sık görülenidir. Hastalığın tanı ve tedavisindeki gelişmeler nedeniyle multidisipliner yaklaşımın önemi artmakta olup, önerilen tedavi yaklaşımları da güncellenmektedir. Mevcut algoritmalar ve sürmekte olan çalışmalarda, multidisipliner yaklaşım içinde cerrahinin önemi devam etmektedir. Uygulanacak cerrahinin özellikleri ve diğer tedavi yöntemleri ile ilişkisinde halen tartışılabilir konular vardır. Bu çalışmada, 62 yaşında bir erkek gastrointestinal stromal tümör olgusunu, multidisipliner tedavide cerrahinin yerini tartışarak sunduk.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör, cerrahi tedavi, imatinib, mide tümörü

GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümör (GİST), gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenşimal tümörüdür. İnterstisyel Cajal hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. En sık midede (%60), daha az sıklıkla da ince bağırsak (%30), kolon-rektum (%5-10) ve özefagusta (%5) görülür. Nadiren, uterus, vagina, omentum ve retroperiton gibi gastrointestinal sistem dışındaki yapılarda da bulunabilir. Tahmin edilen görülme sıklığı her yıl için milyonda 10-20'dir. Genellikle yaşlılarda ve ortalama 60 yaş civarında (40-80 yaş) ortaya çıkmakta olup, nadiren çocuklarda da görülebilir. Erkeklerde biraz daha bildirilmekle birlikte, kadın erkek dağılımında anlamlı bir fark yoktur (1,2).

Gastrointestinal stromal tümörün CD117 ekspresyonunun gösterilmesi ve imatinib ile hedefe yönelik tedavide alınan başarılı sonuçlar, GİST üzerindeki ilgiyi arttırmıştır. Hastalığın tanı ve tedavisindeki gelişmeler, multidisipliner yaklaşımı gerekli kılarken, önerilen tedavi algoritmalarında da sürekli güncellemelere neden olmaktadır. Bu çalışmada, hastalığın çeşitli evrelerinde multidisipliner yaklaşım ile tedavi ettiğimiz nadir bir GİST olgusunu sunduk.

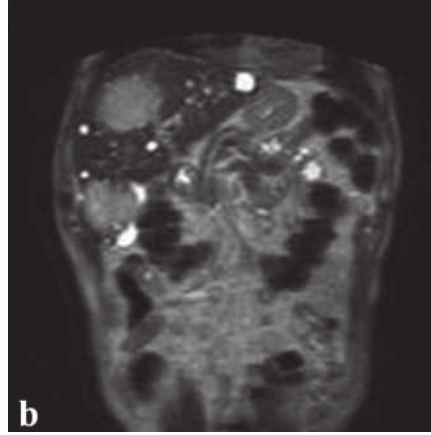
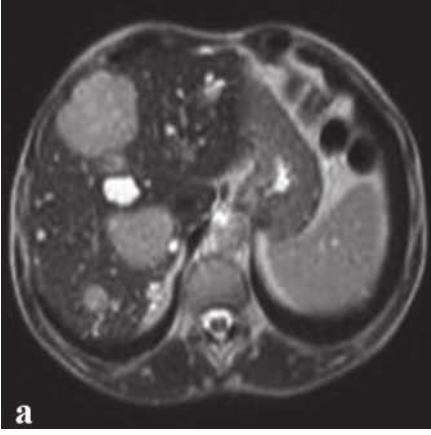
OLGU

İki haftadır devam eden karın ağrısı ve ateş şikâyeti ile müracaat eden 62 yaşında erkek hastanın fizik muayenesinde, karın sağ alt kadranda suprapubik bölgeye uzanan kitle ve 38°C aksiller ateş dışında patoloji saptanmadı. Lökositoz (16700/mm³) ve anemi (Hb: 8,3 g/dl) mevcut olup biyokimyasal tetkikleri normaldi. Karın ultrasonografisinde (US) sağ alt kadrandan pelvise uzanan, düzensiz konturlu, 20 cm'lik hipoekoik kitlesel lezyon ve karaciğerde yaygın multipl kistik lezyonlar saptandı. Karın bilgisayarlı tomografisi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinde, ince bağırsak anslarında gato oluşturan kitle ve komşu sigmoid kolon duvarında kalınlaşma ile karaciğerde en büyüğü 3 cm olan, basit kist ile uyumlu, multipl kistik lezyonlar görüldü. Yapılan kolonoskopide, sigmoid kolona dıştan bası ve enterokliziste pelvis içinde proksimal ileum lokalizasyonunda düzensiz darlık ile eşlik eden inflamatuvar değişiklikler saptandı. Hasta bu bulgular ile ameliyata alındı. Ameliyatta ileoçekal valve 100 cm mesafede, konglomere olmuş ince bağırsak ansları arasında, 20x17x9 cm'lik kitle bulundu. Segmenter ince bağırsak rezeksiyonu, uç uca anastomoz ve karaciğerdeki kistik lezyondan eksizyonel biyopsi yapıldı. Piyesin histo-

* S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
** S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, İstanbul, Türkiye
*** S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Dr. Mehmet Ali Uzun
E-posta: mauzun@tmail.com

Makale Geliş Tarihi: 14.07.2009
Makale Kabul Tarihi: 04.09.2009



Resim 1: Karaciğerde solid kitlesel lezyonların aksiyal (a) ve sagittal kesit (b) MR görüntüleri.



Resim 2: Ameliyatta omentum üzerindeki (a) ve ince bağırsak üzerindeki (b) peritoneal metastazlar.

patolojik incelemesinde, tümörün muskularis propriadan başladığı, mukoza ve submukozada invazyon olmadığı ve karaciğer eksizyonel biyopsisinin basit kist ile uyumlu olduğu bildirildi. İmmunohistokimyasal incelemede CD117 ve CD34 pozitif bulunarak ince bağırsak GİST tanısı kondu. Mitoz sayısı 10/50 BBA idi. Hasta ameliyat sonrası 3. ayda mekanik bağırsak tıkanıklığı bulguları ile yatırıldı. Karın BT’de tıkanmaya bağlı bulgular dışında ek patoloji saptanmadı. Yapılan pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) tetkikinde, ince bağırsaklara lokalize olması muhtemel nüks ile uyumlu, yoğun hipermetabolik kitle bulundu. Hasta yeniden ameliyata alındı. Ameliyatta eski anastomozun 10 cm proksimalinde 20 cm’lik ince bağırsak segmentinin gato yaptığı görülerek, eski anastomoz hattını da içine alan segmenter rezeksiyon, uç uca anastomoz yapıldı. Komşu ince bağırsak mezosunda 1 cm’lik iki adet nodüler lezyon bulunarak eksize edildi. İnce bağırsak piyesinin histopatolojik incele-

mesinde, iltihabi granülasyon dokusu, fibrozis ve yağ nekrozu saptandı ve tümöre rastlanmadı. Mezodan eksize edilen nodüler lezyonlardan birinde GİST nüksü saptandı. Takip protokolüne alınan hastanın zaman zaman tekrarlayan karın ağrısı şikâyeti mevcuttu ve 6 ay sonraki karın BT tetkikinde, karın sol alt kadranda omentum içinde 2 adet ve karaciğerde beş adet metastaz ile uyumlu kitle saptandı. Üst karın MR tetkikinde karaciğer 4. segmentte 8x5x4 cm ve 3x3x2 cm, 6. segmentte 5x5x4 cm, 7. segmentte 6x5x3 cm ve 2x1x1 cm’lik metastaz ile uyumlu solid kitlesel lezyonlar ve bilinen kistik lezyonlar dışında patoloji saptanmadı (Resim 1a,b). PET-BT tetkikinde karın dışı tutulum saptanmadı. Karaciğerdeki metastatik lezyonlar için sağ tri-segmentektomi planlanan hastada sol lateral segment volümü yetersiz olması nedeniyle, sağ portal ven ve 4. segment portal ven dalları embolize edildi. Üç hafta sonra BT ile yapılan volumetrik değerlendirilmede sol lateral segment volümü %26 olarak hesaplandı. Ameliyata

alınan hastada karaciğer metastazları ile birlikte en büyüğü omentum üzerinde 5x4x2.5 cm olmak üzere ince bağırsak ve mezosu üzerinde çok sayıda peritoneal metastaz bulundu (Resim 2 a,b). Sağ tri-segmentektomi, omentektomi ve lokal peritonektomiler ile metastazların makroskopik tam rezeksiyonu sağlandı. Metastazların immunohistokimyasal incelemesinde CD117 pozitif bulundu. Mitoz sayısı 3/50 BBA idi. Ameliyat sonrası hastaya imatinib 400 mg/gün başlanarak, takip protokolüne alındı. Hastanın takibi 24. ayında şikâyet ve nüks bulgusu olmaksızın devam etmektedir.

TARTIŞMA

GİST hastalarının klinik tablosu tümörün boyut ve yerleşimine bağlıdır. İsveç’te yapılan bir çalışmada, hastaların %70’i semptomatik olup bunlardaki ortalama tümör boyutu 8,9 cm iken, asemptomatik olgularda 2,7 cm olarak rapor edilmiştir (3). En sık semptomlar bulantı, kusma, karın ağrısı, erken doyma ve abdominal distansiyondur. Mukozal ülserasyona bağlı kanama nedeniyle anemi ve halsizliğe sık rastlanır (2).

GİST tanısı genellikle rezeksiyon sonrası patolojik inceleme ile konulur. Karın şikâyetleri olan hastada yapılan radyolojik incelemeler GİST tanısını düşündürülebilir. Direkt grafide nonspesifik yumuşak doku gölgesi ve nadiren kalsifikasyon görülebilir. Baryumlu grafilerde ise intraluminal büyüme ya da submukozal lezyonlar görülebilirken, ekzofitik büyümenin de komşu segmentte dıştan kitle etkisi bulunabilir (4). US, BT ve MR görüntülemelelerinde genel olarak gastrointestinal sistem duvarından kaynaklı, fokal kalarak ekzofitik uzanımı, intraluminal büyümesi de olabilen kitleler şeklinde görülürler. Büyük lezyonlarda nekrotik ya da hemorajik alanlar görülebilir (1,2,4). PET, GİST tanısı için duyarlı ancak spesifik değildir. Genellikle imatinib tedavisine erken yanıtı değerlendirmek için kullanılması önerilir (5). Endoskopi ve sonografi, tanıda faydalı olabilecek diğer yöntemlerdir. Hastamızın ilk başvurusunda US, BT, MR, kolonoskopi ve enteroklizis kullanılarak proksimal ileum duvarından kaynaklanan ekzofitik büyümüş kitlesel lezyon görüldü ve ön tanı olarak GİST düşünüldü. Tümör BT ve MR bulgularına göre rezektabl olarak değerlendirildi.

GİST şüphesi olan rezektabl tümörlerde kesin tanı için ameliyat öncesi biyopsi önerilmemektedir. Bunun üç önemli sebebi

vardır. Birincisi, tümörün frajil yapısı nedeniyle rüptüre olarak yayılma riskinin yüksekliği, ikincisi, tümörün hipervasküler yapısı nedeniyle kanama riskinin yüksekliği ve üçüncüsü, patoloğun ince iğne aspirasyon biyopsisi ile genellikle tanı koymamasıdır (2). Bu yüzden, hastamız biyopsi yapılmaksızın, ince bağırsakta rezektabl GİST ön tanısı ile ameliyata alındı.

GİST düşünülerek yapılan ameliyatlarda uyulması gereken kuralların başında dikkatli diseksiyon gelir. Nekroz ve hemoraji nedeniyle daha da frajil hale gelmiş olabilecek tümörün rüptüründen kaçınılmalıdır (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tarafından yapılan tedavi kılavuzunun 2007 yılı güncellemesinde cerrahinin hedefi, tümörün etrafındaki psödokapsül korunarak, negatif mikroskopik sınır ile tam çıkartılması olarak tanımlanmaktadır (7). Bunu sağlamak için, makroskopik sınırdan 1 cm uzaklıkla, kama şeklinde veya segmenter rezeksiyonlar genellikle yeterli olur. Bazı olgularda tümörün yapışık olduğu etraf doku ya da organların da rezeksiyona dahil edilmeleri gerekebilir (2). Lenf nodülü tutulumu nadirdir, makroskopik olarak tutulduğu görülmedikçe rutin lenfadenektomi yapılmaz (2,6,7). Hastamızın birinci ameliyatında tümör, yapışık olduğu komşu ince bağırsak ansları ile birlikte ve cerrahi sınırlar mikroskopik negatif olarak çıkarıldı.

GİST tanısında ve prognozunun değerlendirilmesinde patolojik incelemeler çok önemlidir. İmmünohistokimyasal incelemede, CD117 yaklaşık %95, CD34 %60-70, SMA %30-40 ve S-100 protein %5 olguda pozitif bulunur (7). CD117 negatif olan olgularda ise tanı, deneyimli bir patolog gerektirir ve doku morfolojisi ile birlikte tümörün KİT veya PDGFR mutasyonları açısından genotip incelemesine dayanır (8). Bugün için kabul gören bir GİST evrelemesi yoktur. Ancak, tümörün kaynaklandığı alan, tümör boyutu ve mitoz sayısı gibi prognostik faktörler belirlenmiştir. Malign seyir bağırsak kaynaklı GİST'lerde %40, mide kaynaklı GİST'lerde ise %20 sıklıkta görülür. Tümör boyutunun 5 cm'den ve tümördeki 50 BBA'daki mitoz sayısının 5'ten fazla olması kötü prognoz ile ilgili bulunmuştur (2). Tümörün rezeksiyonunda mikroskopik negatif cerrahi sınırın önemini sorgulayan, rezeksiyon sonrası nüksler için tümör kökünden direkt yayılımdan çok, ekzofitik büyüyen tümörün serozal yüzden peritona yayılımını sorumlu tutan yayınlar mevcuttur (6).

Hastamızda, tümörün immünohistokimyasal incelemesinde CD117 ve CD34 pozitif saptanarak GİST tanısı konuldu; ince bağırsak yerleşimi, 20 cm'lik tümör boyutu ve 10/50 BBA mitoz sayısı ile malign seyir için yüksek risk bulundu. Ameliyatta mikroskopik negatif cerrahi sınır sağlanmasına rağmen, tümör üç ay içinde peritonda nüks etti. Primer rezektabl hastalığın tam rezeksiyonundan sonra nüks görülme sıklığı %26-44'tür (2). Nüksler Memorial Sloan-Kettering Kanseri Merkezinde %63 karaciğerde, %52 peritonda ve %15 her ikisinde birden saptandı (8). Nükslerden kaçınmak için adjuvan imatinib tedavisi henüz rutin uygulanmamaktadır. Ancak yüksek riskli olgularda adjuvan tedavi ile daha iyi sonuçlar rapor edilmesi nedeniyle, imatinib ile adjuvan tedavi, NCCN 2009 kılavuzunda 2007 kılavuzuna göre daha güçlü bir şekilde tavsiye edilmektedir (2,9,10). Hastamızın, 2006 yılındaki ilk ameliyatından sonra güncel bilgiler ve geçerli sağlık sigortası koşullarına göre adjuvan tedavi verilmeksizin, üçer ay arayla yapılacak olan klinik ve radyolojik değerlendirme ile takibine karar verildi. Hasta, üç ay sonra saptanan rezektabl peritoneal nüks nedeniyle tekrar ameliyat edildi. Tümörün makroskopik olarak tam rezeksiyonunun yapılabildiği olmasından dolayı geçerli sağlık sigortası koşullarına göre, yine adjuvan tedavi verilmedi. Altı ay sonra karaciğer ve peritonda yaygın metastazlar saptandı.

Nonrezektabl olan primer, nüks veya metastatik hastalıklı olgularda tercih edilen tedavi imatinib ile hedefe yönelik tedavidir. İmatinib tedavisi ile metastatik olguların yaklaşık %45'inde parsiyel yanıt ve %30'unda stabil hastalık sağlanabilmektedir. Bu hastaların ortalama yaşam süresi imatinib öncesi dönemde yaklaşık 15 ay iken, imatinib sonrası dönemde beş yıla çıkmıştır (11-14). Ancak imatinib tedavisi sırasında %11-16 olguda primer direnç görüldüğü ve başlangıçta yanıt alınan olguların da yaklaşık yarısında 2 yıl içinde direnç geliştiği bilinmektedir (2,15,16). İmatinib tedavisinin küratif olmadığı unutulmamalı ve tedavinin takibinde rezektabilite açısından değerlendirmeler yapılmalıdır. Cerrahi tedavinin imatinib ile kombine edilmesinin küratif olma potansiyeli yanında, imatinib direnci gelişmesini geciktirebileceği de bilinmektedir (17,18). Tespit edildiği sırada rezektabl olan nüks, metastatik olgularda ise; imatinib uygulamasının zamanlaması (ameliyat öncesi - ameliyat sonrası - her ikisi birlikte) ve süresi (ameliyat öncesi ya da

sonrası) henüz kesin olarak belirlenmemiştir. Ameliyat öncesi uygulamanın sağlanan faydaları, imatinibin yüksek yanıt sıklığı ile tümörü küçültürken daha güvenli bir cerrahi olanak sağlaması (tümör mobilizasyonu sırasında rüptür ve karın içi yayılım riskini azaltması), karaciğer metastazlarında küçülme ile rezeksiyon sırasında daha fazla parankim korunmasına izin verebilmesi ve tümörün biyolojik davranışının belirlenebilmesidir (19). Bu yaklaşımı benimseyen merkezler hastaları 3-6 ay kadar imatinib ile tedavi ettikten sonra cerrahi rezeksiyon için değerlendirmektedir. İmatinibe yanıt veren (küçülen ya da stabil kalan) ya da fokal progresyon gösteren hastalarda cerrahi uygulanmakta ve sonrasında nüksten korunmak için yaşam boyu imatinib uygulamasına devam edilmektedir. Yaygın progresyon gösteren hastalarda ise, imatinib dozunun arttırılması ya da diğer hedefe yönelik tedavi ajanları denenebilir (2,9,19). DeMatteo ve ark. (18)'nin, ameliyat öncesi tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi ettikten sonra cerrahi uyguladıkları hastalara ait sonuçları da bu önerileri destekler niteliktedir. Buna göre iki yıllık sağ kalım, tedaviye yanıt alınan grupta %100, fokal progresyon gösteren grupta %36 idi. Birden fazla odakta progresyon gösteren grupta ise ortalama yaşam süresi 11 ay olup, bir yıllık sağ kalım %36 bulundu. M.D. Anderson Kanseri Merkezi tarafından rezektabl GİST olgularında devam eden bir çalışmada, imatinib cerrahi öncesi 3, 5 ve 7 gün ve cerrahi sonrası 2 yıl süre ile uygulanmaktadır. Bu kısa süreli indüksiyon tedavisi rezektabl metastatik olgular için de çekici olabilir (19). Bizim hastamızda imatinib uygulaması üzerindeki tartışmalı durumun sürmekte oluşu ve primer direnç durumunda lezyonların progresyonu ile rezektabilite şansının yitirilebilecek olması nedeniyle, imatinib uygulamasına cerrahi sonrasında başlanarak yaşam boyu sürdürülmesine karar verildi.

Sonuç olarak, hastamızın seyrinde gördüğümüz özellikler, malignite riski yüksek olan rezektabl primer olgularda ve rezektabl nüks olgularda adjuvan tedavi gerektiği fikrini desteklemektedir. Tespit edildiğinde rezektabl olan metastatik hastalık durumunda, imatinib tedavisinin cerrahi sonrası yapılmasının etkinliğini araştıracak çalışmalara ihtiyaç vardır. GİST olgularının tanı ve tedavisinde multidisipliner yaklaşımın sonuçlardaki başarıyı arttıracığını düşünmekteyiz.

SUMMARY

The role of surgery in multidisciplinary approach to gastrointestinal stromal tumors: A case report

Although rare among tumors involving the gastrointestinal system, gastrointestinal stromal tumors are the most frequent mesenchymal tumors. Recommended treatment regimens need to be updated as the multidisciplinary approach to both diagnosis and treatment of the tumor gains importance. Surgery still holds place as the most

important constituent of multidisciplinary in current algorithms and ongoing studies. Specific features of the surgical procedures and their combinations with other modalities are currently controversial issues. This study aims to discuss the role of surgery within such an approach, featuring a 62 year-old male patient having a gastrointestinal stromal tumor.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumor, surgical treatment, imatinib.

KATKIDA BULUNANLAR

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:

Neşet Köksal, Mehmet Ali Uzun, Mehmet Aliustaoglu, Gamze Kılıçoğlu

Verilerin elde edilmesi:

Neşet Köksal, Mehmet Ali Uzun

Verilerin analizi ve yorumlanması:

Neşet Köksal, Mehmet Ali Uzun

Yazının kaleme alınması:

Neşet Köksal, Mehmet Ali Uzun

İstatistiksel değerlendirme:

-

KAYNAKLAR

1. Gupta P, Tewari M, Shukla HS. Gastrointestinal stromal tumor. Surg Oncol 2008; 17: 129-138.
2. Kingham TP, DeMatteo RP. Multidisciplinary treatment of gastrointestinal stromal tumors. Surg Clin North Am 2009; 89: 217-233.
3. 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: 821-829.
4. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. Radiographics 2003; 23: 283-304.
5. Goerres GW, Stupp R, Barghouth G, Hany TF, Pestalozzi B, Dizendorf E, et al. The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumours: long-term outcome of treatment with imatinib mesylate. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32: 153-162.
6. Everett M, Gutman H. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: analysis of outcome with respect to surgical margins and technique. J Surg Oncol 2008; 98: 588-593.
7. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al. NCCN Task Force Report: Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) - update of the NCCN clinical practice guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2007; 5 (Suppl 2): 1-29.
8. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 2000; 231: 51-58.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma, Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) v.1.2009.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma, Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) v.2.2007.
11. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. Lancet 2004; 364: 1127-1134.
12. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. Lancet 2001; 358: 1421-1423.
13. 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: 472-480.
14. 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: 620-625.
15. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. Ann Surg 2006; 244: 176-184.
16. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. Ann Surg Oncol 2004; 11: 465-475.
17. Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. J Clin Oncol 2006; 24: 2325-2331.
18. 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: 347-352.
19. Zalinski S, Palavecino M, Abdalla EK. Hepatic resection for gastrointestinal stromal tumor liver metastases. Hematol Oncol Clin North Am 2009; 23: 115-127.