

بازمانده

هر جا که هنر طبابت مورد علاقه باشد،
در آنجا علاقه به انسانیت نیز وجود دارد.
(بقراط)



سرشناسه	: محمدی دهدزی، ندا، ۱۳۶۷-
عنوان و نام پدیدآور	: فصول منتخب دویتا ۳: کتاب جامع آمادگی آزمون ارتقاء و بورد / DeVita 2019 ترجمه و تلخیص ندا محمدی دهدزی
مشخصات نشر	: تهران: کاردیا ۱۴۰۱
مشخصات ظاهری	: ۲۸۰ ص: مصور (بخشی رنگی)، جدول (بخشی رنگی)، نمودار (بخشی رنگی). ج ۳
شابک	: ۹۷۸-۶۲۲-۵۵۶۰-۱۶-۱ ریال، ۲،۵۸۰،۰۰۰
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
یادداشت	: کتاب حاضر ترجمه و تلخیص کتاب "DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology, 11th ed" به ویراستاری پل دلبلیو فلینت ... [و دیگران] است.
موضوع	: سرطان -- تشخیص
موضوع	: Cancer -- Diagnosis
موضوع	: سرطان -- درمان
موضوع	: Cancer -- Treatment
موضوع	: سرطان -- پرتودرمانی
موضوع	: Cancer -- Radiotherapy
شناسه افزوده	: لارنس، تئودور اس.
شناسه افزوده	: Lawrence, Theodore S.
شناسه افزوده	: روزنبرگ، استیون
شناسه افزوده	: Rosenberg, Steven A.
شناسه افزوده	: محمدی دهدزی، ندا، ۱۳۶۷ - مترجم
رده‌بندی کنگره	: RC۲۶۱
رده‌بندی دیویی	: ۹۹۴ / ۶۱۶
شماره کتابشناسی ملی	: ۷۵۱۶۲۱۱
وضعیت رکورد	: فیبا

عنوان کتاب: فصول منتخب دویتا ۳ از کتاب DeVita 2019 است.	چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت یار
ترجمه و تلخیص: دکتر ندا محمدی دهدزی	نوبت چاپ: اول ۱۴۰۱
ناشر: انتشارات کاردیا	تیراژ: ۱۰۰ نسخه
صفحه‌آرا: رزیدنت یار - منیره امیری مقدم	شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۵۵۶۰-۱۶-۱
طراح و گرافیست: رزیدنت یار - مهرداد فیضی	بهاء: ۲۵۸،۰۰۰ تومان

آدرس: تهران میدان انقلاب - کارگر جنوبی - خیابان روانمهر - بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸
شماره تماس: ۰۲۱ - ۶۶۴۱۹۵۲۰

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

فصول منتخب دویتا ۳

کتاب جامع آمادگی آزمون ارتقاء و بورد ۱۴۰۲

درسنامه به همراه پاسخ تشریحی آزمون‌های ارتقا و بورد سال ۱۴۰۱

DeVita 2019

ترجمه:

دکتر ندا محمدی دهدزی

متخصص و دارای بورد تخصصی رادیو آنکولوژی

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

سخن ناشر:

سپاس و ستایش شایستهٔ پروردگاری که کرامتش نامحدود و رحمتش بی‌پایان است. اوست که بشر را دانش بیاموخت و با قلم آشنا کرد. به انسان رخصت آن داد که علم را به خدمت گیرد و با قلم خود و رسم خطوط گویا آن را به دیگران نیز بیاموزد.

خدایا از شاکران درگاهت و حقیقت‌جویان راهت قرارم ده و یاری‌ام کن تا در آموختن نلغزم و آن‌چه را آموختم، به شایستگی عرضه کنم.

رزیدنت‌یار، حامی و پیشرو در نظام کمک آموزشی پزشکی کشور به سبک نوین و مطابق با آخرین پیشرفت‌های آموزشی در حیطه پزشکی با کادری مجرب و آشنا طی ۱۳ سال گذشته از منظر متخصصین همواره بهترین محصولات را ارائه و در دسترس مخاطبین خود قرار داده است.

اثر پیش رو با توجه به محتوی بسیار غنی در مبحث رادیوانکولوژی گردآوری شده و با استفاده از مفهومی نمودن مباحث و روان‌سازی توسط مؤلف محترم از منابع و رفرنس بوده و در روال گذر از گروه کنترل کیفیت رزیدنت‌یار با جمعی از اساتید رتبه A را به خود اختصاص داده است، امید است با مطالعه تمام مباحث پیش رو با یاری خداوند متعال پیروز و پایدار باشید.

مدیرمسئول انتشارات

با ما در تماس باشید:

۰۲۱ - ۸۸ ۹۴۵ ۲۰۸

۰۲۱ - ۸۸ ۹۴۵ ۲۱۶

آدرس الکترونیک مؤسسه رزیدنت‌یار:

www.residenttyar.com

info@residenttyar.com

در تلگرام با ما همراه باشید:

<https://t.me/residenttyar>

مقدمه مؤلف:

خداوند تبارک و تعالی را شاکرم که توفیق ترجمه فصول منتخب کتاب اصول سرطان و انکولوژی دویتا ۲۰۱۹ را به اینجانب عنایت کرده است.

با توجه به نبود ترجمه کامل این کتاب تا این زمان و از طرفی نیاز دستیاران عزیز رشته رادیوانکولوژی، بر آن شدم تا برای اولین بار، ترجمه کامل و خط به خط از فصول مهم و سوال خیز این کتاب را گردآوری و تألیف کنم تا در جهت آسان تر کردن روند آموزش و رسیدن به موفقیت‌های بیشتر و سریع‌تر دستیاران عزیز، قدمی هرچند کوچک بردارم. بدیهی است که هیچ مجموعه‌ای خالی از اشکال نمی‌باشد و باعث امتنان است که همکاران گرامی، اینجانب را با انتقادات و پیشنهادات سازنده خود در جهت ارائه مجموعه‌ای کامل‌تر در ویرایش‌های بعدی، همراهی بفرمائید. در پایان از تمامی اساتید محترم رادیوانکولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که از محضر پرفیض تدریس‌شان بهره‌ها برده‌ام کمال تشکر و قدردانی را دارم. همچنین از تلاش‌های خواهر عزیزم خانم دکتر نگار محمدی که در ویرایش این ترجمه نقش بسزایی داشتند و نیز خانواده عزیزم که در این مدت صمیمانه مرا همراهی نمودند، سپاسگزاری می‌کنم. از مؤسسه رزیدنت‌یار نیز که هدایت کار بنده را تقبل نمودند، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

دکتر ندا محمدی

فهرست

۱۱	فصل ۱۸ - GIST
۳۷	فصل ۱۹ - کانسر کلیه
۸۳	سؤالات و پاسخنامه فصل ۱۹
۹۱	فصل ۲۰ - سارکوم استخوان
۱۳۹	سؤالات و پاسخنامه فصل ۲۰
۱۴۱	فصل ۲۱ - لنفوم هوچکین
۱۸۷	سؤالات و پاسخنامه فصل ۲۱
۱۸۹	فصل ۲۲ - لنفوم غیر هوچکین



GIST

فصل ۱۸ DeVita: Section 18

مقدمه

تومورهای استرومایی دستگاه گوارش (GIST) نئوپلاسم‌های مزانشیمی مجرای GI هستند. سلول بینابینی Cajal، نمونه طبیعی سلول‌های تومور است. این سلول به عنوان ضربه‌ساز حرکت دستگاه گوارش عمل می‌کند و یک رابط بین تحریک عصب اتونوم و لایه عضلانی دیواره دستگاه گوارش ایجاد می‌نماید. GIST ها کانسره‌های نادری هستند و در سال ۱۹۹۰ به عنوان یک بیماری متمایز تعریف شدند و تا دهه‌ها پس از توصیف آنها در دهه ۱۹۶۰ در نئوپلاسم‌های عضله صاف طبقه‌بندی می‌شدند. به طور همزمان، در سال ۲۰۰۰، با توجه به نقشی که KIT و PDGFRA در پاتوژنز آنها دارند، توسط مهارکننده‌های تیروزین کیناز جدید مورد هدف قرار گرفتند. امروزه، GIST ها به عنوان یک مدل پیشرفته عمل می‌کنند که پتانسیل‌ها و محدودیت‌های عوامل تارگت مولکولار را در مدیکال انکولوژی کانسره‌های solid نشان می‌دهند.

از نظر بالینی، در صورت لوکالیزه بودن GIST، جراحی اصلی‌ترین درمان است و درمان ادجوانت بسته به خطر عود آنها استفاده می‌شود. ظاهراً، درمان ادجوانت با TKI ها قادر به تأخیر در ریلپس این تومورها می‌باشد، گرچه در حال حاضر، نمی‌توان رد کرد که در برخی ژنوتیپ‌ها و / یا با درمان‌های طولانی‌تر، میزان cure عملاً افزایش می‌یابد. در بیماری پیشرفته، TKI ها، پروگنوز GIST های با KIT موتاسیون یافته را به طور قابل توجهی بهبود بخشیده و درمان استاندارد می‌باشند. آنها با فاکتور محدود کننده بزرگ مقاومت ثانویه روبرو هستند که بیشتر بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد و با ناهمگنی ژنتیکی مشخص می‌شود. اقلیتی از GIST ها موتاسیون در KIT یا PDGFRA ندارند و بنابراین به عنوان (WT) Wild Type خوانده می‌شوند. آنها به درمان با TKI های موجود کمتر جواب می‌دهند، با این حال سیر طبیعی آنها کمتر اگرسیو می‌باشد. طبیعت متنوع آنها بر پیچیدگی GIST ها به عنوان یک خانواده از تومورها می‌افزاید.





به طور خلاصه، GIST ها پیچیده‌تر از آن هستند که در ابتدا تصور می‌شد. اگرچه درمان تارگت پروگنوز آن‌ها را به طور قابل توجهی بهبود می‌بخشد، اما ناتوانی واضح این عوامل در ریشه‌کنی بیماری در اکثر موارد (حتی حداقل بیماری باقیمانده) و ناهمگنی مقاومت ثانویه که اغلب در setting پیشرفته رخ می‌دهد، مورد چالش می‌باشد. تحقیقات بالینی جدی در حال انجام است و عوامل جدید دائماً در حال توسعه هستند. همه این‌ها و نیز نادر بودن بیماری قویاً نشان می‌دهند که بیماران GIST باید به مؤسسات یا شبکه‌های متخصص در مطالعه و درمان آن‌ها ارجاع یابند.

بروز و اتیولوژی

GIST ها کانسره‌های نادری هستند. میزان بروز آن‌ها تقریباً ۱/۵ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال است (تقریباً ۵۰۰۰ مورد جدید سالانه در ایالات متحده). با این حال، تعدادی از GIST های کوچک وجود دارند که از نظر بالینی بی‌اهمیت هستند و به طور کلی شناسایی نمی‌شوند. علاوه بر این، GIST های میکروسکوپیکی ممکن است به طور اتفاقی در ۲۵-۱۰٪ معده‌ها یافت شوند. دلایلی که باعث می‌شود اکثریت قریب به اتفاق، بیماری overt بالینی ایجاد نکنند، ناشناخته است، خصوصاً با توجه به این واقعیت که بسیاری از آن‌ها موتاسیون‌های مشابه در KIT و PDGFRA در بیماری کاملاً توسعه یافته دارند که نشان می‌دهد که فقط تغییرات این پروتئوکوزن‌ها، مکانیسم‌های پاتوژنتیک منجر به GIST را ندارند. بنابراین ممکن است بروز GIST های هیستولوژیک بسیار بیشتر از موارد بالینی باشد. شیوع نیز کم است، اگرچه تقریباً نیمی از GIST های بالینی با جراحی درمان می‌شوند و متوسط بقای GIST های پیشرفته با استفاده از TKI بهبود یافته و احتمالاً هنوز هم در حال بهبود است.

GIST ها می‌توانند در هر سنی رخ دهند و متوسط وقوع آن‌ها در سن ۶۵-۶۰ سالگی می‌باشد. تعداد کمی از GIST ها، کودکان و نوجوانان را تحت تأثیر قرار می‌دهند: اکثر آن‌ها از نظر KIT و PDGFRA، WT هستند و برخی از آن‌ها ممکن است در زمینه سندرم‌های منتخب ایجاد شوند. در کل، GIST ها در مردان کمی بیشتر از زنان هستند. کمبود سوکسینات دهیدروژناز (SDH) به طور معمول در زنان جوان رخ می‌دهد.

هیچ علت خاصی شناخته نشده است، اگرچه پاتوژنز GIST های با موتاسیون KIT و PDGFRA در اصل روشن شده است. برخی شرایط مستعد کننده برای GIST های با کمبود SDH وجود دارد که شامل موارد زیر می‌باشد:



تریاد Carney (که با GIST، کندرومای ریوی و پاراگانگلیومای اکسترا آدرنال مشخص می‌شود)، سندرم ارثی Carney-Stratakis (که با GIST و پاراگانگلیوم خانوادگی مشخص می‌شود) و نوروفیبروماتوز تیپ I (NF1).
سندرم‌های ارثی که توسط موتاسیون‌های ژرم لاین KIT یا PDGFRA ایجاد می‌شوند بسیار نادر هستند اما به خوبی شناسایی شده‌اند.

آناتومی و پاتولوژی

بیش از نیمی از موارد GIST از معده ناشی می‌شود، $\frac{1}{4}$ از روده کوچک، تقریباً $\frac{1}{5}$ از رکتوم و تعداد کمی از مری. برخی از GIST ها به صورت خارج از دستگاه گوارش می‌باشند که ظاهراً از مزانتر، امتوم و رتروپریتون برمی‌خیزند، با این حال، در بهترین حالت مشخص نیست که آیا این‌ها ضایعات جدا شده از منشأ گوارشی خود هستند و / یا متاستاز از یک تومور اولیه ناشناخته می‌باشند. از نظر مورفولوژیک، GIST ها از سلول‌های Spindle (در بیش از $\frac{2}{3}$ موارد)، سلول‌های اپیتلیوئید یا هر دو تشکیل شده‌اند (شکل ۱-۱۸). GIST های با سلول اپیتلیوئید بیشتر در معده دیده می‌شوند و شامل مواردی هستند که PDGFRA موتانت و کمبود شدید SDH دارند. گذشته از این، هیچ پیامد بالینی بزرگی در جنبه میکروسکوپی ضایعات وجود ندارد. نکته مهم اینکه هیچ سرنخ پاتولوژیکی وجود ندارد که بین GIST بدخیم و آن‌هایی که رفتار بالینی کاملاً خوش‌خیمی دارند، افتراق قائل شود. بنابراین بسیاری از GIST ها در واقع مانند یک بیماری خوش‌خیم رفتار می‌کنند اما از نظر هیستولوژیک یا مولکولار قابل پیش‌بینی نمی‌باشد. از این رو می‌توان گفت که همه GIST ها در حال حاضر نئوپلاسم‌های بدخیم در نظر گرفته می‌شوند، اگرچه خطر بسیار متغیر ریلاپس دوردست وجود دارد که در درصد قابل توجهی از آن‌ها قابل چشم‌پوشی نیست. به همین دلیل است که سیستم‌های طبقه‌بندی ریسک که در کلینیک به عنوان پیشگویی کننده استفاده می‌شوند بر اساس یک فاکتور پاتولوژیک (mitotic count) و دو متغیر بالینی (سایز تومور و محل تومور) می‌باشند.

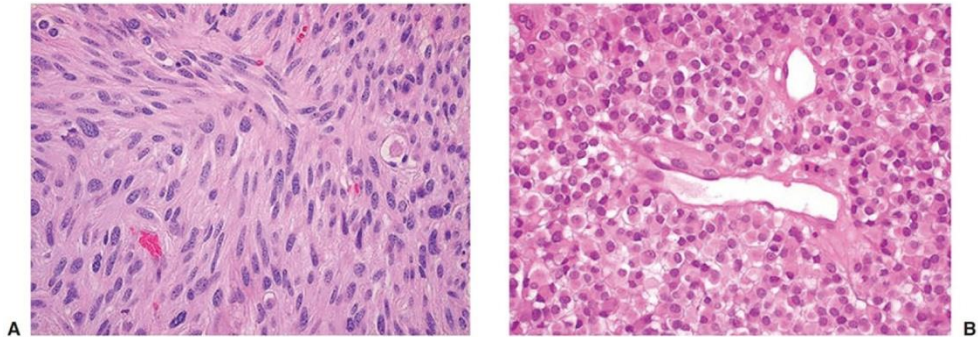


Figure 18.1 A: Spindle-cell gastrointestinal stromal tumor. B: Epithelioid-cell gastrointestinal stromal tumor.

از نظر IHC، مشخصه اکثر GIST ها، مثبت بودن آن‌ها برای KIT (CD117) و DOG1 (ANO1) می‌باشد (شکل ۲-۱۸). نسبت کمی از GIST ها، CD117 منفی هستند که به طور معمول GIST های با PDGFRA موتانت هستند اما وضعیت IHC، وضعیت موتاسیون KIT و PDGFRA را منعکس نمی‌کند، بنابراین IHC هیچ ارزش پیش‌بینی کننده خاصی برای حساسیت به TKI ندارد. در نتیجه CD117 تنها در تشخیص افتراقی های پاتولوژیک معنی دارد. بر اساس مورفولوژی آن‌ها، GIST ها باید از سایر تومورهای بافت نرم دیواره دستگه گوارش مانند تومورهای با تمایز عصبی و عضله صاف، فیبروماتوز نوع دسموئید، تومورهای گلموس، تومورهای آندوکراین، تومورهای ملانوسیتیک، لنفوم و غیره افتراق داده شوند. برخلاف CD34، دسمین به ندرت مثبت است. یک رنگ‌آمیزی منفی برای SDHB، زیرگروه با کمبود SDH را از نظر مولکولار شناسایی می‌کند.

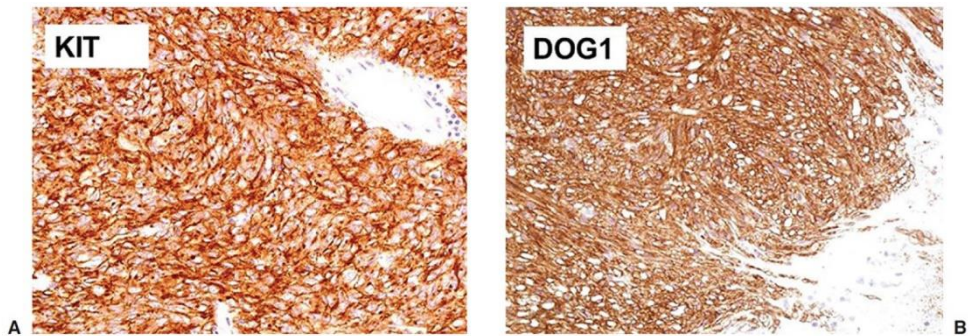


Figure 18.2 Immunostaining for KIT (CD117) and DOG1.



GIST ها به یک گروه نسبتاً هتروژن و پیچیده‌ای تبدیل شده‌اند. در تقریباً ۸۰٪ GIST ها، موتاسیون‌های Gain-of-Function در انکوژن‌های واقع در کروموزوم ۴ (4q12) واقع شده‌اند که رسپتور تیپ III تیروزین کیناز KIT و PDGFRA را کد می‌کند. از نظر پاتوژنتیک، آن‌ها عوامل محرک بیماری هستند و از نظر درمانی، زمینه‌ساز تأثیر TKI می‌باشند. آن‌ها متقابلاً منحصر به فرد هستند و در نتیجه باعث فعال شدن هر یک از KIT یا PDGFRA می‌شوند که به طور نرمال مهار هستند و از طریق اتصال لیگاند‌های مربوطه آن‌ها (مانند فاکتور سلول بنیادی [Steel Factor] و PDGFRA) فعال می‌شوند. فعال‌سازی رسپتور، دو مولکول KIT یا PDGFRA را متصل می‌کند (دایمریزه شدن) و باعث افزایش سیگنال انکوژنیک downstream می‌شود که هم برای KIT و هم PDGFRA شامل مسیرهای RAS/MAPK و PI3K/AKT/mTOR می‌باشد. موتاسیون‌ها می‌توانند حذف، insertion و موتاسیون‌های نادرست باشند. آن‌ها از ۱۱ انکوژن KIT که بخش juxtamembrane رسپتور KIT را کد می‌کنند در ۷۰٪ < GIST ها، از ۹ KIT که بخش اکستراسلولار رسپتور را کد می‌کند در ۱۰٪ < و از ۱۳ و ۱۷ KIT که ATP داخل سلولی را کد می‌کند در تعداد کمی از GIST ها، تحت تأثیر قرار می‌دهند.

تقریباً ۱۰ درصد GIST ها موتاسیون‌های مشابه با این موارد را دارند که بر PDGFRA تأثیر می‌گذارند (به عنوان مثال از ۱۲، ۱۴ و ۱۸ انکوژن که ۷۰٪ موارد با موتاسیون D842V از ۱۸ نشان داده می‌شود). مورد اخیر به دلیل عدم حساسیت به TKI های تأیید شده، همراه با چند موتاسیون نادر از ۱۸ شناخته شده است، در حالی که حذف کدون‌های ۸۴۲ تا ۸۴۵ حساس می‌باشد. احتمالاً به دلیل شباهت آن‌ها با انواع مختلف سلول بینابینی نرمال Cajal، برخی از موتاسیون‌های سلول تومور با سایت‌های اولیه الکتیو origin در ارتباط است. به طور خاص، موتاسیون‌های از ۹ ترجیحاً در روده کوچک و موتاسیون‌های PDGFRA در معده یافت می‌شوند.

تقریباً ۱۵-۱۰٪ GIST ها از نظر KIT و PDGFRA، WT هستند. آن‌ها خانواده‌ای از زیرمجموعه‌های توموری با زمینه‌های پاتوژنتیک مختلف هستند و تا حدی، Natural History متفاوتی دارند. طبقه‌بندی آن‌ها تکامل یافته است که امروزه شامل: (۱) GIST های با کمبود SDH (۲) GIST های مرتبط با NF1 و (۳) موارد دیگر مانند موارد با موتاسیون BRAF V600E یا موتاسیون RAS یا ETV6-NTRK3 fusion یا gene می‌باشد. در واقع تقریباً نیمی از این GIST ها با تغییرات مربوط به مجموعه SDH مشخص شده‌اند که برای چرخه کربس و عملکرد سلول تنفسی میتوکندریال بسیار مهم است. از نظر IHC، این GIST ها از نظر رنگ‌آمیزی SDHB منفی هستند. یک گروه از آن‌ها شامل GIST های اطفال می‌توانند با تریاد



Carney مرتبط باشند. در حقیقت این GIST ها تمایل دارند که در کودکان و زنان جوان ظاهر شوند، در معده و مولتی فوکال هستند، می توانند به لنف نودها متاستاز دهند و سیر تکاملی نسبتاً indolent دارند. وقتی که تریاد Carney به طور کامل بیان شد شامل GIST ها، کندرومای ریوی و پاراگانگلیومها بود. از طرف دیگر، گروهی از GIST های با کمبود SDH، موتاسیونهای ژرم لاین در واحدهای SDHA، SDHB و SDHD از کمپلکس SDH را دارند و ممکن است با سندرم Carney-Stratakis مرتبط باشد. این سندرم اتوزوم غالب است که با GIST و پاراگانگلیوم مشخص می شود. از نظر IHC، GIST های با موتاسیون SDHA از نظر رنگ آمیزی SDHA منفی هستند. متوسط سن این بیماران تا حدودی بالاتر است و غلبه زن به مرد کمتر است اما روند بیماری نیز indolent می باشد. این موارد بدون موتاسیون در کمپلکس SDH با هایپرمتیلاسیون پروموتور SDHC مشخص شده است. بنابراین GIST های با SDHB مثبت می توانند در زمینه NF1 ایجاد شوند و تصور می شود که مکانیسم پاتوژنتیک آن ها، نبود نوروفیبرومین (محصول ژن NF1) می باشد که جهش یافته است. این امر منجر به افزایش فعالیت مسیر RAS می شود. GIST های مرتبط با NF1 معمولاً مولتی سنتریک هستند و سیر نسبتاً indolent ای دارند اما از روده کوچک برمی خیزند. البته یک بیمار NF1 ممکن است همیشه از یک GIST غیرمرتبط با NF1 رنج ببرد. سرانجام، باقی مانده GIST های SDHB مثبت احتمالاً یک مجموعه از شرایط مختلف هستند: بعضی از آن ها موتاسیون V600E در BRAF یا به ندرت موتاسیونهای HRAS، NRAS و PIK3 و یا ETV6-NTRK3 gene fusion دارند. همه این ها باعث می شود که WT GIST ها خانواده ای متنوع از تومورها باشند که اکنون نه تنها از طریق یک تعریف منفی (به عنوان مثال با فقدان موتاسیونهای KIT و PDGFRA) قابل شناسایی هستند بلکه از طریق مارکرهای ژنتیک مولکولار یا IHC، زیرمجموعه های خاص با Natural History های متفاوت شناسایی می شوند. زیرمجموعه ی بسیار نادری از GIST های فامیلیال وجود دارد که با موتاسیونهای KIT یا PDGFRA که germline را تحت تأثیر قرار می دهد، مشخص می شود. آن ها موتاسیونهای پارالل را در GIST های اسپورادیک پیدا می کنند و منجر به وقوع GIST های مولتی سنتریک و مولتی فوکال می شوند. رفتار این GIST ها متغیر است (به عنوان مثال اغلب Indolent است اما برخی ضایعات اگرسیو می شوند). هایپرپلازی سلول های بینابینی Cajal را می توان یافت که ممکن است باعث تغییر در تحرک مجرای دستگاه گوارش شود. کپهر، پیگمنتوزا و سایر تغییرات پیگمانتاسیون پوست می تواند باعث کامل شدن این سندرم شوند.



پس مشخص شد که ژنوتیپ تا چه اندازه برای بیماران GIST مهم می‌باشد. در حقیقت، genotyping ارزش پیش‌بینی کننده واضحی دارد و برای کلیه بیماران که کاندید درمان مدیکال هستند، چه در شرایط پیشرفته و چه ادجوانت، بسیار مهم می‌باشد. علاوه بر این، ژنوتیپ، تشخیص پاتولوژیک را در GIST با موتاسیون KIT/PDGFR تأیید می‌کند یا منجر به ارزیابی بیشتر پاتولوژیک و مولکولار در GIST های WT می‌گردد. در واقع ژنوتیپ اثرات پروگنوستیک گسترده‌ای دارد، خصوصاً در مورد GIST های با کمبود SDH. بنابراین در صورتی که آنالیز موتاسیونی، هیچ جهشی در KIT و PDGFRA نشان نداد، وضعیت IHC مربوط به SDH برای جدا کردن بیماران با کمبود SDH ارزیابی می‌شود. سپس می‌توان از این بیماران برای ادامه کار و ارزیابی موتاسیون‌های ژن‌های SDHX مشاوره ژنتیک گرفت. همه بیماران با کمبود SDH خطر پاراگانگلیوم دارند (که ممکن است توجیه کننده MRI سالانه کل بدن باشد)، در حالی که کسانی که موتاسیون‌های ژرم لاین غیراسپورادیک SDHX دارند نیاز به مشاوره ژنتیک دارند. به همه این دلایل، اگرچه زیرمجموعه‌هایی از GIST با خطر پایین عود وجود دارند که کاندید هیچ‌گونه درمان مدیکال نیستند، اما در حال حاضر آنالیز موتاسیونی با هرگونه تشخیص پاتولوژیک GIST، احساس می‌شود.

غربالگری

GIST ها کانسره‌های نادری هستند، بنابراین سیاست‌های غربالگری مبتنی بر جمعیت قابل پیش‌بینی نیست. برای همه کانسره‌های نادر، باید هدف بالینی تشخیص به موقع در هر بیمار با علائم و / یا نشانه‌های بیماری باشد. مشکل غربالگری تمایل آناتومیک ضایعات GIST به سمت خارج از دیواره دستگاه گوارش است به طوری که ممکن است برای مدت‌های طولانی حتی از نظر آندوسکوپی قابل شناسایی نباشند. به علاوه، زمانی که روش‌های آندوسکوپی به دلایل دیگر انجام می‌شود و ضایعات کوچک معده به طور اتفاقی کشف می‌شوند، می‌تواند حتی در چنین بیماری نادری، باعث تشخیص بیش از حد شود. برخی از آن‌ها موارد خوش‌خیم خواهند بود و در برخی دیگر احتمال GIST بعید به نظر می‌رسد. تنها تعداد کمی از آن‌ها از نظر بالینی GIST اگرسو هستند.



تشخیص

رشد رو به خارج بسیاری از GIST ها در دیواره دستگاه گوارش یکی از دلایلی است که باعث تشخیص نسبتاً دیر هنگام بیماری می‌شود، که یا به صورت توده‌های شکمی ماژور یا به عنوان علل خونریزی گوارشی، هموپریتوئن یا پرفوریشن تظاهری می‌یابند (شکل ۳-۱۸).

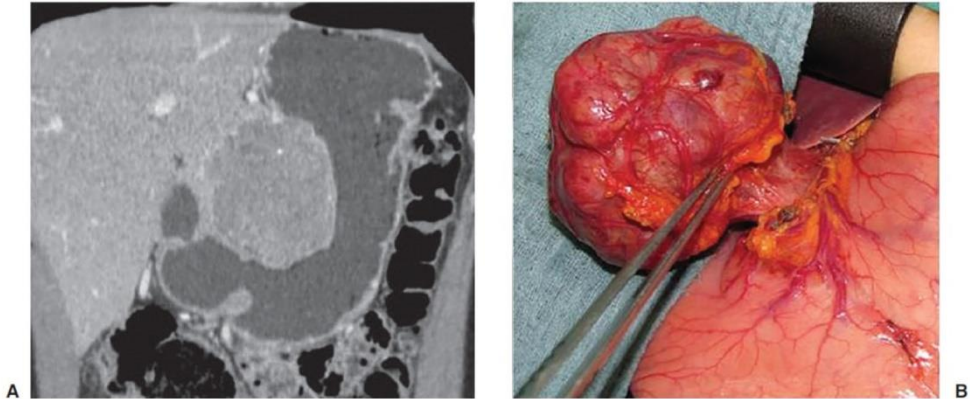


Figure 18.3 Gastrointestinal stromal tumor growing outward of the gastric wall.

بنابراین بیش از $\frac{1}{4}$ GIST ها به صورت اورژانس بالینی تشخیص داده می‌شوند که اغلب منجر به اکسپلوریشن جراحی و در نتیجه یافته‌های غیرمنتظره بیماری می‌گردد. $\frac{1}{4}$ GIST ها به طور اتفاقی در هنگام ارزیابی‌های تشخیصی به دلایل دیگر (مانند پروسیژر آندوسکوپیک، اولتراسوند یا CT اسکن) تشخیص داده می‌شوند. بقیه موارد به دلیل علائم فشاری ناشی از توده شکمی یا آنمی مزمن، خستگی و ... تشخیص داده می‌شوند. بنابراین GIST ها باید در تشخیص افتراقی توده‌های شکمی گنجانده شوند. وقتی که نفوذ این توده‌ها به دیواره دستگاه گوارش واضح است، ممکن است احتمال وجود یک GIST واضح باشد و تشخیص افتراقی عمدتاً علیه تومورهای اپیتلیال، تومورهای آندوکراین روده کوچک، لنفوم، پاراگانگلیوم و غیره می‌باشد. در غیر این صورت، سارکوم‌های رتروپریتوئن و فیبروماتوز نوع دسموئید، تومورهای ژرم سل و لنفوم، آلترناتیوهای اصلی هستند. قابل توجه است هنگامی که تظاهر بالینی بدین صورت باشد، جراحی فقط برای برخی از آلترناتیوهای احتمالی در تشخیص افتراقی بالینی، انتخاب می‌شود. علاوه بر این، درمان‌های قبل از عمل، حتی در برخی اندیکاسیون‌های جراحی می‌تواند رزرو شود. از طرفی تشخیص افتراقی پاتولوژیک حین عمل، ممنوع است، بنابراین CNB تشخیصی توصیه می‌شود که اجازه تشخیص پاتولوژیک و در موارد GIST، آنالیز موتاسیونی را قبل از هرگونه اکسپلوریشن جراحی



می‌دهد. در مورد ضایعات گاستریک یا رکتال، می‌توان بیوپسی را با اولتراسوند آندوسکوپیک انجام داد، اگرچه برای تومورهای معده، ریسک پرفوریشن باید بسته به تظاهر بیماری، در نظر گرفته شود. بیوپسی پرکوتانئوس تحت گاید CT / اولتراسوند گزینه دیگری است که در صورتی که در یک مرکز تخصصی انجام شود، خطر انتشار ناچیزی دارد. در کل، بیوپسی قبل از هرگونه برنامه‌ریزی درمانی می‌تواند تعداد توده‌های شکمی تحت جراحی بیهوده را به حداقل برساند.

پیگیری‌های پس از جراحی بالقوه ریشه‌کن کننده با هدف حذف عود در استیج‌های اولیه می‌باشد. عودهای لوکال ناشایع هستند و تمایل دارند که به سمت خارج از دیواره دستگاه گوارش ایجاد شوند؛ بنابراین به طور کلی آندوسکوپی به عنوان روش روتین پیگیری استفاده نمی‌شود. CT اسکن حساس‌ترین آزمون برای کشف متاستازهای کبد و پریتونئوم می‌باشد و توصیه می‌شود. این روش می‌تواند با MRI جایگزین شود، در حالی که اولتراسوند حساسیت بسیار کمتری برای پریتونئوم دارد. حداکثر فاصله خطر به طور متوسط ۲-۳ سال پس از جراحی یا در صورت انجام درمان ادجوانت، بعد از تکمیل آن می‌باشد. عودهای طولانی مدت غیرمحمول است، اگرچه گاهی اوقات مشاهده می‌شود خصوصاً در GIST های با میزان میتوز پایین. همه این‌ها به سیاست‌های F/U معقول برای بیماران بالقوه درمان‌پذیر کمک می‌کند، اگرچه هیچ‌گونه شواهد تجربی درباره اثربخشی آن‌ها وجود ندارد.

Staging

به ندرت از طبقه‌بندی معمول استیج استفاده می‌شود. پزشکان عمدتاً بیماری لوکالیزه را از بیماری متاستاتیک افتراق می‌دهند و اگر بیماری، لوکالیزه و قابل جراحی کامل باشد، ریسک عود را تعیین می‌کنند. سیستم‌های اخیر طبقه‌بندی ریسک، بر اساس ترکیبی از تعداد میتوز، سایز تومور و محل مبدأ می‌باشد، در واقع، میزان میتوز فاکتور پروگنوستیک اصلی است که به طور نسبی با خطر عود مرتبط است. سایز تومور فاکتور پروگنوستیک بعدی است. از یک طرف، ضایعات خیلی کوچک معده ($< 2\text{ cm}$) در صورتی که به صورت اتفاقی در آندوسکوپی شناسایی شده‌اند را می‌توان تحت نظارت دقیق قرار داد. از طرف دیگر، ضایعات بالای ۵-۱۰ cm پروگنوز بدتری دارند. با توجه به سایت اولیه، ضایعات معده پروگنوز بهتری از GIST های روده باریک و رکتوم دارند. بنابراین، ترکیب این سه فاکتور اجازه می‌دهد که ریسک عود با استفاده از ابزارهایی همچون طبقه‌بندی ریسک (Armed Forces Institute of Pathology) یا نوموگرام MSKCC یا نقشه‌های کانتور، تخمین زده شود. نقشه‌های کانتور این مزیت را دارند که هم میزان میتوز و هم سایز تومور را درمان می‌کنند بنابراین دقت، خصوصاً در موارد





intermediate risk افزایش می‌یابد. همچنین با فاکتور تعداد میتوز به عنوان یک متغیر پیوسته، موضوعات reproducibility از اهمیت کمتری برخوردار می‌شوند. علاوه بر این، نقشه‌های کانتور، پروگنوز ضایعاتی که دچار پارگی تومور شده‌اند را تفکیک می‌کنند که فاکتور پروگنوستیک بسیار نامطلوبی می‌باشد. (شکل

(۴-۱۸)

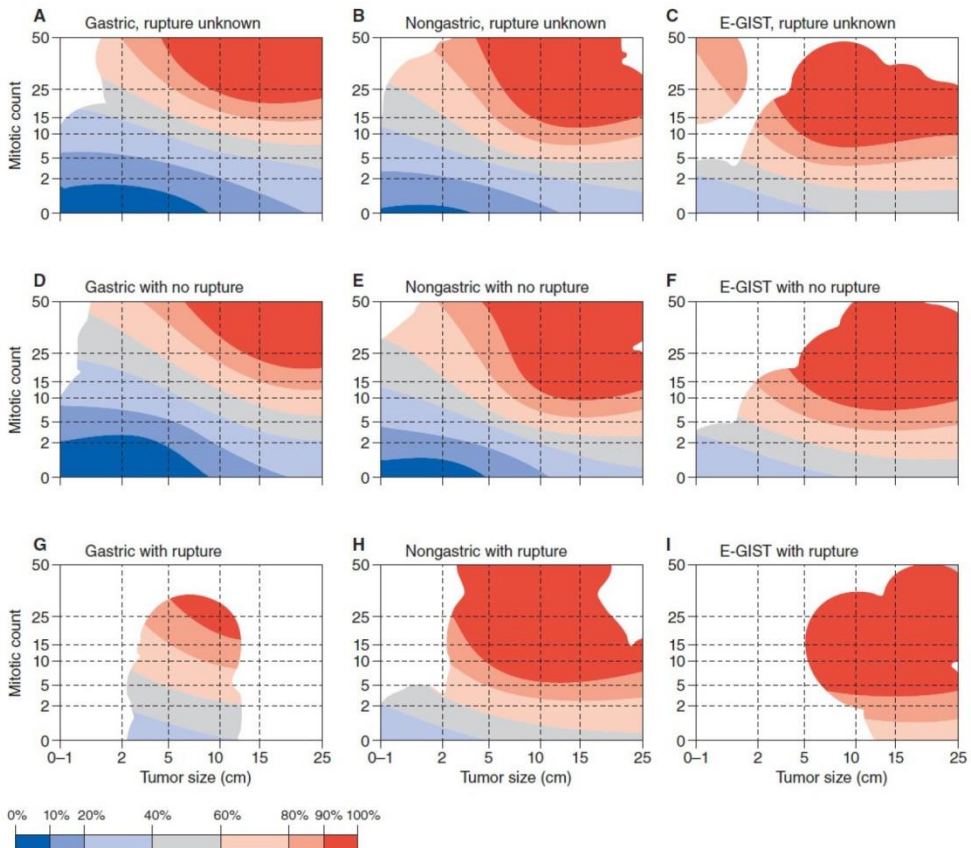


Figure 18.4 Contour prognostic maps in localized gastrointestinal stromal tumors. (From Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of gastrointestinal stromal tumour recurrence after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012;13:265-274.)

سیر طبیعی GIST های پیشرفته با گسترش بالقوه آن‌ها به پریتون و / یا کبد مشخص می‌شود. بنابراین CT اسکن، رویکرد انتخابی staging برای رد بیماری متاستاتیک می‌باشد. متاستازهای ریه نادر هستند، به استثنای GIST های رکتوم، اگرچه به طور کلی CT اسکن قفسه سینه برای استیجینگ ریه‌ها و



مدیاستن استفاده می‌شود. متاستازهای استخوان محتمل هستند اما معمولاً به استیج‌های خیلی پیشرفته بیماری محدود است، به طوری که به طور روتین، در نبود علائم، اسکلت ارزیابی نمی‌شود. سایت‌های دیگر متاستاز دوردست بسیار نادر هستند. متاستازهای رژیونال لنف نود، برای GIST، تیپیک نیست، همان‌طور که برای تومورهای مزانشیمی نیست، به استثنای WT GIST که در بچه‌ها و / یا در زمینه سندرم‌ها رخ می‌دهد. علاوه بر این، همه GIST های سندرمیک، مولتی فوکال و مولتی سنتریک هستند. این به معنای گسترش متاستاتیک نیست و بیشتر مارکری برای Natural History آن‌هاست.

مدیریت بر اساس استیج

GIST های لوکالیزه بدون شواهد متاستاز دوردست با جراحی درمان می‌شوند و در صورتی که ریسک عود، قابل توجه باشد درمان مدیکال ادجوانت دریافت می‌کنند. این استراتژی درمانی از پتانسیل درمانی consolidative جراحی استفاده می‌کند و relapse-free interval را در بیمارانی که ریشه‌کن نشده‌اند، افزایش می‌دهد. وقتی جراحی غیر قابل انجام است و یا می‌تواند از طریق کاهش سایز، راحت‌تر انجام شود، در صورتی که ژنوتیپ حساس به ایماتینیب است، درمان مدیکال استفاده می‌شود و احتمالاً با جراحی و تکمیل درمان ادجوانت مدیکال، در صورت ریسک قابل توجه عود، ادامه می‌یابد. وقتی بیماری، متاستاتیک است، درمان مدیکال با TKI ها، درمان استاندارد می‌باشد و باید به طور نامحدود انجام شود. در صورت معقول بودن، می‌توان جراحی بیماری باقیمانده متاستاتیک را انجام داد اما ارزش اضافی آن از نظر پروگنوستیک، اثبات نشده است. در صورت عدم موفقیت ایماتینیب و / یا بی‌اثر بودن آن، دیگر TKI های موجود و استفاده از جراحی برای پروگرنش محدود انجام می‌شود (جدول ۱-۱). این استراتژی درمانی نسبت به مطالعات قدیمی، از طریق افزایش بقای متوسط، باعث بهبود پروگنوز بیماران با GIST پیشرفته می‌گردد و درصدی از بیماران می‌توانند به بازماندگان طولانی مدت بدون پروگرنش تبدیل شوند.



Table 18-1

Standard Medical Agents Currently Used in Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)	
■ Imatinib	<ul style="list-style-type: none"> - 400 mg by mouth daily - Possibly 800 mg by mouth daily, in case of: <ul style="list-style-type: none"> • Exon 9 KIT-mutated GIST • Progression on imatinib 400 mg
■ Sunitinib	<ul style="list-style-type: none"> - 50 mg by mouth daily for 4 wk every 6 wk - 37.5 mg by mouth daily continuously
■ Regorafenib	<ul style="list-style-type: none"> - 160 mg by mouth daily for 3 wk every 4 wk

وقتی بیماری، لوکالیزه است، جراحی، درمان اصلی است. در واقع تمام GIST های با سایز ≤ 2 cm در صورت امکان باید رزکت شوند زیرا هیچ یک از آنها را نمی توان خوش خیم در نظر گرفت. مدیریت GIST های با سایز > 2 cm، سؤال برانگیزتر است. اگرچه خطر پروگرشن بسیاری از GIST های > 2 cm، کم است و منجر به توصیه درمان محافظه کارانه می شود، اما شاخص میتوزی قابل اعتمادی را نمی توان با بیوپسی یا FNA تعیین کرد، بنابراین این کار از شناسایی افرادی که در معرض خطر بیشتری هستند، جلوگیری می کند. بنابراین هم observation و هم رزکشن می تواند برای GIST های 1-2 cm در نظر گرفته شود و خطرات و مزایای یکی بر دیگری باید با بیمار بحث شود. رزکشن آندوسکوپی GIST های کوچک معده، می تواند یک گزینه در این موارد باشد. خطرات ناشی از پرفوریشن ممکن است کم باشد، اگرچه تصمیم گیری باید به صورت فرد به فرد گرفته شود. صرف نظر از سایز آنها، هرگونه GIST کوچک که علامتدار است (به عنوان مثال خونریزی از اروژن های مخاط) یا افزایش سایز در پیگیری سریال، باید رزکت شود. رزکشن لاپاراتومی یا لاپاراسکوپی / Laparoscopy - assisted در GIST های اولیه باید بعد از اصول انکولوژیک استاندارد انجام شود. در لاپاراتومی / لاپاراسکوپی، شکم باید به طور کامل اکسپلور شود تا هرگونه دپوزیت متاستاتیک پریتونئال قبلاً کشف نشده شناسایی و خارج شود. اگرچه ممکن است GIST های اولیه چسبندگی های التهابی به ارگان های اطراف داشته باشند، اما تهاجم واقعی، شایع نیست. هدف از جراحی، اکسزیون R0 است. رزکشن کامل ماکروسکوپی با مارژین میکروسکوپی منفی یا مثبت (به ترتیب رزکشن R0 یا R1) نسبت به اکسزیون ناکامل ماکروسکوپی (اکسزیون R2) پروگنوز بهتری دارند. داده های موجود به وضوح نشان نداده اند که جراحی R1 با خطر قطعاً بالاتری از نظر بقا همراه است، اگرچه می توان خطر عود موضعی بالاتر از حد متوسط را پیش بینی کرد، به ویژه هنگامی که



مارژین‌های لترال ضایعه محدود به دیواره دستگاه گوارش، مثبت باشد. بنابراین تصمیم‌گیری در مورد اکسزیون مجدد یک ضایعه که قبلاً با مارژین‌های مثبت میکروسکوپی عمل شده است باید بر اساس فرد باشد، جدا از این واقعیت که گاهی اوقات اکسزیون مجدد از نظر تکنیکی در دستگاه گوارش، قابل پیش‌بینی نیست. استثناء آن GIST رکتوم است، جایی که مارژین‌های مثبت میکروسکوپی به وضوح با ریسک بالاتر شکست لوکال همراه است. به طور کلی، عود لوکال بعد از جراحی R0 در GIST بسیار غیرمحمول است. البته مارژین‌های یک ضایعه بزرگ به سمت پریتونن توسط هیچ بافت تمیزی‌کاور نخواهد شد و این ممکن است دلیل اصلی برای میزان بالای عود پریتونن در تومورهای بزرگ، حتی بعد از جراحی کامل باشد. پارگی تومور یا violation کپسول تومور در طی جراحی با خطر بسیار بالای عود مرتبط است و بنابراین باید از آن اجتناب شود.

پیش از این، اپروچ بعضی از پزشکان در مورد GIST پاره شده مانند بیماری متاستاتیک بود، اگرچه ممکن است انواع مختلف پارگی وجود داشته باشد که منجر به سطوح ریسک متفاوتی خواهد شد. علاوه بر این پیشنهاداتی وجود دارد که بیماران با پارگی تومور، پروگنوزی دارند که هنوز هم ممکن است به Risk category، حساس باشند (بر اساس شاخص میتوزی، سایز و سایت). لنفادنکتومی معمولاً لازم نیست زیرا لنف‌نودها به ندرت درگیر می‌شوند (در بیماران بزرگسال)، بنابراین تنها زمانی که از نظر بالینی مشکوک است، رزکت می‌شوند.

به طور کلی جراحی، رزکشن وج یا سگمنتال مجرای روده یا معده درگیر است، با مارژین‌هایی که می‌تواند نسبت به آدنوکارسینوم کمتر باشد. گاهی اوقات، رزکشن وسیع‌تر (به عنوان مثال توتال گاسترکتومی برای یک GIST بزرگ پروگزیمال معده، پانکراتیکودئودنکتومی برای یک GIST پری آمپولری یا رزکشن ابدومینوپرینئال برای یک GIST رکتوم low) مورد نیاز است. در GIST سندرمیک نادر (مرتبط با کمبود SDH یا NF1)، تومورها اغلب مولتی فوکال هستند و محدود به معده (GIST با کمبود SDH) یا روده باریک (GIST مرتبط با NF1) هستند. در مورد وسعت جراحی باید به صورت مورد به مورد تصمیم‌گیری شود و ریسک عود، عدم وجود سود ناشی از TKI های موجود و رفتار واقعی بیماری زمینه‌ای در نظر گرفته شود.

درمان مدیکال ادجوانت با ایماتینیب به طور قابل توجهی، Relapse-Free Interval را بهبود می‌بخشد، اگرچه تمایل به از دست دادن سود در یک بازه زمانی ۱-۳ ساله بعد از اتمام درمان دارد. این موضوع از طریق تریال‌های رندومایز نشان داده شد که درمان ادجوانت ۱ و ۲ سال با ایماتینیب را با عدم درمان



ادجوانت و ۳ سال درمان ادجوانت با ایماتینیب را با ۱ سال مقایسه کردند. امروزه پیشنهاد این مطالعات این است که درمان ادجوانت با TKI ها می تواند عود را به تأخیر اندازد اما احتمالاً از آن جلوگیری نمی کند.

مقاومت ثانویه، فاکتور محدود کننده TKI ها در شرایط پیشرفته می باشد، به طوری که یک درمان ادجوانت، تا زمانی که یا از عود جلوگیری کند یا حداقل رهایی از مقاومت ثانویه را طولانی کند، مفید خواهد بود اما به هیچ وجه آن را کوتاه نمی کند. بنابراین ریسک هرگونه اثر مخرب برای درمان ادجوانت به مدت ۳ سال، R/O شد. از این جهت، با توجه به تمایل به از دست دادن سود بعد از ۳-۱ سال از قطع درمان ادجوانت، به نظر می رسد درمان ۳ سال منطقی باشد، و در واقع برخی مؤسسات، برای بیمارانی که از نظر عود پرخطر هستند، مدت درمان طولانی تر را ترجیح می دهند. با این حال، چنین سیاستی باید توسط کلینیکال تریال های کنترل شده تأیید شود و هرگونه اثر نامطلوب روی مقاومت ثانویه، R/O شود. در حال حاضر به نظر می رسد یک مطالعه کنترل نشده، این موضوع را پیشنهاد می کند. با این حال هیچ پتانسیل Curative از درمان ادجوانت در حال حاضر نشان داده نشده است، اگرچه نمی توان این مورد را برای ژنوتیپ های خاص (مانند حذف اگزون ۱۱ KIT، از جمله مواردی که کدون های ۵۵۷ و / یا ۵۵۸ را تحت تأثیر قرار می دهند که با درمان ۳ سال نسبت به ۱ سال، مزایای بیشتری دارند). بنابراین، درمان ادجوانت به صورت استاندارد به مدت ۳ سال توصیه می شود و برای بیماران با ریسک قابل توجه عود، تا زمانی که سود مطلق بیشتر از افزایش ریسک باشد (همان گونه که در همه درمان های ادجوانت صادق است) اختصاص داده می شود. از طرفی، فقدان تأثیر محسوس روی میزان عود طولانی مدت، ما را تشویق می کند که بیماران نسبتاً کم خطر را exclude کنیم، که تا حدی با آنچه که با کموتراپی سایتوتوکسیک ادجوانت در برخی کانسره های solid انجام می شود، متفاوت است. میزان ریسکی که با درمان ادجوانت با ایماتینیب به مدت ۳ سال وجود دارد، منوط به تصمیم گیری مشترک با بیمار می باشد و در حقیقت، اغلب در محدوده ۵۰-۳۰٪ قرار دارد. از نظر منطقی برای بیمارانی که ژنوتیپ بالقوه حساس به ایماتینیب دارند، می توان انتظار سود را داشت. در عمل، این موضوع منجر به انتخاب همه بیماران با GIST یا موتاسیون KIT یا GIST حساس با موتاسیون PDGFRA (به استثنای موتاسیون D842V اگزون ۱۸ و چند مورد دیگر که *in vitro* و *in vivo* به ایماتینیب حساس نیستند) می شود. با توجه به مزایای نشان داده شده با استفاده از دوز دو برابر ایماتینیب (۸۰۰ میلی گرم روزانه) برای بیماران با GIST پیشرفته با



موتاسیون اگزون ۹ KIT، چنین دوزی را برای آن‌ها می‌توان انتخاب کرد، در حالی که در Setting ادجوانت هیچ گونه اثر مثبتی ندارد.

قبلاً گفته شد که GIST های WT در بهترین حالت نسبت به ایماتینیب حساسیت کمتری دارند و مطالعات ادجوانت با دیگر TKI ها که ممکن است بالقوه فعال تر باشند نیز وجود ندارد. از همه مهم‌تر، سیر طبیعی این GIST ها اغلب کمتر تهاجمی است. این‌ها دلایلی است که در حال حاضر اکثر پزشکان، این بیماران را برای هیچ‌گونه درمان ادجوانتی انتخاب نمی‌کنند.

با توجه به استفاده گسترده از درمان ادجوانت با ایماتینیب در جمعیت‌های پرخطر و فعالیت دارو، چندین مطالعه گذشته‌نگر اخیر ذکر کردند که وقتی می‌توان down sizing تومور را احتمالاً با یک درمان مدیکال قبل از عمل به دست آورد، نیاز به رزکشن‌های وسیع مانند پانکراتیکودئودنکتومی، رزکشن پرینه آل شکمی یا گاسترکتومی توتال / پروگزیمال زیر سؤال می‌رود. در عمل، ایماتینیب قبل از عمل می‌تواند GIST های معده، پری آمپولری یا رکتال را تا حدی کوچک کند که اجازه اکسزیون‌های محدودتر (گاسترکتومی wedge، اکسزیون ضایعات پری آمپولری، رزکشن ترانس آنال / پرینه آل GIST های رکتال، به ترتیب) را بدهد و سپس ایماتینیب می‌تواند پس از عمل برای کامل شدن درمان ادجوانت ادامه یابد (شکل ۵-۱۸). بنابراین، اگر برای برداشتن کامل تومور، جراحی وسیعی نیاز باشد، ایماتینیب قبل از عمل باید در نظر گرفته شود. علاوه بر این، در بعضی توده‌های شکمی بزرگ، خطر قابل توجهی برای پارگی تومور حین جراحی توسط جراح احساس می‌شود که با ایماتینیب قبل از عمل قابل درمان است. چون در این موارد downsizing، end point بالینی است، طول مدت درمان مدیکال قبل از عمل به طور کلی ۶-۱۲ ماه است که با فاصله زمانی حداکثر درجه shrinkage تومور در مطالعات در مورد GIST پیشرفته مطابقت دارد. علاوه بر این، وضعیت موتاسیون به منظور انتخاب بیمارانی که احتمالاً به ایماتینیب پاسخ می‌دهند، مهم است و پاسخ تومور باید از نزدیک کنترل شود. PET اسکن، ابتکاری است که می‌تواند پاسخ تومور را در عرض چند هفته نشان دهد.

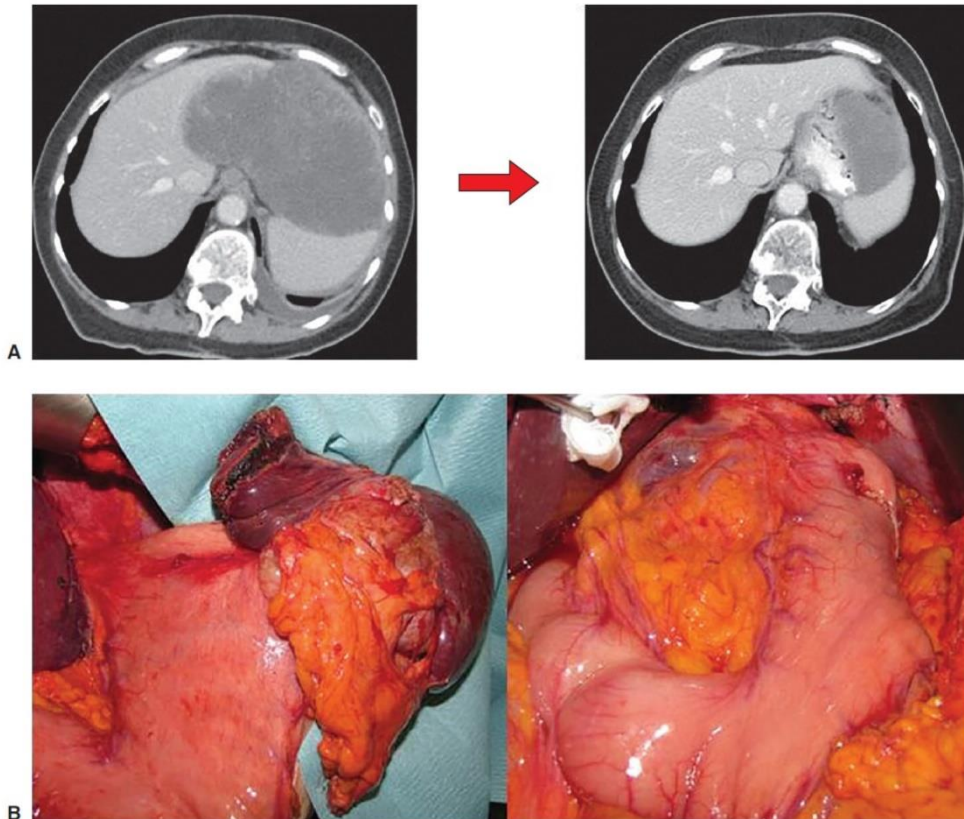


Figure 18.5 Tumor shrinkage (A) of a gastric primary gastrointestinal stromal tumor after 12 months of preoperative imatinib, allowing for a sleeve gastrectomy (B) plus splenectomy and liver resection with preservation of most of the stomach after resection.

GIST های سندرمیک می توانند به صورت بیماری مولتی فوکال و / یا مولتی سنتریک تظاهر یابند که ممکن است دلالت بر تصمیمات جراحی حساس باشد. بنابراین در GIST با کمبود SDH که در بیماران NF1 رخ می دهد، باید رفتار Indolent بسیاری از ضایعات و احتمال وجود هایپرپلازی سلول های بینابینی Cajal از یک سمت و احتمال اینکه ضایعات منفرد ممکن است اگرسیو باشند از طرف دیگر، را در نظر گرفت. جراحی باید در همه این فاکتورها منطقی باشد. علاوه بر این، عدم حساسیت نسبی GIST های WT به TKI های موجود، ممکن است نشان دهنده جراحی آزادانه تر نسبت به GIST های با موتاسیون KIT باشد. با توجه به سندرم های بسیار نادر GIST های فامیلیال از موتاسیون های ژرم لاین KIT یا PDGFRA، درمان چالش برانگیز است و بسته به رفتار و وسعت ضایعات ممکن است شامل جراحی و / یا TKI ها باشد.



وقتی بیماری متاستاتیک یا Locally Advance است، درمان مدیکال، بهترین انتخاب است و در حال حاضر بر اساس ادامه ایماتینیب به صورت نامحدود می‌باشد. با این حال با توجه به فاکتور محدود کننده مقاومت ثانویه، برخی از پزشکان ترجیح می‌دهند که برخی از اولین عودهای دوردست خیلی لوکالیزه را با عمل جراحی رزکت کنند، بنابراین شروع ایماتینیب تا عود بعدی به تأخیر می‌افتد، اینکه این رویکرد می‌تواند پروگرن را به تأخیر اندازد، اثبات شده نیست. منطبق آن این است که با تأخیر در شروع هر یک از TKI ها، زمان تا مقاومت ثانویه را به تأخیر اندازیم. از لحاظ تئوریک، شروع درمان مدیکال با Tumor burden بالاتر می‌تواند یک نقطه ضعف باشد و نشان داده شده است که با مدت زمان کوتاه‌تر مقاومت ثانویه به ایماتینیب مرتبط است. در واقع، Tumor burden اولیه، تنها فاکتور پروگنوستیک در بیمار با GIST متاستاتیک جهت شروع ایماتینیب می‌باشد. از طرف دیگر، اگرچه بالای ۸۰٪ (با در نظر گرفتن همه انواع پاسخ تومور) احتمال پاسخ کاملاً با وضعیت موتاسیون مرتبط است، بنابراین فاکتور پیش‌بینی کننده اصلی است. در اکثر موارد GIST های با موتاسیون KIT، از جمله ژنوتیپ‌های شایع که با موتاسیون اگزون ۱۱ مشخص می‌شود، پاسخ دهنده هستند. این امر همچنین در مورد بیمارانی که تحت ایماتینیب ادجوانت هستند و در طی دوره ادجوانت، عود را تجربه نکردند، صدق می‌کند، به طوری که این بیماران در حال حاضر مشابه افرادی که قبلاً در معرض ایماتینیب نبودند، اپروچ می‌شوند.

دوز استاندارد روزانه ایماتینیب ۴۰۰ mg است. با این حال داده‌های حاصل از آنالیز گذشته‌نگر زیرگروه نشان می‌دهد که برای بیماران GIST با موتاسیون اگزون ۹ KIT، دوزهای بالاتر از ۴۰۰ mg (۸۰۰ mg روزانه) باعث PFS بهتر می‌شود. بنابراین بسیاری از مؤسسات این بیماران را با ۸۰۰ mg درمان می‌کنند. بیماران GIST با موتاسیون PDGFRA نیز می‌توانند به ایماتینیب حساس باشند (به استثنای موتاسیون D842V، که بیشترین شیوع را در بین موتاسیون‌های PDGFRA دارد و چند مورد دیگر). GIST های غیرموتانت اساساً به ایماتینیب حساس نیستند، با این حال، گزارش شده است که گاهی در بیماران فعال هستند. سانیتینیب و رگورافنیب گزینه‌های جایگزین هستند زیرا نشان داده شده است که در GIST های با کمبود SDH، مقداری فعالیت دارند. به طور کلی تصمیم بالینی در این GIST ها و بیماران با موتاسیون PDGFRA را به حساب Natural History این ساب تایپ‌ها می‌گذارند که نسبت به GIST های با موتاسیون KIT کمتر اگرسو هستند. با این حال، عوامل جدید مانند BLU-285 و Crenolanib، در حال حاضر در بیماران با موتاسیون PDGFRA D842V تحت مطالعه هستند، به طوری که این موارد ترجیحاً باید به مراکز تریال‌های ongoing ارسال شوند.



پس از شروع، درمان با عوامل ضد تیروزین کیناز به مدت نامحدود ادامه می‌یابد. در واقع یک تریال نشان داد که قطع درمان پس از ۱، ۳ یا ۵ سال در طی چند ماه با پیشرفت همراه است. درست است که برقراری مجدد درمان به طور کلی منجر به یک پاسخ جدید می‌شود، اما کیفیت آن ممکن است پایین‌تر از پاسخ قبلی باشد. در هر صورت، فواصل پیشرفت بسیار کوتاه بوده و سیاست درمانی stop-and-go تنها نتیجه خواهد بود.

ایماتینیب به طور کلی قابل تحمل است و خستگی، ادم، اسهال خفیف و آنمی شکایات شایعی هستند، همراه با توکسیسیتی‌های کمتر شایع مانند نوتروپنی، راش پوستی و دیگر موارد. تعداد بیمارانی که واقعاً ایماتینیب را تحمل نمی‌کنند باید بسیار کم باشد. مقاومت ثانویه، فاکتور محدود کننده ایماتینیب است و متوسط زمان این رویداد در شرایط Advance، دو سال می‌باشد. احتمالاً در بیماران فعلی، که روی درمان با Tumor burden های پایین‌تر هستند، بهبود فواصل PFS نسبت به سری‌های اولیه‌تر مشاهده می‌شود. از همه مهم‌تر، طیف زمانی تا مقاومت ثانویه، گسترده است و تعداد محدودی از بیماران (به طور متوسط ۱۰٪) بازماندگان طولانی مدت بدون پروگرشن هستند. در حال حاضر، هیچ فاکتور پروگنوستیک شناخته شده‌ای برای بازماندگان طولانی مدت بدون پروگرشن، به استثنای وضعیت موتاسیون، که پاسخ تومور به ایماتینیب را تحت تأثیر قرار می‌دهد، وجود ندارد و Tumor burden در شروع درمان با ایماتینیب که بر طول مدت پاسخ تأثیر می‌گذارد. تلاش برای کاهش Tumor burden و در نتیجه طولانی کردن زمان تا مقاومت ثانویه، باعث شد تا در بسیاری از مؤسسات، جراحی بیماری پاسخ دهنده باقیمانده مورد استفاده قرار گیرد که نتایج آن به صورت گذشته‌نگر و نه آینده‌نگر بوده است، به استثنای یک مطالعه آینده‌نگر رندومایز در بیمارانی که تنها بیماری پری‌تونال داشتند. این آنالیزهای case series، پروگنوز بهتر را برای بیماران تحت جراحی نشان داد اما selection bias می‌تواند نتایج را توضیح دهد. یک تریال آینده‌نگر بزرگ، با شکست مواجه شد؛ بنابراین با توجه به عدم اطمینان، تصمیم‌گیری در مورد برداشتن ضایعات متاستاتیک با جراحی در پاسخ به ایماتینیب، در حال حاضر با بیمار به اشتراک گذاشته خواهد شد. البته تظاهرات بالینی، فراوان است و گاهی اوقات، راحت بودن رزکشن جراحی، فاکتور اصلی منجر به تصمیم‌گیری است. به طور کلی بسیاری از مؤسسات در حال حاضر از جراحی ماژور برای متاستازهای پاسخ دهنده جلوگیری می‌کنند. در هر صورت تنها بیمارانی که قادر به رزکشن کامل همه ضایعات هستند باید کاندید این نوع جراحی شوند. جراحی ممکن است در متاستازهای پری‌تونال نسبت به کبد، کمتر انجام شود، زیرا مورد اول اغلب توسط مدالیت‌های تصویربرداری موجود کمتر تخمین زده می‌شود و



انتخاب تومورهایی که به طور کامل قابل پاکسازی هستند، کمتر امکان‌پذیر است. با این حال، پزشک باید آگاه باشد که ایماتینیب پس از جراحی ادامه یابد، حتی اگر جراحی، کامل باشد. در واقع برخی از بیمارانی که در تریایل قطع ایماتینیب ثبت نام کرده بودند، اکسزیون کامل ضایعات متاستاتیکشان را انجام دادند. علاوه بر این، هرگز ثابت نشده که جراحی GIST های متاستاتیک در دوره قبل از ایماتینیب، باعث ریشه‌کن شدن می‌شود. پروگرشن در طول درمان با ایماتینیب اغلب به دلیل مقاومت ثانویه است که اساساً با وقوع موتاسیون‌های جدید به همان انکوژن موتاسیون یافته اولیه یا با شیوع کمتر، آمپلیفیکاسیون انکوژن با تغییر مسیرهای آلترناتیو مشخص می‌شود. موتاسیون‌های ثانویه عواقبی را به دنبال دارند همچون کاهش ظرفیت اتصال رسپتور KIT یا PDGFRA برای ایماتینیب و / یا گیر انداختن عملکرد مهار آن توسط مکانیسم‌های فرار (escape). نشان داده شد که مقاومت ثانویه می‌تواند هتروژن باشد، به طوری که موتاسیون‌های بیشتری می‌تواند در ضایعات مختلف یا حتی در همان ضایعه شناسایی شود. البته این یک فاکتور محدود کننده برای عوامل خط دوم که KIT یا PDGFRA را هدف قرار می‌دهند، می‌باشد. موتاسیون‌های ثانویه در GIST های با موتاسیون KIT تعداد نسبتاً محدودی دارند و بر اگزون ۱۳ و ۱۴ تأثیرگذار است که ATP-binding pocket را کد می‌کند یا اگزون ۱۷ و ۱۸ که حلقه فعال‌سازی (activation loop) را رمزگذاری می‌کند. بسیاری از GIST های مقاوم با موتاسیون PDGFRA، موتاسیون D842V را به دست می‌آورند که برای حلقه فعال‌سازی رسپتور، رمزگذاری می‌شود.

از نظر بالینی، پروگرشن ممکن است به تعداد قابل توجهی از موارد محدود شود. این بدان معنی است که پروگرشن از نظر رادیولوژیک تنها در یک یا چند ضایعه مشهود است و سایر موارد هنوز پروگرس نکرده اند. یک الگوی بالینی تبییک، ندول درون ندول (nodule within the nodule) می‌باشد (به عنوان مثال یک هایپر دانسیته کوچک در یک ضایعه هایپودنس پاسخ دهنده در CT اسکن). با توجه به دامنه فعالیت درمان‌های بیشتر، در حال حاضر بسیاری از پزشکان تمایل دارند پروگرشن محدود را به صورت محافظه‌کارانه درمان کنند و روش‌های جراحی یا ablative انتخابی را برای پروگرشن جزء بیماری حفظ کنند، در حالی که برای سایر موارد، ایماتینیب ادامه می‌یابد. این کار می‌تواند باعث تأخیر در تبدیل TKI خط اول به خط دوم شود. اگرچه این سیاست مبتنی بر مطالعات بالینی آینده‌نگر نیست، اما در اکونومی GIST های پیشرفته پس از معرفی TKI ها، منطقی است. واضح است که این مورد در پروگرشن‌های ژنرالیزه اعمال نمی‌شود. پروگرشن رادیولوژیک باید تأیید شود و ویژگی‌های الگوی پاسخ تومور در GIST های تحت درمان با TKI در نظر گرفته شود. علاوه بر این، قبل از اینکه پروگرشن روی



ایماتینیب خط اول را به مقاومت ثانویه مولکولار نسبت دهیم باید هرگونه فقدان کمپلیانس بیمار با درمان را R/O کنیم که اغلب مورد توجه قرار نمی‌گیرد و حتی توسط بیمار کمتر درک می‌شود. مکانیسم دیگری که می‌تواند منجر به مقاومت می‌شود تغییر در فارماکوکینتیک دارو می‌باشد. شواهدی وجود دارد که فارماکوکینتیک می‌تواند با گذشت زمان تغییر کند، علاوه بر این در بین افراد مختلف نیز متغیر می‌باشد، این امر منجر به ارزیابی اهمیت سطوح پلاسمایی نگهدارنده ایماتینیب گردید. محدودیت‌هایی برای استانداردسازی چنین ارزیابی‌هایی وجود دارد و داده‌های موجود مرتبط با PFS ماهیت گذشته‌نگر دارند. بنابراین در حال حاضر، ما هیچ‌گونه اثبات قانع کننده‌ای نداریم که فارماکوکینتیک فاکتوری است که می‌تواند درمان مدیکال را شخصی کند (به عنوان مثال برای ایجاد تغییرات در دوزهای دارو و نبود پروگرشن آشکار). با این حال، شواهد موجود نیز نشان می‌دهد که این موضوع می‌تواند یک متغیر با بسیاری از عوامل تارگت تجویز شده خوراکی باشد. سطوح پلاسمایی دارو را می‌توان در این موارد ارزیابی کرد: در صورت پروگرشن بالینی، برای رد کردن اینکه یک مسئله فارماکوکینتیک مهم در آن استیج وجود دارد؛ در مورد عوارض جانبی غیرمنتظره و در صورت داروهای همزمانی که به طور بالقوه می‌توانند در متابولیسم دارو تداخل ایجاد کنند.

در صورت پروگرشن بالینی با ۴۰۰ mg ایماتینیب روزانه، گزینه‌ای که به طور وسیع مورد استفاده قرار می‌گیرد افزایش دوز به ۸۰۰ میلی‌گرم روزانه است. این موضوع در تریال‌های رندومایز که دوز ۴۰۰۰ mg را با ۸۰۰ mg به عنوان درمان خط اول برای GIST های پیشرفته مقایسه کرده‌اند، ثابت شد و می‌تواند به طور موقت در تعداد محدودی از بیماران که به دوز بالاتر تغییر می‌یابند، موفقیت‌آمیز باشد.

درمان خط دوم استاندارد، سانیتینیب است که نه تنها تیروزین کینازی است که KIT و PDGFRA را مهار می‌کند بلکه همچنین از طریق مهار VEGFR ۱، ۲ و ۳، فعالیت آنتی آنژیوژنیک دارد. در یک تریال رندومایز نشان داده شده است که این دارو نسبت به پلاسبو در بیمارانی که روی ایماتینیب با شکست مواجه شدند (یا آن را تحمل نکردند) باعث افزایش PFS تا ۵ ماه گردید. مشخصات مولکولی آن به گونه‌ای است که شامل فعالیت روی موتاسیون‌های اگزون ۹ KIT و همچنین موتاسیون‌های ثانویه مناطق کدگذاری برای ATP binding-pocket می‌باشد، بنابراین به طور بالقوه موتاسیون‌هایی را پوشش می‌دهد که به ترتیب، یا کمتر تحت تأثیر ایماتینیب قرار گرفتند و یا اینکه تحت تأثیر قرار نگرفتند. چیزی که پتانسیل پیش‌بینی مولکولار را در درمان‌های خط بعدی GIST محدود می‌کند، اساساً هتروژنیسیته‌ای است که اغلب زمینه‌ساز مقاومت ثانویه می‌باشد، بنابراین احتمالاً وجود موتاسیون ثانویه، تنها نیست و