جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الجراحة

أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم
Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST)

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية
في الجراحة العامة

الدكتور محمد صلاح الدين عوض

بإشراف الأستاذ المساعد الدكتور
عبدالرحمن حمادية

برئاسة الأستاذ الدكتور
محمد الأحمد

2021

المحتويات

القسم الأول: الدراسة النظرية
المقدمة
الفيزيولوجية المرضية
المظاهر السريرية
التشخيص
الاستقصاءات
الصور الشعاعية
التصوير الطبقي المحوري
تصوير الرنين المغناطيسي
ايكوالبطن
التصوير الوعائي
التنظير الهضمي
الفحوص النسيجية
النقـائل
تصنيف أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم
طفرة KIT ودورSTI571 (الايماتينيب
معالجة أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم البدئية
Sunitinib(SU11248)
Dasatinib(BMS-354825)
علاج أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم الناكس
المواتة و المراضة
القسم الثاني : الدراسة العملية
أهمية الدراسة
هدف الدراسة
زمان ومكان الدراسة
مواد وطرق الدراسة
توزع الحالات حسب سنوات الدراسة
توزع الحالات حسب الفئات العمرية
توزع الحالات حسب الجنس
توزع الحالات حسب الأعراض والعلامات
توزع الحالات حسب الاستقصاءات الشعاعية
توزع الحالات حسب الخزعات المجراة قبل الجراحة
توزع الحالات حسب الواسمات الورمية المجراة قبل الجراحة:
توزع الحالات بحسب توضع الورم:
توزع الحالات بحسب المعالجة الجراحية

توزع الحالات حسب الخزعات اثناء الجراحة:

توزع الحالات حسب نتائج المتابعة خلال فترة الدراسة:

توزع الحالات حسب حجم الورم

توزع الحالات حسب نتائج التشريح المرضي

المقارنة مع الدراسات العالمية

النتائج والمناقشة

التوصيات

المراجع

أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم
Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST)

أولا:المقدمة:

إن أورام اللحمة في جهاز الهضم هي مجموعة فرعية من الأورام الميزانشيمية (اللحمية المتوسطة) المتنوعة الفروق. سابقاً : كانت تصنف هذه الأورام على أنها أورام عضلية ملساء في جهاز الهضم أو أغران عضلية ملساء أو أورام أرومات عضلية ملساء أو أورام شوانوم ذلك نتيجة الموجودات النسيجية و المصدر الواضح من الصفيحة العضلية الخاصة لجدار الأمعاء(1) .

ومع تطور تقنيات التلوينات المناعية الكيماوية النسيجية و التقييم البنيوي (البنائي) ، فقد تم تمييز أورام اللحمة في جهاز الهضم حالياً كمجموعة منفصلة عن الأورام الميزانشيمية (اللحمية المتوسطة)(1) .

ففي التصنيف الحالي تشكل أورام اللحمة في جهاز الهضم حوالي 80% من الأورام الميزانشيمية (اللحمية المتوسطة) في جهاز الهضم. وإن أغلب الأورام الموصوفة كأورام عضلية ملساء أو أغران عضلية ملساء في الأدب الطبي القديم هي في الحقيقة تعود لأورام خلايا اللحمة في جهاز الهضم.

تعد الساركوما الأشيع في السبيل الهضمي وتشكل 1 % من تنشؤات السبيل الهضمي،وتنشأ هذه الأورام على حساب الخلايا الخلالية كاجال (cajal) و التي تعد ناظم الخطى المعوي (Intestinal Pacemaker cell). (1)

إن معدل حدوث أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم هو من 10 - 20 حالة لكل مليون شخص سنويا أي حوالي 5000 حالة جديدة سنوياً في الولايات المتحدة (1000 حالة سنوياً اذا تم استثناء الأورام الأصغر من 2 سم و التي تكتشف صدفة أثناء التنظير الهضمي و استقصاء البطن) (2).

وبشكل خاص فهي تمثل 20% من التنشؤات الخبيثة في الأمعاء الدقيقة (باستثناء اللمفوما) او1 - 2 % من خباثات المعدة وأقل من1 % من الخباثات التي تجتاح المري، الكولون، والمستقيم .وعند التظاهر تكون 40% من أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم الخبيثة متنقلة (1) .

هناك جدل واسع حول تصنيف أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم، تلتبس أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم مع ساركوما العضلات الملساء المعوية حيث إن لهما المظهر نفسه بالمجهر الضوئي و لم يتم تمييز أورام خلايا

اللُحمة في جهاز الهضم حتى تم استخدام الكيمياء النسيجية المناعية لتصبح أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم معروفة بشكل جيد بالتشريح المرضي (5) .

ولذلك فإن معظم التقارير حول الساركوما العضلية الملساء المعوية احتوت على مزيج من أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم و الساركوما، و بالتالي فمن المحتمل أن معظم هذه الأورام كانت أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم بسبب انتشارها الواسع.

أصبح هناك اهتمام كبير بأورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم خلال السنوات القليلة الماضية و ذلك على المستوى العلمي و السريري، و أصبح من أهم الأمراض في علم الأورام بسبب تحديد الطفرة الجينية المسؤولة عن إحداث المرض، كما تم تطوير مثبط خاص تجاه هذه الطفرة(3) .

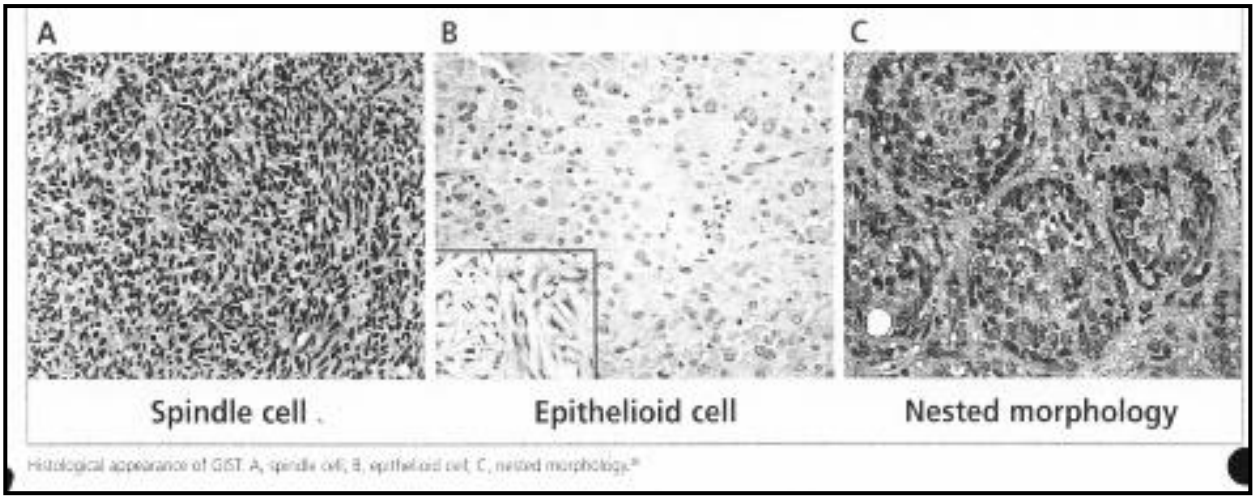
ثانيا:الفيزيولوجية المرضية (Patho physiology):

بشكل عام فأورام اللحمة في جهاز الهضم هي كتل كروية منتظمة الحدود بشكل جيد و التي تبدو ناشئة من الطبقة العضلية الخاصة في جدار الأنبوب الهضمي . ومن منشأ جداري، غالباً ما تبرز نامية خارجاً و / أو بشكل داخل اللمعة، وقد يكون لها تقرح مخاطي مفرط. وإن أورام اللحمة في جهاز الهضم الأكبر تنمو دوما ًتقريباً بشكل أسرع من نمو ترويتها الدموية : مما يقود إلى مناطق ضخمة من النخر و النزف(2) .

إن قطر أورام اللحمة في جهاز الهضم بشكل عام يمكن أن تتراوح بين عدة ملليمترات إلى أكثرمن30 سم . بالرغم من أن الأورام الأكبر ذات معدل خباثة أعلى، فإن الحجم لاينبئ عن السلامة. و إن أورام اللحمة في جهاز الهضم الصغيرة قد عرفت أن لها سلوك بشكل خبيث(وإن الخباثة تتميز بالغزو الموضعي و النقائل، خاصة إلى الكبد(1) .

وخلوياً: فيمكن أن تصنف أورام اللحمة في جهاز الهضم ضمن صنفين واسعين :

- أورام اللحمة في جهاز الهضم بخلايا مغزلية وتشكل 70 %.
- وأورام اللحمة في جهاز الهضم بشرانية وتشكل 20 % .



الشكل 1 : الأصناف النسيجية لأورام اللحمة في جهاز الهضم

وتتميز أورام اللحمة في جهاز الهضم ذات الخلايا المغزلية بسياج نووي أو بشكل تجوّفي من التبارز حول النووي.

وأما أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم البشرانية فيمكن أن يكون لها شكل صلد أو شكل مخاطيني أو شكل محتمل مختلط.

ورغم أن أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم يمكن أن يفرّق سواء بأحد أو كلا نوعي الخلايا. فبعضها لايظهر أي فرق هام بأي منها جميعاً(7) .

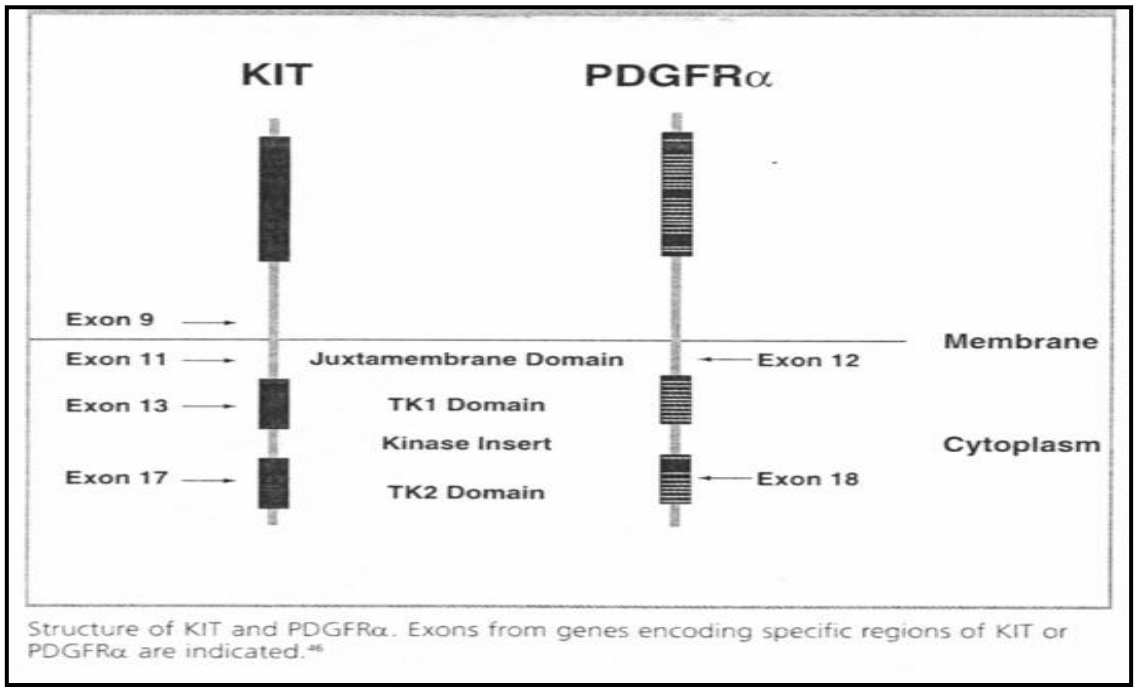
إن عدد الانقسامات الخيطية الموجود يمكن أن يستعمل لتحديد الدرجة الخلوية لأورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم ولسوء الحظ لاتوجد قواعد لوضع تصنيف لذلك بشكل عام، فأورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم ذاته أقل من انقسام خيطي واحد لكل 50 ساحة مكبرة (HPFS) وتعد ذات سلوك حميد. وعند وجود 1 - 5 انقسامات للـ 10 ساحات مكبرة HPFS فهذا يقترح خباثة كامنة و عند وجود أكثر من 5 انقسامات للـ 10 ساحات مكبرة فهذا يدل على خباثة و عند وجود أكثر من 10 انقسامات لكل 10 ساحات مكبرة HPFS فهذا يكون دلالة على خباثة عالية الدرجة ومع أن أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم قد تطرح شعاعياً أو نسيجياً فإن التشخيص يجب أن يوضع بحسب التلوينات المناعية الكيماوية(4) .

وبغض النظر عن التوضع: فإن أغلب أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم تشكل مستضدات CD34 (70– 78 %) و مستضدات CD117 (72 – 94%).

وإن بروتين CD34 هو مستضد الخلية المؤسسة لمكونات الدم و الذي عبره يتم تمييز الأورام اللحمية المتوسطية (mesenchyinal) وكذلك الـ CD117 معروف أنه بروتين C-kit ؛ وهو مستقبل غشائي لعنصر

التيروزين كيناز. وإن الطفرات في مورثة الـ CD117 مرتبطة بالسلوك الخبيث في لأورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم .

وكما هو ملاحظ فيما سبق : فبعض الكتاب يستعملون تسمية أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم بشكل خاص لتلك الأورام اللحمية المتوسطية mesenchymal التي تعبر عن نفسها بـ CD117 ، بينما الآخرون يعتقدون أنه يمكن وضع التشخيص في غياب إيجابية الـCD117 على أساس المظاهر السريرية و الشكلية وحديثاً فبعض أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم بدون طفرة KIT قد وجد أنها تعبر عن نفسها بطفرة في مورثة مستقبل تيروزين كيناز آخر ، مورثة PDGFRA. هذه المورثة ترمز للويحات التي يشتق منها مستقبل عامل النمو (مستقبلات α ألفا) بروتين تيروزين كيناز (6) .



Structure of KIT and PDGFRα. Exons from genes encoding specific regions of KIT or PDGFRα are indicated.[46]

الشكل 2 : بنية الطفرتين واكسونات المورثتين المرمزتين للمواضع الاصطفائية لهما

إن خلايا كاجال CAJAL الصدعية هي الخلايا ناظمة الخطا للجهاز الهضمي و التي تنظم الحركية المعوية و الحركات الحوية فيها. وإن العلاقة بين أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم وخلايا كاجال مطروحة ، لأن كلاهما كينونتان معويتان تعبران عن نفسيهما بـ CD34, CD117 فسواء أكانت أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم هي أورام خلايا كاجال أم كانت متشاركة بخلايا متشاركة منجبة فهذا غير معروف

وإن المشعرات الأخرى التي كانت قد استعملت في تقييم أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم تتضمن الديسمين desmin، الأكتين Actin و S100 . فحوالي 30 – 40 % من أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم تعبر عن نفسها بأكتين Actin العضلات الملساء، وفقط 5 – 10 % بالديسمين desmin وما يقارب 10 % من أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم ربما يكون له نتائج ايجابية للـ S100 (6) .

و بالمقابل : فالأورام العضلية الملساء الحقيقية و الأغران العضلية الملساء Leiomyosarcoma هي تملك بشكل نموذجي نتائج ايجابية بالديسمين desmin والأكتين ولكنها ذات نتائج سلبية للـ CD34, CD117، بالرغم من أن بعض الأغران العضلية الملساء يمكن أن تحتوي خلايا معزولة من الـ CD117 هذه الموجودات هي بمقابل وجود عالٍ بشكل عام للـ CD117 في أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم

(وإن أورام غمد شوان بشكل نموذجي ذات نتائج ايجابية للـ S100 ونتائج سلبية للـ CD117, CD34 ومنه فلا توجد مستضدات واصمة وواسمة لأورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم ولذلك يتم اللجوء لاستخدام العديد معا .

وهناك مشعرات تلوينية مناعية نسيجية كيميائية جديدة مقلدة لبروتين اصطفائي لأورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم تسمى , DOG1 ولها ارتكاس مناعي في 98 % من الحالات بغض النظر عن الطفرة المرافقة KIT PDGFRa , ونادرا ما ترتكس لاورام نسج رخوة أخرى وحوالي 10-30%من أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم لها سلوك خبيث ،ونادراً ما تنتشر أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم إلى العقد اللمفية المنطقية (< 10%) و بالأحرى فالخباثة تكشف عبر الاجتياح الموضعي و النقائل البعيدة تغزو غالبا الكبد (50-65%) والبريتوان بنسبة (21-43%) ويحدث فقط 10% من الآفات المنتقلة في الرئتين أو العظام(6) . إن أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم السليمة لايمكن أن تشخص بشكل قاطع لأنه حتى الأورام الصغيرة وذات المظاهر السليمة خلوياً يمكن أن يثبت لاحقاً أنها ذات سلوك غازٍ سريرياً وبالرغم من ذلك فالعوامل التي ترتبط بالإنذار الجيد تتضمن : التوضع المعدي، قطراً أقل من 2 سم ، مشعر انقسامي منخفض ، غياب الانتثار Spillage الورمي مع الاستئصال الكبير بشكل كامل. وتتضمن العوامل الإنذارية السلبية الكبرى حجماً أكبر من 5 سم ، مشعر انقسامي عالي و هوامش قطع ايجابية بشكل واضح . وتتضمن العوامل الأخرى مع الإنذار السيئ تمزق الورم ، توضع بعيد ، خلوية عالية ، تنخر الورم، وجود نقائل أو اجتياح و طفرة في المورثة C-kiT وقد أظهرت نتائج دراستين أن هوامش القطع المجهرية لاترتبط مع تحسين النتيجة.

وبافتراض السلوك الخبيث الكامن لأورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم السليمة ظاهرياً فمجموعة واحدة على الأقل تعتقد أن كل أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم يجب أن يتم تصنيفها كأورام خبيثة في معيار تصنيفي منخفض إلى عالي الدرجة بدلاً من أساس مقابلة سليم ، خبيث(7) .

Table 3. Defining Risk of Aggressive Behavior in GIST[30]		
	Size	Mitotic Count
Very low risk	<2 cm	<5/50 HPF
Low risk	2–5 cm	<5/50 HPF
Intermediate risk	<5 cm 5–10 cm	6–10/50 HPF <5/50 HPF
High risk	>5 cm >10 cm Any size	>5/50 HPF Any mitotic rate >10/50 HPF

الشكل3 : محددات الخطورة في السلوك الخبيث لأورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم

ثالثا:المظاهر السريرية:

إن العمر الوسطي عند تشخيص أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم هو من (60 – 70) عاماً مع وجود رجحان خفيفاً لإصابة الذكور.و إن لأورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم ذروة حدوث نمطية في الأشخاص بعمر 40-70 سنة ولكن لها توزع واسع. وإن الحالات المذكورة عند الأطفال نادرة جداً،ولايوجد تفضيل لعرق ما (13) .

تصيب أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم المعدة بشكل أكثر شيوعاًبنسبة 65 % (50-70%) ثم الأمعاء الدقيقة 25% (20 – 35 %) و قد تنشأ في المري(فقط 1-5%)أو الكولون و المستقيم (5-15%) ، وفي حالات نادرة خارج السبيل الهضمي في المساريقا, أو الثرب, أو خلف البريتوان. ومتعددة المراكز في أقل من 5% من الحالات . وفي دراسات هدفت للبحث عن رابط أو توافق في أورام اللحمة في جهاز الهضم بين الميزات التشريحية الموضعية والنسيجية من جهة وحالة الطفرة فيها فظهر أن أورام اللحمة في جهاز الهضم ذات الخلايا البشرانية و المختلطة تخفي كلها طفرات PDGFRa وكلها كانت في المعدة بينما 79 % من الاورام التي كانت تخفي طفرة KIT كانت تنشأ من غير المعدة (6) .

تملك هذه الأورام طيفاً واسعاً من التظاهرات فهي تتراوح من أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم سليمة لاعرضية تكشف صدفة ككتلة بطن أثناء الفحص السريري أو التصوير الشعاعي أو استقصاء البطن،

إلى أورام خبيثة عرطلة و التي بسببها في كثير من الحالات يطلب المريض الاستشارة الطبية، يمكن أن تكون أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم صامتة سريرياً حتى تصبح كبيرة الحجم (أكبرمن10 سم) حيث إنها تميل لدفع الأنسجة المجاورة دون غزوها (تشبه الساركومات في ذلك). فإن كانت عرضيّة (ذات أعراض) فأورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم عادة تسبب أعراض ناتجة بسبب حجمها أو تأهبها للتقرح والنزف.وتشتمل

الأعراض أو علامات التظاهر الأكثر شيوعاً الألم البطني، نزفاً هضمياً يتظاهر باقياء دموي أو براز زفتي، وكتلة مجسوسة، وبالرغم من أن هذه الأورام نادراً ما تسبب انسداداً فهي يمكن أن تنثقب في حوالي 20% من الحالات. وإن أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم المريئية النادرة غالباً ما تسبب أعراض عسر بلع ناتجة عن الانسداد ونقص وزن لاحق(10) .

يشكو المريض غالبا من ألم بطني أو انزعاج بطني مبهم، إن حوالي 25% من المرضى لديهم نزف من الورم عند التشخيص، يحدث النزف داخل لمعة السبيل الهضمي اذا تبارز الورم الى داخل اللمعة أو أن يحدث النزف ضمن جوف البريتوان اذا تبارز الورم خارج السبيل الهضمي، قد يكون هذا النزف مهدداً للحياة. وقد نجد أعراضاً أخرى تتعلق بمكان الورم كعسرة البلع في أورام المري، و اليرقان الانسدادي في الأورام حول مجل فاتر(وهي نادرة)، أو انسداد أمعاء نتيجة نمو الورم ضمن اللمعة (غير شائع)، ويمكن لأورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم صغيرة الحجم أن تشكل نقطة مؤهبة لحدوث إنغلاف أمعاء. وهناك نسبة جيدة من المرضى يبقون غير عرضيين و يشخص المرض ككتلة أثناء اجراء الفحص الشعاعي أو السريري أو استقصاء البطن لأسباب أخرى حيث قد يبقى صامتاً حتى يصبح بحجم 10 سم لأنه بعكس الكارسينوما لايغزو الأعضاء المجاورة وإنما يدفعها ويشبه بذلك الساركومات التي تمتاز بعدم غزوها الأعضاء المجاورة إنما تدفعها دون غزوها.(9)

Table 1. Symptoms of GIST at Diagnosis

Symptom	Occurrence Rate
Abdominal pain	20%–50%
GI bleeding	50%
GI obstruction	10%–30%
Asymptomatic	20%

الشكل 4 : معدل الاعراض عند التشخيص في أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم

رابعا:التشخيص:

يتطلب التشخيص السريري لأورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم مشعراً عالياً للانتباه أو الشك بها أثناء فحص المريض.

إن القصة المرضية و الفحص السريري غير نوعيين . يجب الأخذ بعين الاعتبار أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم في التشخيص التفريقي لكل كتلة بطن ضخمة الحجم غزيرة التروية ذات حواف محددة على تماس مع المعدة او الامعاء.

إن هدف الفحوص الشعاعية هو اكتشاف آفات أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم ، تقييم الغزو الموضعي وتحديد النقائل البعيدة. إن الصفات الشعاعية لأورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم تعكس التظاهر الواضح لهذه الأورام وتظهر أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم الصغيرة ككتل صغيرة واضحة الحدود دائرية ضمن

جدارية . مع إمكانية ترافقها بتقرح شديد . وتظهر أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم الأكبر الخبيثة ككتل مركبة فيها مناطق من التنخر كما في الأورام التي تنمو أسرع من امتداد ترويتها الدموية.

ولسوء الحظ ، فالموجودات الشعاعية غير نوعية ويمكن أن تتظاهر بعدة كينونات. كذلك فالتمييز بين أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم السليمة و الخبيثة لايمكن أن يتم عبر الفحوص الشعاعية إلا في المرض المنتقل أو الغازي للبنى المجاورة و الذي يمكن تصوره(3) .

ويتم التشخيص النهائي لأورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم عبر الفحوص النسيجية الكيميائية المناعية. و يمكن أن يقترح التشخيص في حالة مركب كتلة أمعاء مع نقائل كبدية مع غياب اعتلال العقد اللمفية. لكن تدخل أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم الكبيرة الحجم المتوضعة في القسم العلوي من البطن في التشخيص التفريقي لأورام الكبد.غالباً مايتم إجراء دراسة شعاعية من أجل تأكيد التشخيص النهائي حيث يتم إجراء الطبقي المحوري وإيكو البطن.حيث يكشفان مكان نشوء وغزو الجدار والنقائل و تتوضح أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم بشكل نموذجي من خلال قبطها للمادة 18فلوردي أوكسي غلوكوز بواسطة PET scan الذي يقدم نتائج جيدة في تشخيص أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم . يكشف التنظير الهضمي والإيكو عبر التنظير وجود كتلة ممتدة باتجاه اللمعة مغطاة بمخاطية سليمة عادة والتي من الممكن أن تتقرح أو تتنخر وأن الإيكو التنظيري هام جداً في تحديد موقع الورم وحجمه وحدوده وغزو الجدار ووجود بؤر نخرية أوكيسية كما يساهم في توجيه الخزعات(8) .

على الرغم من جميع الاستقصاءات المذكورة سابقاً فإن العديد من أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم لاتشخص إلا بعد فتح البطن وإجراء التشريح المرضي لهذه الاورام لأن هذه الأورام غير شائعة عادة ومعظم أطباء الجراحة لايضعونها في التشخيص التفريقي لكتل البطن ،ويجب الشك بأورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم أثناء فتح البطن إذا كان لها نفس المظاهر الشعاعية المذكورة سابقاً وبالإضافة إلى ذلك فإن أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم طرية هشة عادة على العكس من السرطانات الغدية(11) .

لايفضل إجراء الخزعة عبر الجلد لكتل البطن البدئية التي من الممكن أن تكون خلايا اللُحمة في جهاز الهضم لأن هذه الأورام هشة وموعاة بشدة وبالتالي ممكن أن تسبب تمزق الورم ونزفاً غزيراً وانتشار الخلايا الورمية داخل البطن وبالتالي ازدياد نسبة النكس المبكر والنتائج السيئة فيما بعد.بالإضافة إلى ذلك فإن معظم أطباء التشريح المرضي لايستطيعون تشخيص أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم من خلال الخزعة عبر الجلد خاصة إذا استخدمت الخزعة بالإبرة الدقيقة FNA لعدم كفاية حجم الخزعة أو أخذت الخزعة من منطقة النخر الورمي، يمكن إجراء الخزعة من الكتل البدئية إذا كان الشك لمفوما غالباً.إن الفحوص المخبرية الدموية ليس لها فائدة في التشخيص ولا توجد واسمات ورمية مميزة. وهناك احتمالات أخرى للأخذ بالاعتبارللتشخيص التفريقي:- الغرن الوعائي. - المرجل الليفاوي الالتهابي. - ورم الأورمة الليفية العضلية الالتهابي (ورم كاذب، غرن ليفي). - داء الأورام الليفية داخل البطينة. - غرن كابوزي. - ورم شحمي. - لمفوما بطنية. - ميلانوما منتقلة. - ورم شوانوم هضمي.

خامسا:الاستقصاءات في أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم:

1- الصور الشعاعية :

تظهر الصور الشعاعية البسيطة عادة القليل في تقييم الأورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم . ففي الصدر يمكن أن تظهر أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم المريئية ككتلة نسج رخوة في الثلثين السفليين للمنصف. وفي البطن: فكتلة النسج الرخوة يمكن أن تسبب تشوّهاً للظل الهوائي المعدي أو سوء توضع لعرى الأمعاء. ويمكن لصور البطن أن تظهر نموذج انسداد أمعاء. ويمكن أن يشاهد التنخر و التجمع الهوائي ضمن الورم وبغض النظر عن توضع أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم ، تظهر الصور الظليلة بالباريوم كتل ضمن جدارية بشكل مسيطر مع أجزاء خارجية كامنة(15) .

وإن حدود الورم عادة ملساء ولكن مع التقرح فبعض السطوح تظهر بشكل غير منتظم. ومثل ما في الكتل داخل الجدارية الأخرى تشكل حدود الورم مع جدار الحشا المجاور زاوية قائمة أو منفرجة في الواقع ، فالسطوح داخل اللمعة لها غالباً حواف واضحة جداً.

ولأن الأورام داخل جدارية لكن خارج مخاطية فيمكن أن تكون المخاطية سليمة.

ففي المعدة : هذا التوضع يؤدي إلى منطقة محصورة نموذج معدي فوق كتلة الورم. على كلٍ : فالتقرحات المخاطية المفرطة غالباً ما تتظاهر وهي أكثر شيوعاً في أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم الخبيثة، وهذه التقرحات تمتلئ بالباريوم مسببةً مظهر عين الثور أو مظهر الآفة الدرنية.

فإن ظهر التنخر أو التجوف (التكهف) فيمكن أن يملأ الباريوم الأجزاء الداخلية لكتلة الورم بشكل مبكر، تكون الكتلة خارجية بشكل كامل وهكذا فلا تكشف خلال الفحوص المعززة بالباريوم. فصور الباريوم ترسم محيط الجزء داخل اللمعة لهذا الورم. وغالباً ما يكون التوسع الخارجي الأساسي موجوداً(17) .

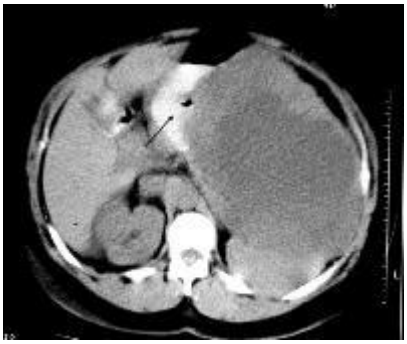
إن مجموعة واحدة فقط أثبتت أن الصور مضاعفة التباين تظهر الشذوذات في 80% من الحالات

2- التصوير الطبقي المحوري :

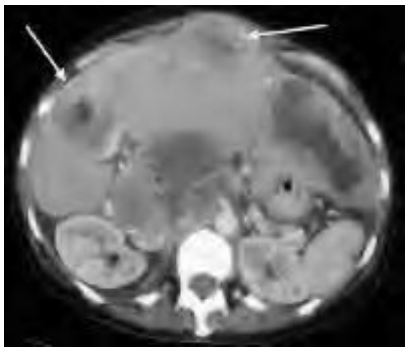
يجب أن يجرى التصوير الطبقي المحوري مع حقن مادة ظليلة عبر الوريد وعن طريق الفم. فالتصوير الطبقي المحوري مثالي في تحديد امتداد الورم داخل اللمعة وخارجها . وتظهر أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم

الصغرى ككتل داخل جدارية ملساء محددة الحواف ذات كثافة متجانسة. ويمكن للتعزيز الظليل أن يكون محيطياً أو متشكلاً (Uniform) أي إما يرسم الشكل أو يملؤه كاملاً وبشكل عارض : تظهر تكلسات برازية كثيفة (لايمكن الرؤية من خلالها). و أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم الكبرى مع التنخر تظهر ككتل غير متجانسة مع حدود كثيفة (معززة) مختلفة السماكة و مناطق مركزية غير منتظمة من السائل أو الغاز أو المادة الظليلة الفموية الممدة و التي تعكس التنخر . وقد تظهر التقرحات المخاطية المفرطة و الضغط الخارجي على البنى المجاورة.

وإن التصوير الطبقي المحوري حساس كذلك لكشف الآفات المنتقلة إلى الكبد، البريتوان، الرئة و العظام. وهذا التشخيص لاورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم يمكن أن يطرح نفسه عند وجود كتلة معوية مختلطة كبيرة مع آفات كبدية لكن بدون اعتلال عقيدي لمفي هام . فآفات الكبد يمكن أن تكون مفرطة التوعية أو تظهر كآفات كيسية متعددة البؤر مع سويّات سائلة غازية . وإن للطبقي المحوري حساسية عالية لكشف أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم و يمكن أن يظهر الشذوذات في 87% من الحالات(14) .



تصويرطبقي محوري لورم خلايا اللّحمة في جهاز الهضم في المعدة



تصويرطبقي محوري لورم خلايا اللّحمة في الامعاء الدقيقة مع نقائل كبدية

تصويرطبقي محوري لورم خلايا اللّحمة في الامعاء الدقيقةلاحظ تسمك جدرها

الشكل5 : دور التصوير الطبقي المحوري في كشف أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم

3- تصوير الرنين المغناطيسي MRI :

ومن بين الفحوص التصويرية يملك الـ MRI التباين الأفضل للنسج ويعد الإجراء التصويري المختار في التوضع الكولوني المستقيمي في الحوض اذ يعطي قدرة تباين عالية لكشف علاقة الورم بالمجاورات بدقة . إضافة إلى أن القدرة على التصوير بمستويات متعددة قد سهلت التوضعات و التشخيص، وإنه من الضروري

حقن مادة ظليلة وريدياً لتقييم الآفة وعائياً. تظهر أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم ككتل غير متجانسة ذات حدود واضحة مع مناطق تنخر أو كيسية. الكتل تكون ذات اشارة متجانسة قريبة من العضلات الهيكلية في صور الطور الأول وتكون زائدة الاشارة في صور الطور الثاني.وإن فراغ شدة الاشارة يتواجد في حال وجد غاز ضمن الورم المتنخر(16) .

4- ايكو البطن:

إن كان مستطباً فإن الإيكو مثالي لتوجيه الخزعة بالإبرة للآفات المعروفة أو مع طرائق التلوين المناعية النسيجية الكيماوية : يمكن أن يوضع التشخيص قبل الجراحة . على كلٍ : فالرشف (مثل الرشف بالابرة الرفيعة) و الخزعة يمكن أن تستخدمان بشكل انتقائي بسبب وجود خطر انتثار الورم أو الاندلاق البرتواني (تسريب برتواني) وكلاهما متعلق بإنذار سيئ. وإنه في الإيكو ، تظهر أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم الكبيرة ككتل مركبة من مركبتين صلبة وكيسية و التي تكون ثابتة منتظمة مع ميل للتنخر.ويمكن للايكو التنظيري أن يكون قادراً على تقييم أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم : وتظهر الأورام ككتل ناقصة الصدى و التي تكون متلاصقة مع الطبقة ناقصة الصدى الرابعة في جدار الأمعاء و التي تشير إلى العضلية بخاصة. وإن المميزات المترافقة مع الخباثة تتضمن حجم ورم أكبر من 4سم ، وحدود خارج اللمعة غير منتظمة ، مركز صدوي , ومساحات كيسية. إن الإيكو حساس بشكل متوسط فقط في كشف و تقييم أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم . لأن غاز الأمعاءيعطي ظلال صوتية تحجب رؤية الأمعاء و المساريقا(18) .

5- التصوير الوعائي :

أظهر التصوير الوعائي آفة مفرطة التوعية محددة جيداً نسبياً مع مركز غير موعىً، ذات شرايين مرويّة و أوردة نازحة كبيرتين. و التي تظهر تلون الورم الشديد(17) .

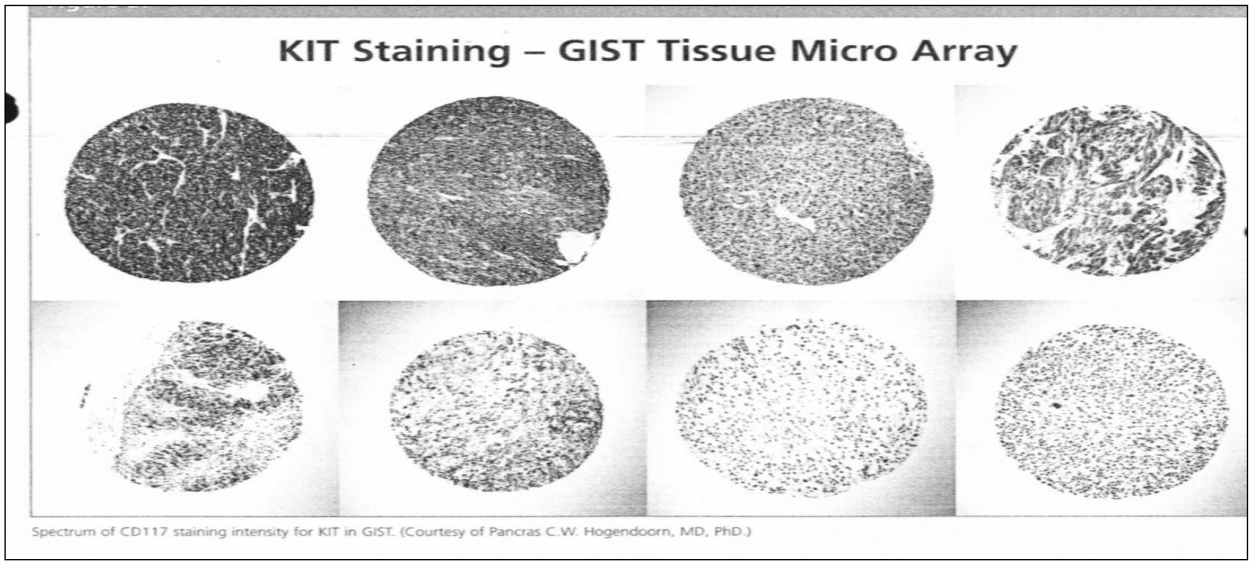
6- التنظير الهضمي :

يذكر أن التنظير الهضمي العلوي هو الفحص الأول عادة عند وجود أعراض هضمية علوية وهوقد يكشف عيانياً وجود كتلة ناعمة ثابتة مائلة للاصفرار تحت المخاطية وهذا قد يسبب خطأ في أخذ الخزعات بحال عدم

الانتباه لمكان الورم، وإن الإيكو عبر التنظير يشكل وسيلة أدق و يسمح بأخذ خزعات بطريقة أفضل. وكذلك الأمر بالنسبة للاعراض الهضمية السفلية و التنظير الهضمي السفلي(9) .

سادسا:الفحوص النسيجية:

إن المجهر الضوئي غير فعّال في كشف أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم إذ يظهر خلايا مغزلية مع نسيج ضام عضلي و يعتمد التشخيص النسيجي لأورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم على وجود مميزات شكلية معنية بالتلوين بالهيماتوكسيلين و الأيوزين و من خلال وجود بروتين KIT و هو بروتين مستقبل للتيروزين كيناز و من خلال الكيمياء النسيجية المناعية وذلك بالمجهر الإلكتروني إن بقع KIT في أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم تكون كثيفة ومنتشرة عادة ومن غير المحتمل أن يكون الورم خلايا اللُحمة في جهاز الهضم إذا كانت بقع KIT بؤرية أو قليلة و التي هي شائعة في الأورام الأخرى(12) .



الشكل 6 : طيف كثافات التلوين بـCD117 للـ Kit في أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم

سابعا:النقــائل:

تتم عبر الطريق الدموي وأكثر الأماكن شيوعاً البرتوان و الكبد و نادراً بالطريق اللمفاوي فقط (0 – 8 %) من الحالات توجد عقد مصابة.

ثامنا:تصنيف أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم:

لايوجد إجماع عام حول تصنيف خلايا اللُحمة في جهاز الهضم و أكثر التطبيقات هي التي تعتمد على تحديد الانذار اعتماداً على حجم الورم ودرجة التمايز ووجود النقائل:

المرحلة	التصنيف	نسبة البقيا
I :	T1 G1 M0	75%
II :	T2 G1 M0	52%
III :	T1,2 G2 M0 T3 anyG M0	28%
IVa :	T1,2 anyG M1	12%
IVb :	T3 anyG M1	1%

T1: ورم موضع، الحجم ≤ 5سم .

T2: ورم موضع، الحجم ≤ 5سم.

T3: غزو عضو مجاور أو انزراعات برتوانية.

T4: ورم متمزق.

G1: درجة تمايز منخفضة.

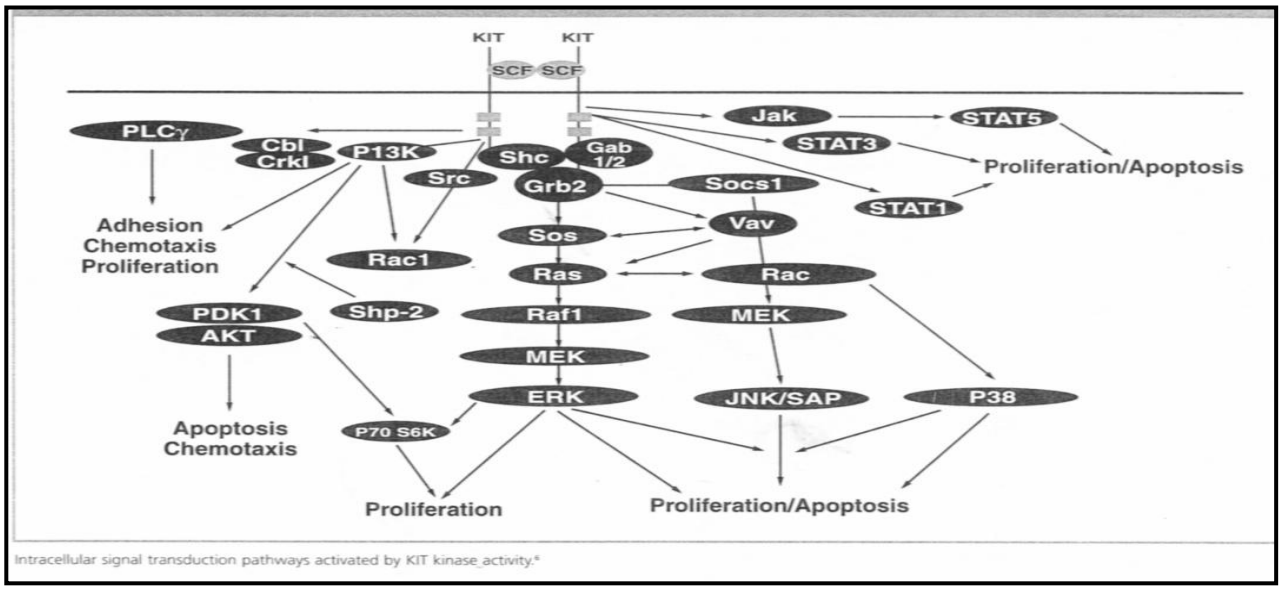
G2: درجة تمايز عالية.

M0: لانقائل.

M1: نقائل بعيدة.

الجدول : تصنيف خلايا اللُحمة في جهاز الهضم

وهناك دليل حاليا يدعم النظرية أن حالة طفرة الورم ربما تكون عامل خطورة انذاري في أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم فقد أظهرت إحدى الدراسات أن نسبة النكس والوفيات كانتا أعلى في الحالات المترافقة مع طفرة ال kit على الإكسون 11 مقارنة مع الحالات التي ليس فيها هذه الطفرة(13) .



الشكل7: الاشارات داخل الخلوية المفعلة من قبل الـKIT (لاحظ دورها في الموت الخلوي المبرمج الذاتي)

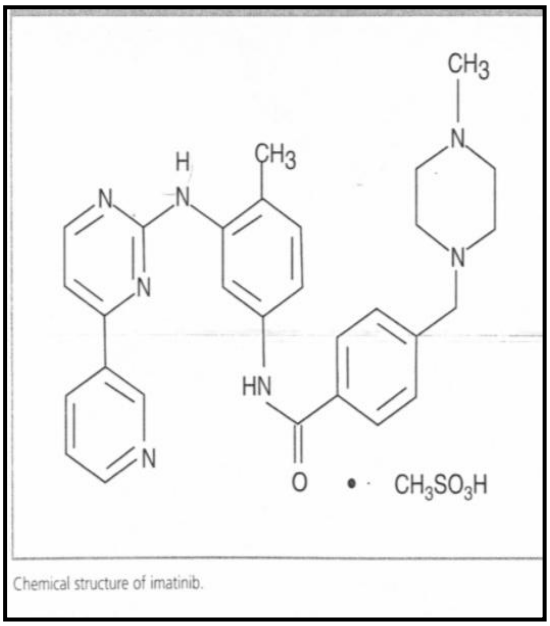
تاسعا:طفرة KIT ودورSTI571 (الايماتينيب):

المورثةC-KIT هي طليعة ورمية ترمز البروتينKIT (المستقبل الغشائي ليتروزين كيناز) يتم التعبير عن بروتين KIT من خلال الخلايا الخلالية كاجل التي تنشأ منها أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم بالاضافة إلى الخلايا المكونة للدم والخلايا الصبغية والبدنية والخلايا المنتشة.

إن وظائف KIT في الخلايا هي التمايز والنمو والبقيا في أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم تحدث طفرة في مورثة C-KIT تؤدي إلى تفعيل بروتينKIT وبالتالي إفراز زائد لانزيم اليتروزين كيناز بشكل غير مضبوط وبالتالي تحريض غير عكوس في نمو وانقسام وتكاثر الخلايا يمكن التعرف على الطفرة في مورثة KIT في 75 - 90% في أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم فالطفرة في أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم دائماً تقريباً معزولة فقد سجلت الإصابة عند بعض العائلات فقط.(17)

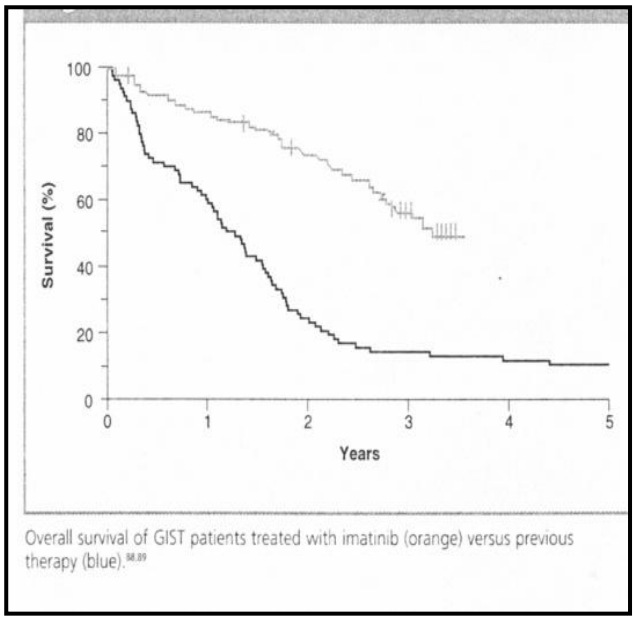
يثبطSTI571 (الايماتينيب) انتقائيا التيروزين كيناز وبروتين KIT ومستقبلات عامل النمو المشتق من الصفيحات PDGFRa تم استخدام STI571 (الايماتينيب) في معالجة ابيضاض الدم النقوي المزمن لأول مرة في عام 2000 ميلادي تم استخدامه في معالجة أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم وكانت الاستجابة له حوالي60% في المرضى الذين لديهم نقائل ورمية.

يستعمل STI571 (الايماتينيب) بشكل فموي وله نسبة سمية منخفضة ومن الأثار الجانبية الشائعة له: وذمة حول الحجاج ووذمات محيطية، غثيان، عدم ارتياح هضمي، النزف داخل اللمعة أحياناً بسبب النخر الورمي، يضطر5% من المرضى لإيقاف العلاج بسب تأثيراته الجانبية(17) .



Chemical structure of imatinib.

الشكل8: البنية الكيماوية للايماتينيب (STI571)



Overall survival of GIST patients treated with imatinib (orange) versus previous therapy (blue).[88,89]

الشكل9: فرق معدل البقيا بعد المعالجة بالايماتينيب مقارنة بالمعالجات السابقة

عاشرا:معالجة أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم البدئية:

يعالج مرضى خلايا اللّحمة في جهاز الهضم بالاستئصال الجراحي في حال عدم وجود نقائل.

يجب إجراء الطبقي المحوري للبطن والحوض مع تناول مادة ظليلة عن طريق الفم والحقن الوريدي وذلك لتحديد مرحلة الورم البدئي لأن النقائل توجد بشكل أساسي في البريتوان والكبد كما يجب إجراء صورة صدر لكشف النقائل الرئوية وهي نادرة.

توجد قواعد ومبادئْ أساسية يجب الانتباه لها عند الجراحة:

1- أثناء العمل الجراحي على البطن يجب الانتباه بشكل خاص إلى البرتيوان والكبد للبحث عن وجود نقائل باكرة
2- يجب إجراء مناورات العمل الجراحي بحذر حيث أن أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم غالباً ماتكون هشة وتميل لأن تأخذ ترويتها الدموية من الأعضاء المجاورة، كما أن محفظة الورم تتمزق بسهولة ويحدث النزف.
3- لاتغزو أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم عادة العضو الذي تنشأ منه بل تتبارز في السبيل الهضمي لذلك:
4- إن الاستئصال الإسفيني كاف للأورام الصغيرة على المعدة وللأورام الأكبر يجرى القطع تحت التام أو التام حسب الضرورة .
5- أظهرت الدراسات أنه لم يترافق النكس و انخفاض معدل البقيا مع القطع الاسفيني مقابل نمطي قطع المعدة .

6- يجب تجنب الاقتلاع البسيط لهذه الاورام عن الجدار (أي توليدها) لاحتمال أن تكون خبيثة حتى لو بدت سليمة تماما وبدلاً عن ذلك يجري استئصال قطعي للمعدة أو الأمعاء للحصول على حواف مجهرية سليمة. لذلك فإنه من الأفضل أن يتم فتح المعدة (الحشا) لضمان حواف1-2 سم من النسيج الطبيعي المجاور والافضل 2 سم .

7- لاتوجد فائدة معروفة لتوسيع حواف الاستئصال أكبر من ذلك.

8- بالطبع فإن قيمة الحواف المجهرية السليمة عند قطع أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم الضخمة أكبر من 10سم غير مؤكدة لأنها تميل لنشر الخلايا الورمية في جوف البريتوان من أي مكان من سطحها.

9- إن تدبير الحواف المجهرية المصابة بعد ظهور نتيجة التشريح المرضي النهائية غير واضحة تماماً وتعتمد على اعتقاد الجراح واقتناعه بأن الحواف مصابة فعلاً وفيما إذا كان بالإمكان الوصول إلى المنطقة المشتبهة لإعادة العمل الجراحي وإجراء استئصال أوسع.

10- إن أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم تشبه الساركومات بأنها تميل لدفع الأعضاء المجاورة دون غزوها ،على الرغم من المظهر المثير للتشاؤم على الطبقي المحوري فإنه غالباً ما يتم استئصال هذه الأورام بشكل جيد دون أذية الأعضاء المجاورة.

11- وإذا كان هناك التصاق وثيق بالنسج المجاورة فإنه يجب إزالتها ككتلة واحدة مع الورم إذ تبين أن ذلك يترافق مع بقيا أفضل في حالات عديدة .

12- لايستطب تجريف العقد اللمفية الروتيني عادة لأن أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم نادراً ما تنتقل إلى العقد اللمفية وتبين أنه لايفيد في تحسين البُقيا , وفي الواقع إذا كان تقرير التشريح المرضي يشير إلى وجود نقائل إلى العقد اللمفية فإنه يجب البحث عن وجود خلايا لمفية في العينة لأن هذه العقد تكون غالباً ورماً تابعاً أكثر من كونها عقد لمفية لذلك فإن الاستئصال الواسع للمساريقا غير مبرر في علاج خلايا اللُحمة في جهاز الهضم.

13- كان دور الجراحة التنظيرية في الاستئصال غير واضح ولكن من الممكن أن تجرى لأورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم صغيرة الحجم التي تنمو خارج اللمعة والتي لاتزيد من احتمال تمزق الورم داخل البريتوان و تأكد في السنوات الاخيرة أنه في حالات انتقائية أصبحت الجراحة التنظيرية من الخيارات المتاحة لأن الاستئصال الاسفيني يمكن ان يفي بالمطلوب باستعمال هذه الطريقة قليلة الغزو والتي ثبت انها آمنة وسهلة في الحالات المنتقاة.

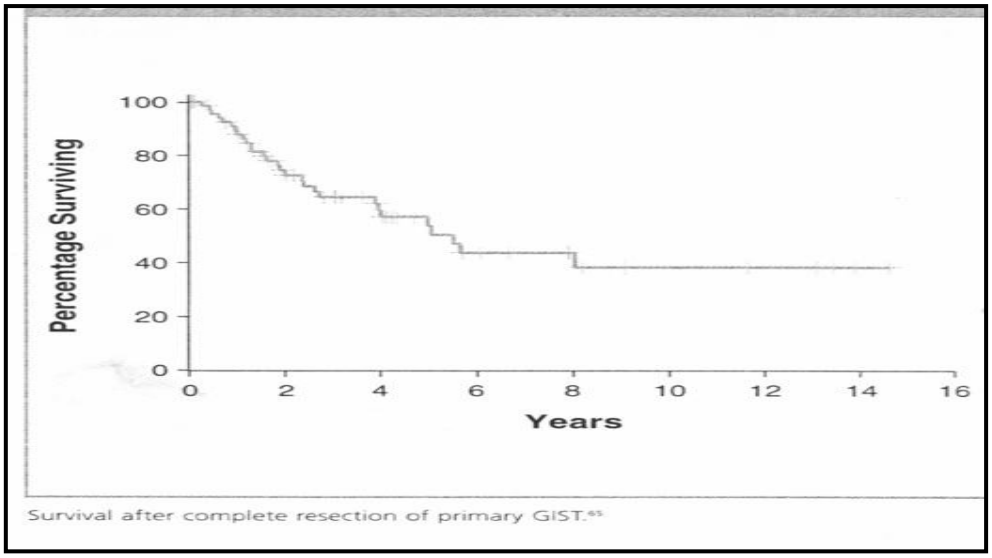
14- يحتاج بعض المرضى إلى إجراء عمل جراحي كبير لبعض أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم صغير الحجم بسبب التوضع السيئ لها:

كالأورام التي تتوضع قرب التوصل المريئيْ المعدي والتي تتطلب قطع الجزء القريب من المعدة أو قطع كامل المعدة ومن الممكن أحياناً اجراء البتر البطني العجاني لأورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم في القسم السفلي من المستقيم ،وإجراء القطع البنكرياسي العفجي لأورام العفج.

15- يجب استئصال أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم الصغيرة الحجم المكتشفة صدفة أثناء فتح البطن لأن المريض قد يكون حاملاً لطفرة في مورثة KIT ولكن تطورها المرضي غير معروف.

من خلال التجارب على200 مريض مصابين بأورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم بين عامين 1983-1997 وجدت:

93 مريض مصابين بأورام بدئية دون وجود نقائل،80 مريض (86%) أمكن استئصال الورم بشكل كامل وكان معدل البقيا لخمس سنوات في هؤلاء 80 مريض حوالي 54%



الشكل10: معدل البقيا بعد الاستئصال الكامل في ورم خلايا اللُحمة في جهاز الهضم بدئي

إن حجم الورم هو المشعر الأهم للتنبؤ بالنتائج وإن المرضى المصابين بأورام أكبر من 10سم تزداد نسبة الخطورة إلى ضعفين ونصف ونسبة البقية لخمس سنوات 20%،
ومما سبق يتبين أن حجم الورم هو المحدد الأهم للإنذار ،ولقد وجد أيضا أن النتائج تتعلق بمعدل الانقسام الخيطي ومكان الورم وحديثا حالة الطفرة(19) .

إن الأورام التي فيها أكثرمن 5 انقسامات خيطية في 50 ساحة مكبرة تملك نسبة نكس أعلى ،وإن الأورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم التي تنشأ من المعدة انذارها أفضل من الأورام التي تنشأ من الأمعاء الدقيقة إذاً مما سبق نستنتج العوامل المحددة للإنذار في أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم وهي:

1- حجم الورم هو المحدد الأهم للإنذار.

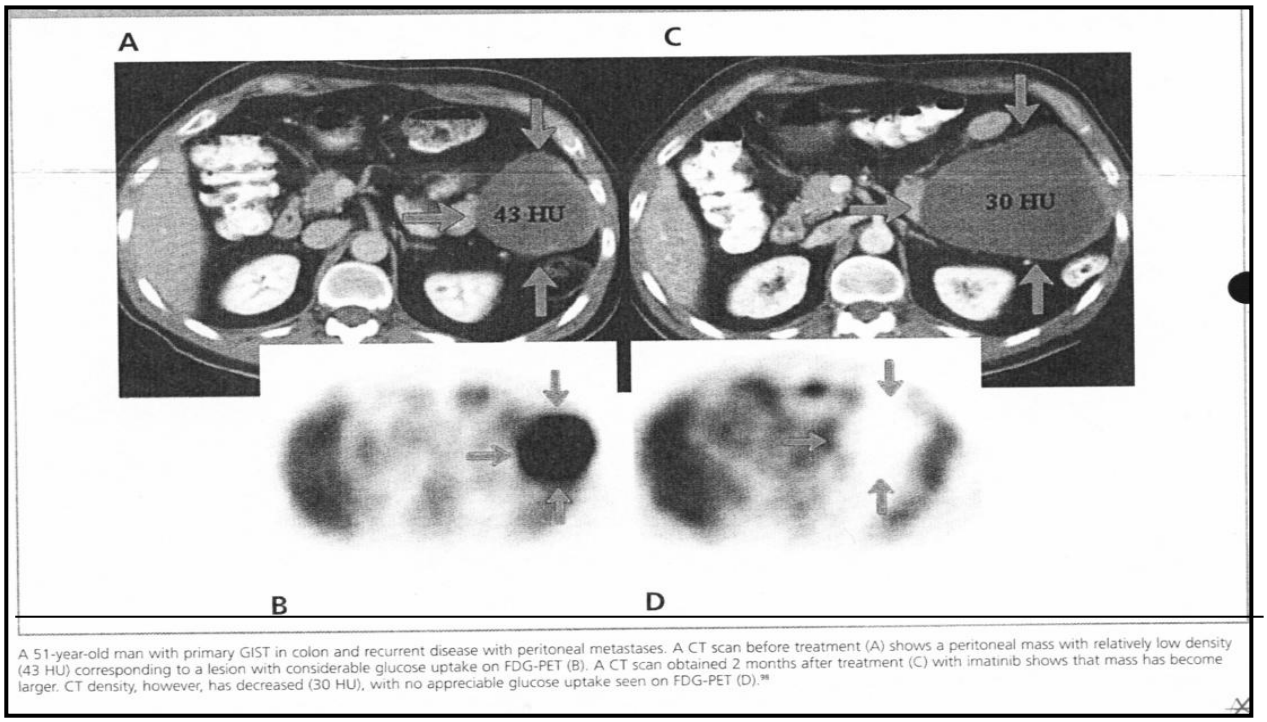
2- موقع الورم.

3- عدد الانقسامات الخيطية.

على الرغم من وجود عوامل إنذارية مختلفة فإن التنبؤ بسلوك أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم عند بعض المرضى غير ممكن وحديثا يجري الحديث عن حالة الطفرة والإكسون وأثرها الكبير في الإنذار.
إن اعتبار أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم سليمة بشكل أكيد غير محدد ولذلك فإن التحديد الأساسي للخباثة يعتمد على نكس الورم أو تطور النقائل .في الماضي لم يتم وضع نظام محدد لمتابعة ومراقبة مرضى خلايا اللُحمة في جهاز الهضم بعد الاستئصال الجراحي وكانت تتم متابعة المرضى عند حصول الأعراض أو موجودات غير طبيعية بالفحص السريري .

لايوجد إثبات على أن الكشف الباكر لنكس هذه الأورام يحسّن البُقيا ولكن مع اكتشاف دواء فعال في علاج أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم الناكس فإنه أصبح من المقبول اجراء طبقي محوري باعتباره الوسيلة الافضل للمتابعة كل 3- 6 أشهر في السنة الأولى بعد الجراحة حيث إن النكس (إن حدث) يحدث خلال 1-2 سنة بعد الجراحة بسبب أن معظم المرضى يصابون بنكس الورم بعد الجراحة

في عام 2000 تبنت منظمة الصحة العالمية تصنيف EORTC لوضع معايير تقييم الاستجابة في الاورام الصلبة اعتمادا على الحجم على الطبقي لتقييم الاستجابة ولكن تبين أن المرنان والطبقي قد لا يمكننا من تقدير الاستجابة الحقيقية كما يفعل التصوير الاستقلابي والذي يترافق مع الطبقي فحتى كبر حجم الورم قد يفسر بالاستجابة الجيدة بناء على موجودات هذا التصوير:



A 51-year-old man with primary GIST in colon and recurrent disease with peritoneal metastases. A CT scan before treatment (A) shows a peritoneal mass with relatively low density (43 HU) corresponding to a lesion with considerable glucose uptake on FDG-PET (B). A CT scan obtained 2 months after treatment (C) with imatinib shows that mass has become larger. CT density, however, has decreased (30 HU), with no appreciable glucose uptake seen on FDG-PET (D).[98]

مريض عمره 51 سنة لديه ورم خلايا اللُحمة في جهاز الهضم بدئي في الكولون مع نقائل برتوانية,A: CT قبل المعالجة B: الكتلة البرتوانية على PETscan مع قبطها للغلوكوز , C: CTبعد شهرين من المعالجة , D:الكتلة صارت أكبر على الـ CTلكن دون أي تثبيت للغلوكوز على الPETscan .

الشكل11:أهمية التصوير الاستقلابي في المتابعة في ورم خلايا اللُحمة في جهاز الهضم

وبما أن STI571 (الايماتينيب) فعال في علاج المرضى بمرض متقدم فإن STI571 (الايماتينيب) يدرس الآن لتطبيقه بعد الاستئصال الكامل لأورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم البدئية حيث إنه فعال في استئصال أو على الأقل استقرار المرض الخفي المتبقي المجهري.

تـم اعتمـاد STI571 (الايماتينيـب) مـن قبـل منظمـة الغـذاء و الـدواء (FDA) فـي 1 شـباط 2002 مـن أجـل المرضـى المصـابين بنقائل ورمية أو نكس الورم.وتبين حسب المعلومات الاكثر حداثـة انـه متوسط البقيا لحـالات الأورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم المتقدمة المعالجين به صار أطول من 3 سنوات

لتقييم فعالية STI571 (الايماتينيب) بعد الجراحة قامت الجمعية الأمريكية لجراحي الأورام بدراسة أظهرت أنه يؤخر النكس ويطيل البقيا. ويمكن استخدامه قبل الجراحة لانقاص حجم الورم. وكذلك يطبق في حال الأورام الغير القابلة للاستئصال.

فبعد أن كان سابقاً: أن المعالجة المثبتة الوحيدة هي الاستئصال الجراحي والمعالجة الشعاعية و الكيماوية كلاهما غير فعال على كلٍ : فدواء الايماتينيب (STI-571) شركة نوفارتيس ، باسيل ، سويسرا المسوق تحت اسم تجاري غليفيك Gleevec في الولايات المتحدة قد أصبح حديثاً مدروساً بدرسات سريرية في العديد من المراكز.

إن هذا الدواء ايماتينيب هو مثبط للتيروزين كيناز، وهذا يشمل مستقبل KIT ومستقبلات PDGRF و الأشكال الورمية التابعة لها . وصار له فعالية مثبتة في المرض مراحل المرض الباكرة و المتأخرة . وبعد المعالجة أصبحت آفات الكبد محددة بشكل أفضل و متكيسة(11) .

ويساعد بشكل مبدئي في السيطرة على المرض في80% أو أكثر من المرضى مع استجابة موضوعية ملاحظة في50-60% من الحالات . و10-15% كان لديهم تقدم بالمرض رغم المعالجة و آخرون طوّروا مقاومة تالية للاستجابات الأولية . ويهدف العمل لتضمين تضخيم المورثة المشتملة و وجود الطفرات الإضافية و التي يمكن أن تزوّد أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم مقاومة متأصلة .

ولحسن الحظ فمعدل الاستجابة الأعلى كان لحالات أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم التي تخفي طفرة KIT على ال exon 11وهو المكان الأكثر شيوعا لطفرات أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم .

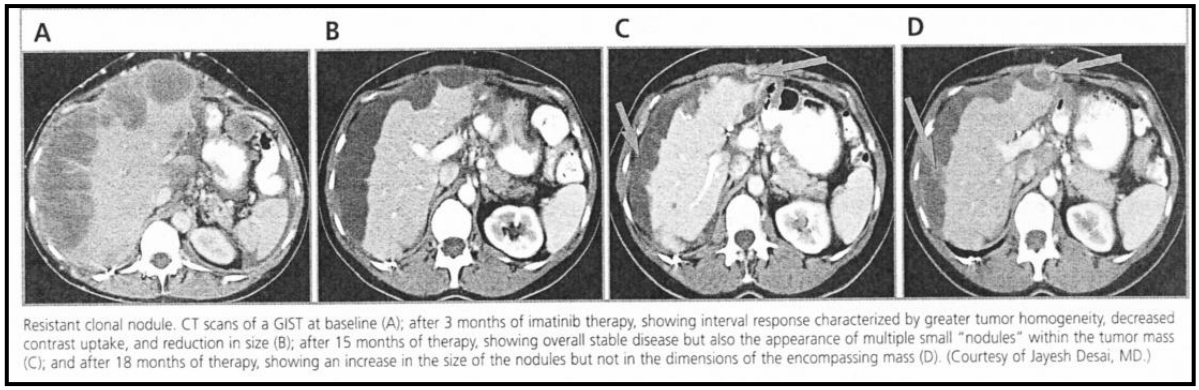
ولتدبير حالات المقاومة على Imatinib تم تطوير مركبات أخرى منها:

Sunitinib(SU11248)

السانيتينيب هو مثبط اخر للتيروزين كيناز يفيد لمعالجة الحالات المعندة على الايما تينيب وقد صادقت عليه هيئة الغذاء والدواء الامريكية في حزيران 2006 كما أن له فعلا مثبطا لتوليد التوعية الورمية بواسطة تثبيط الPDGFR VEGFR . و تم تطوير مركبا أخر هو:

Dasatinib(BMS-354825)

الداساتينيب وهو مثبط صنعي لتوليد التيروزين كينازات مثل الـ KIT , PDGFR ويفيد في حالات أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم المقاومة والمعندة على الاياتينيب والسانتينيب .



Resistant clonal nodule. CT scans of a GIST at baseline (A); after 3 months of imatinib therapy, showing interval response characterized by greater tumor homogeneity, decreased contrast uptake, and reduction in size (B); after 15 months of therapy, showing overall stable disease but also the appearance of multiple small "nodules" within the tumor mass (C); and after 18 months of therapy, showing an increase in the size of the nodules but not in the dimensions of the encompassing mass (D). (Courtesy of Jayesh Desai, MD.)

الشكل12: حالة متابعة مع المعالجة حدث لديها نكس بعد حدوث التحسن بسبب تطور مقاومة

حادي عشر:علاج أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم الناكس:

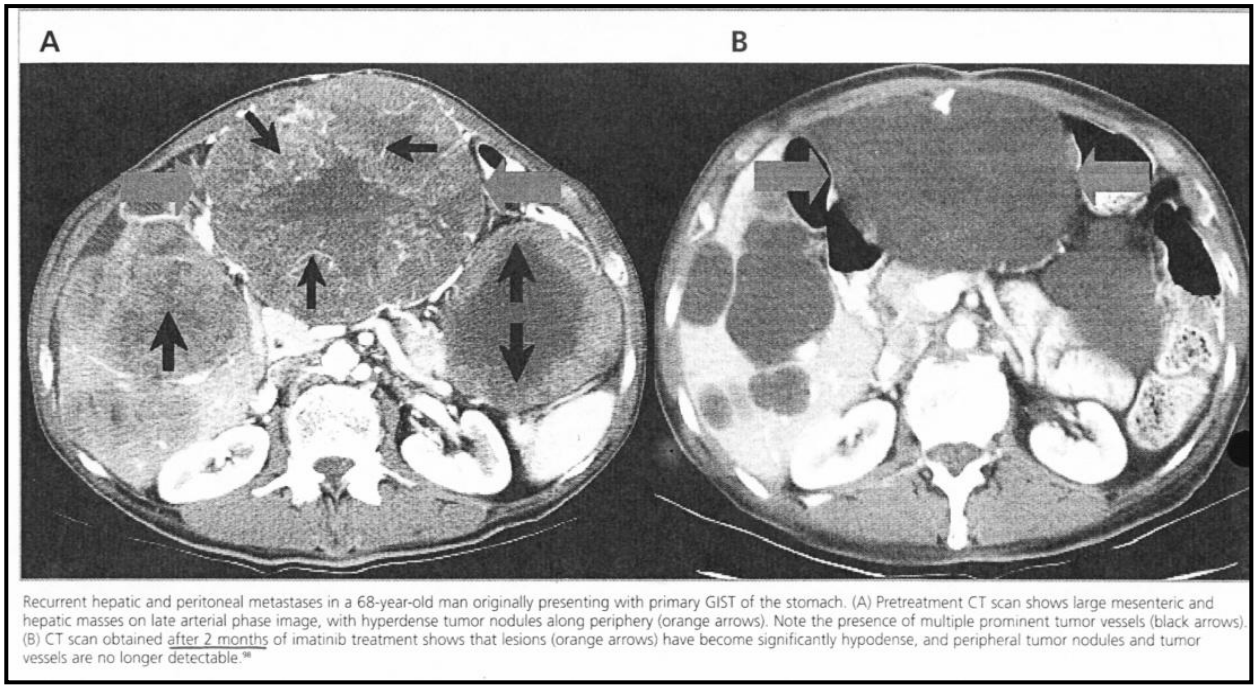
تنكس أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم خلال سنتين عادة من الاستئصال الجراحي وإن المكان الأول للنكس هو البريتوان (سواء قرب الورم الأساسي المستأصل أو بعيداً عنه) أو الكبد أو كلاهما.

من الممكن أن تصاب الرئة أو العظام بشكل أقل. قبل اكتشاف STI571 (الايماتينيب) فإن نكس أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم تؤدي للوفاة خلال سنة عادة بسبب النقائل البريتوانية أو الكبدية.

يجب معالجة مرضى أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم الناكس أو المرضى المصابين بنقائل عند التشخيص بـ STI571 (الايماتينيب) أولاً.

يستجيب حوالي 60% من المرضى تقريباً للمعالجة به بشكل جزئي و بالمقابل فإن أقل من 5% من المرضى يستجيبون للمعالجة الكيميائية.

ومن يستجيب من المرضى على STI571 (الايماتينيب) استجابة جزئية أو يبقى المرض مستقراً عندهم، يجب أن يستمر بالمعالجة مع المراقبة باجراء CT متكرر حيث يظهر نقصاً في حيوية النقائل بنقص التروية على الـ CT مع نقص الحجم و بعض العقد تصبح باردة. أما الاستجابة الكاملة لهذا العلاج فهي نادرة، حيث يلاحظ بقاء جزء من الورم في جميع المرضى تقريباً مع نقصان في حيوية النقائل و حجمها وذلك بقياس تبدلات التروية الدموية للنقائل (نقص التروية الدموية لها) من خلال المراقبة بالطبقي المحوري، وإن معظم هذه الأورام تصبح باردة (ناقصة القبط) بالومضان بمادة 18FDG-PET بواسطة PET.scan بعد العلاج بـ STI571 (الايماتينيب)(11) .



Recurrent hepatic and peritoneal metastases in a 68-year-old man originally presenting with primary GIST of the stomach. (A) Pretreatment CT scan shows large mesenteric and hepatic masses on late arterial phase image, with hyperdense tumor nodules along periphery (orange arrows). Note the presence of multiple prominent tumor vessels (black arrows). (B) CT scan obtained after 2 months of imatinib treatment shows that lesions (orange arrows) have become significantly hypodense, and peripheral tumor nodules and tumor vessels are no longer detectable.[98]

مريض عمره 68 سنة لديه ورم خلايا لُحمة في جهاز الهضم بدئي في المعدة مع نقائل كبدية وبرتوانية ناكسة.

A: CT قبل المعالجة:كتلة مساريقية كبيرة ونقائل كبدية(لاحظ ظهور الاوعية الناشزة العديدة للورم).

B: CT بعد شهرين من المعالجة بالايماتينيب: لاحظ تناقص كثافة العقيدات الورمية تضاؤل التوعية الشاذة السابقة

الشكل13: أثر المعالجة بالايماتينيب في الداء الناكس والنقائل لورم خلايا اللُحمة في جهاز الهضم.

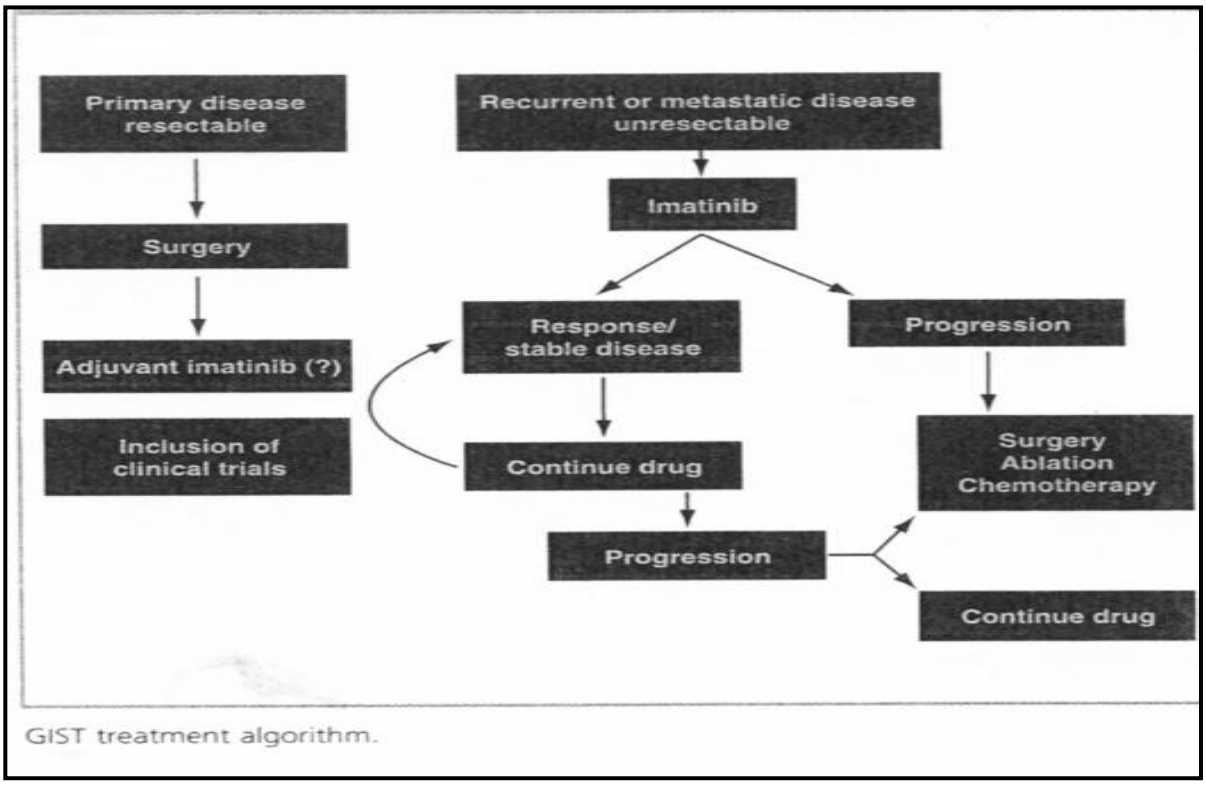
إن إجراء الفحص النسيجي بعد العلاج بـه يظهر نقصان الخلايا الورمية مع زيادة اللحمة عندما تصل الاستجابة لحدها الأعظمي فيجب أن تؤخذ الجراحة بعين الاعتبار من أجل إزالة كامل الورم.

لوحظ حدوث مقاومة عند بعض المرضى الذين استجابوا بشكل جيد لـه، وهذه المقاومة تشبه ما حدث من مقاومة عند مرضى الابيضاض النقوي المزمن من خلال تشكل طفرات جديدة(7)

تنمو النقائل المفردة عند بعض المرضى بينما تبقى النقائل الأخرى ساكنة ولذلك فإن المرضى الذين لديهم مرض كبدي محدد بعد العلاج STI571 (الايماتينيب) يستطب قطع الكبد الجزئي عندهم أو المعالجة الشعاعية مع معدل بقيا 30% لمدة خمس سنوات ثم بعد ذلك تتم المتابعة بالـ STI571 (الايماتينيب) لأن النقائل تتطور عند معظم المرضى في حال عدم المتابعة بالمعالجة وكذلك الأمر بالنسبة للنقائل البريتوانية يجب العلاج بالأدوية الكيميائية عند المرضى الذين يتطور عندهم المرض رغم المعالجة بالـ STI571 (الإيماتينيب) بالاضافة إلى ماسبق فإن هناك خيارات علاجية أخرى فالاستئصال الجراحي يمكن أن يُجرى لبعض المرضى المصابين بمرض قابل للاستئصال بشكل تام، الاستئصال الجزئي للورم مع علاج كيميائي

داخل البريتوان نتائجه غير مشجعة نـادراً مـا يستطب العـلاج الشـعاعي باستثناء المرضـى المصـابين بـنكس حوضي. يعتبر تصميم الشريان الكبدي علاجاً فعـالاً للمرضـى المصـابين بنقائـل كبديـة حيث إن هذه الأورام تأخذ معظم ترويتها من الشريان الكبدي، ومن الممكن إجراء التصميم علـى مراحل خـلال 3-1 أشـهر وإذا كانت الإصابة في كلا الفصين أو إصابة شديدة في فص كبدي واحد(18) .

إن التصميم هو الخيار العلاجي الأول للمرضى المصابين بنزف فعّال من نقائل كبديـة لأورام خلايـا اللّحمـة في جهاز الهضم يظهر الجدول التالي مخططاً لعلاج أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم:



الشكل14: خوارزمية المعالجة في أورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم

ثاني عشر: المواتة و المراضة Mortality/Morbidity:

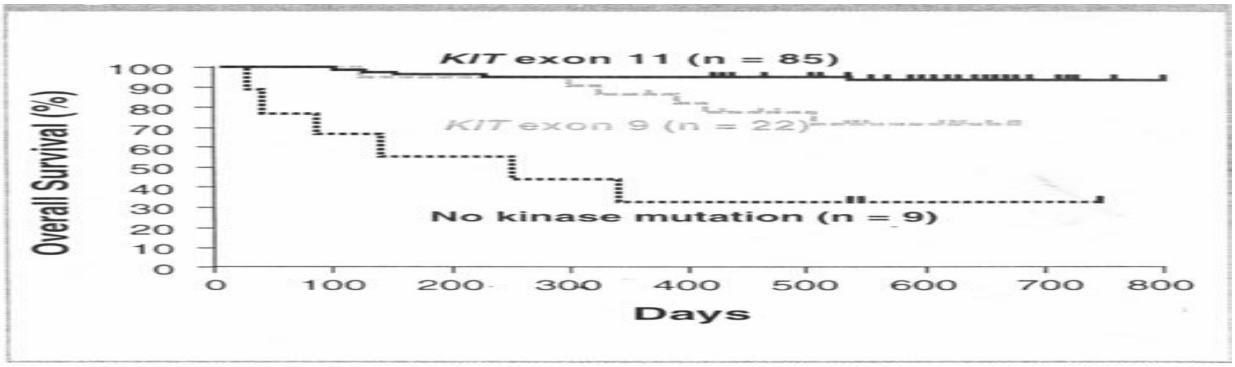
بغض النظر عن التظاهرات فمعدلات البُقيا للمرض النوعي في خباثات الـ أورام خلايا اللّحمـة في جهـاز الهضـم هي 69% حتى سنة واحدة، و44%-38 حتـى 3 سنين . و 35%-29 حتـى 5 سنوات . ولـم تكن أورام خلايـا

اللّحمة في جهاز الهضم السليمة مشتملة في نتائج الدراستين الجراحيتين السابقتين . و البقيا للمرض النوعي الوسطي كانت ستين شهراً في الداء البدئي.و 19 شهراً في الداء المنتقل. و12 شهراً في النكس الموضعي.

وفي المرضى ذوي الداء البدئي و الذين خضعوا للاستئصال كبير كامل للورم قد نكسوا في 40% ؛ ومات 91% من المرضى من الداء خلال فترة الدراسة الأولى . وكان معدل البُقيا للمرض النوعي في هذه المجموعة من المرضى 88% حتى سنة واحدة و 54-65% حتى 3 سنوات ، و 42-54% حتى 5 سنين، وكان متوسط البُقيا 66 شهراً في هؤلاء الذين خضعوا للاستئصال الكبير الكامل للورم البدئي وفقط 22 شهراً في المرضى ذوي الأورام البدئية غير المستأصلة بشكل كامل أو غير القابلة للاستئصال .

وإن النكس نموذجي ومعدله كان قد بلغ أكثرمن 90% بحسب المتابعة طويلة الأمد.

وأظهرت دراسة سويديةعلى 1500 حالةمتابعة ل17 سنة انه ليس لجنس المريض ومكان منشأ الورم أي تاثيرعلى البقيا الكلية للمرضى كما أن البقيا لخمس سنوات الخالية من النكس كانت بنسبة21%في حالات الطفرة KIT مقابل60 %للحالات بلا هذه الطفرة (19)



الشكل15: معدلات البقيا حسب حالة وموضع الطفرة لأورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم

Table 2. Molecular Classification of GIST[49]	
KIT	
Exon 11	Most common site of mutation (66.9%)
Exon 9	Second most common site of mutation (9.8%)
Exons 13 & 17	Rare (~2%)
PDGFRα	
Exons 12 & 14	Rare (1.4%)
Exon 18	Uncommon (6.1%)
Wild type	Molecular etiology unclear
Familial GIST	Germline *KIT* or *PDGFRα* mutation
Pediatric	*KIT* and *PDGFRα* mutations are rare
Carney's triad	No *KIT* or *PDGFRα* mutations
***NF1* related**	No *KIT* or *PDGFRα* mutations

الشكل16: التصنيف الجزيئي لأورام خلايا اللّحمة في جهاز الهضم

القسم الثاني

الدراسة العملية

الدراسة العملية

أهمية الدراسة :

تعطي هذه الدراسة فكرة جيدة عن واقع أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم وسبل المعالجة المتوفرة حاليا والمتبعة في مشافي وزارة التعليم العالي بدمشق.
على الرغم من أن هذه الدراسة قد لا تقدم جديداً في مجال المعالجة لكنها تعطي تقييماً للأساليب التي نتبعها في المعالجة ، وتعطينا فكرة عن توزع المرض وانتشاره وطرق التشخيص والمعالجة بما قد يسمح بتصويب مقارباتنا للمرضى عند الشك بأورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم علما بان هذه الداء جديد عالميا ومتناول بشكل كبير في الدراسات العالمية.

هدف الدراسة :

هدفت هذه الدراسة إلى التعرف على الأعراض والعلامات التي يأتي بها المريض والتعرف على عوامل الخطورة إن وجدت ووسائل التشخيص المتبعة وسبل المعالجة المتوفرة حسب العينة المدروسة وتوزع المرض حسب العمر والجنس والتوضع و الإجراء المُجرى في المعالجة الجراحية مع نسب التوزع النسيجي للأورام حسب درجة الخباثة فيها . والمتابعة بعده والمعالجات المتممة المتاحة ونتائجها المؤكدة عالميا لمتابعة كل جديد

إن الحصول على معدلات حدوث المرض الكلية في القطر أمر صعب لأنه بحاجة لمركز وطني للمراقبة والاحصاء الوبائي وكذلك الامر بالنسبة للحصول على نسب البقيا الكلية ومدة البقيا ولكن كما ذكرنا سابقاً فإن هذه الدراسة تعكس جزءاً من واقع هذه الاورام حسب العينة المدروسة ومقارنة كل هذه النتائج مع نتائج الدراسات العالمية المنشورة.

زمان ومكان الدراسة :

إن مكان الدراسة هومشافي وزارة التعليم العالي (مشفى المواساة الجامعي ، ومشفى الأسد الجامعي ،ومشفى البيروني الجامعي) علماً أن حالات مشفى البيروني الجامعي المقبولة للمعالجة المتممة ما بعد الجراحة لم تدخل في هذه الدراسة.
أما زمان الدراسة فامتد أربعة أعوام بين العام 2015 وحتى 2019 .

مواد وطرق الدراسة :

كانت الدراسة دراسة راجعة ومستقبلية لمرضى أورام خلايا اللُحمة في جهاز الهضم المقبولين في مشافي وزارة التعليم العالي السابقة خلال المدة الزمنية المذكورة وكان عددهم (35) مريضا وقد تم استخراج سجلات المرضى واستخلاص المعلومات منها وتشمل :

1. تقارير الجراحة والتشريح المرضي .
2. متابعات المرضى .
3. بيانات المعالجة الجراحية و المتممة .
4. معلومات عن العمر والمحافظة التي ينتمي إليها المريض .

وإجراء جداول إحصائية من المعطيات السابقة واستخلاص النتائج منها

لتوصيف العينة قمنا بالإعتماد على النسب المئوية والأشكال البيانية (pie chart)

بالنسبة للمتغيرات الكمية تم استخدام مقاييس التشتت (المتوسط الحسابي ،الإنحراف المعياري ، المجال).

تم استخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الإجتماعية (spss) كذلك برنامج exel

الأساليب الإحصائية المتبعة :

ت ستيودنت T-student للمقارنة بين المتوسطات

اختبار كاي مربع المعدل والتعبير عنه ب X^2

تكوت ذات فارق إحصائي هام .

القيمة الإحصائية Pvalue<0.05

تقسيم المرضى لمجموعتين :

عيانيا أثناء (R0)المجموعة 1 : (الحواف البعيدة) هامش أمان > 2 سم وتكون حواف القطع للورم سليمة الجراحة وسليمة بنتيجة التشريح المرضي.

المجموعة 2: (الحواف القريبة) هامش أمان > 2 سم وتكون حواف القطع للورم سليمة عيانيا أثناء الجراحة الإستئصال أو التسليخ وتمزق (R1)وسليمة أو مصابة بنتيجة التشريح المرضي ، أو حدوث أذية للورم أثناء محفظة الورم .

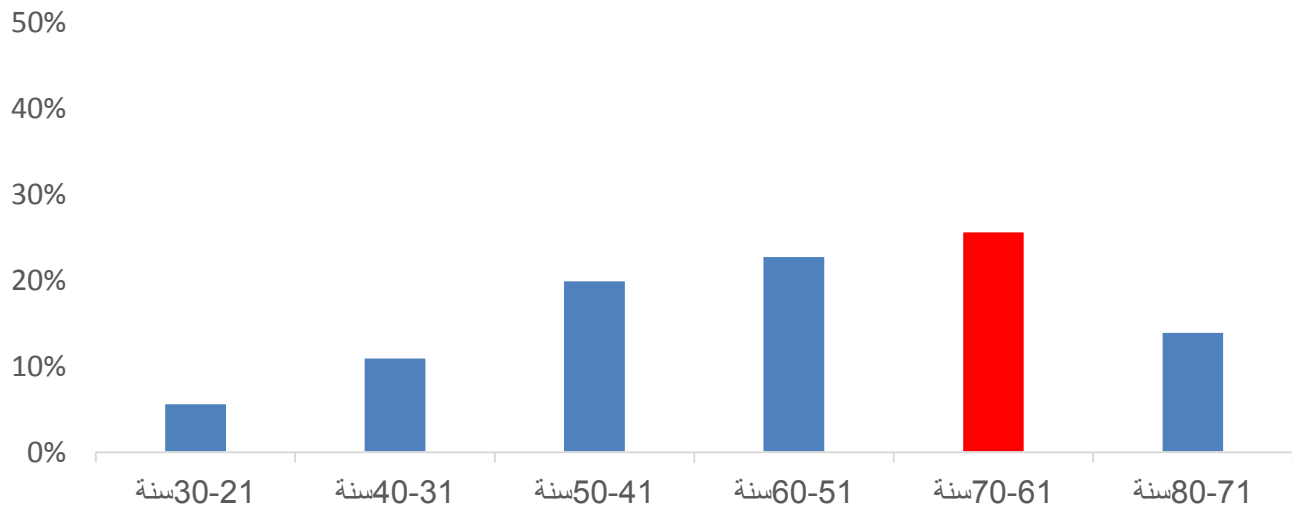
لم يتم إجراء تجريف للعقد اللمفية في كلا المجموعتين .

متوسط العمر :

كان عمر المرضى في المجموعتين بين (27-73) بعمر وسطي 53 سنة

الجدول (1) :توزع المرضى بحسب الفئة العمرية

الفئة العمرية	العدد	النسبة
30-21 سنة	2	%5.7
40-31 سنة	4	%11.4
50-41 سنة	7	%20
60-51 سنة	8	%22.8
70-61 سنة	9	%25.7
80-71سنة	5	%14.4
المجموع	35	%100



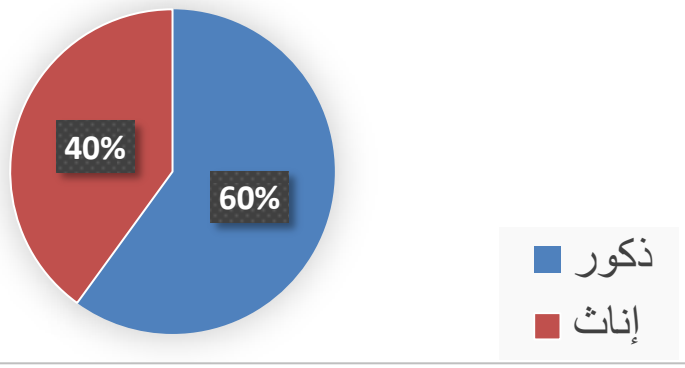
الشكل 1 :توزع المرضى حسب الفئة العمرية

الجنس :

كان عدد الذكور بالعينة 21 (60%) والإناث 14(40%)ونلاحظ رجحان الذكور على الإناث كما هو موضح بالجدول التالي:

الجدول (2) : توزع المرضى حسب الجنس		
الجنس	العدد	النسبة المئوية
الذكور	21	%60
الإناث	14	%40
المجموع	35	%100

الشكل (2) :توزع المرضى حسب الجنس



في المجموعة الأولى (R0) بلغ عدد الذكور 14 (58%) وعدد الإناث 10 (42%)

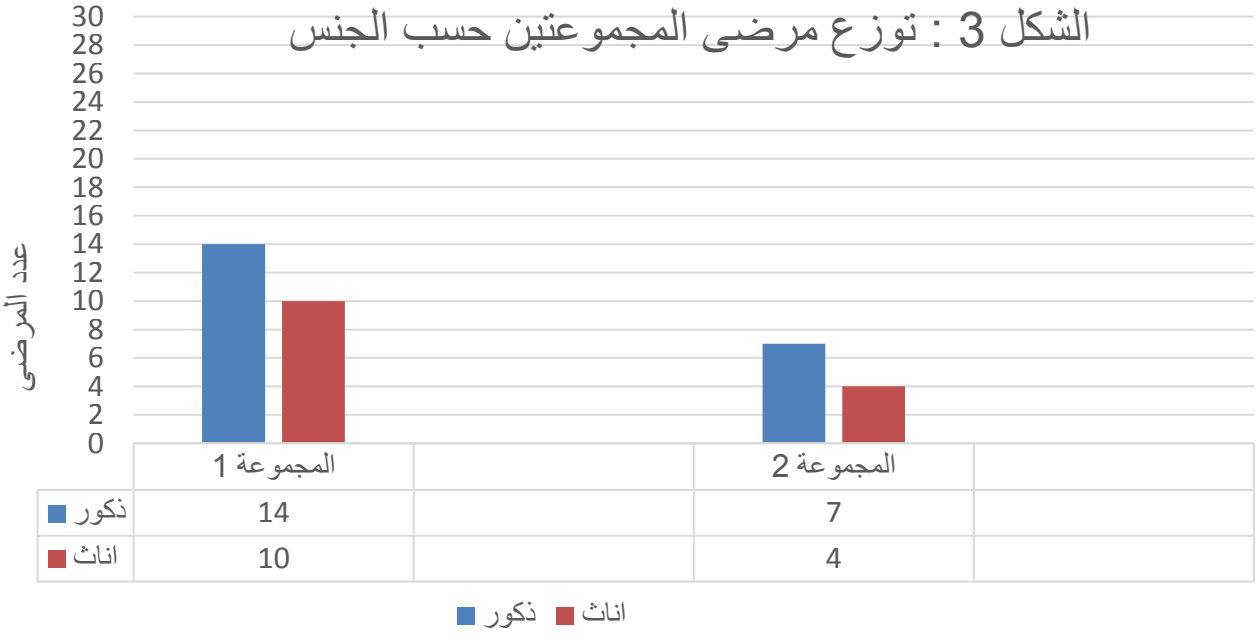
في المجموعة الثانية (R1) بلغ عدد الذكور 7 (63%) وعدد الإناث 4 (37%)

يوضح الجدول(3) توزع الذكور والإناث في العينة حسب الاجراء الجراحي المتبع

P_{value}	X^2	R1	R0	
0.735	0.114	(%63)7	(%58)14	ذكور
		(%37)4	(%42)10	إناث

لم يكن هنالك فارق إحصائي في توزع الذكور والإناث بين مجموعتي البحث ($p>0.05$)

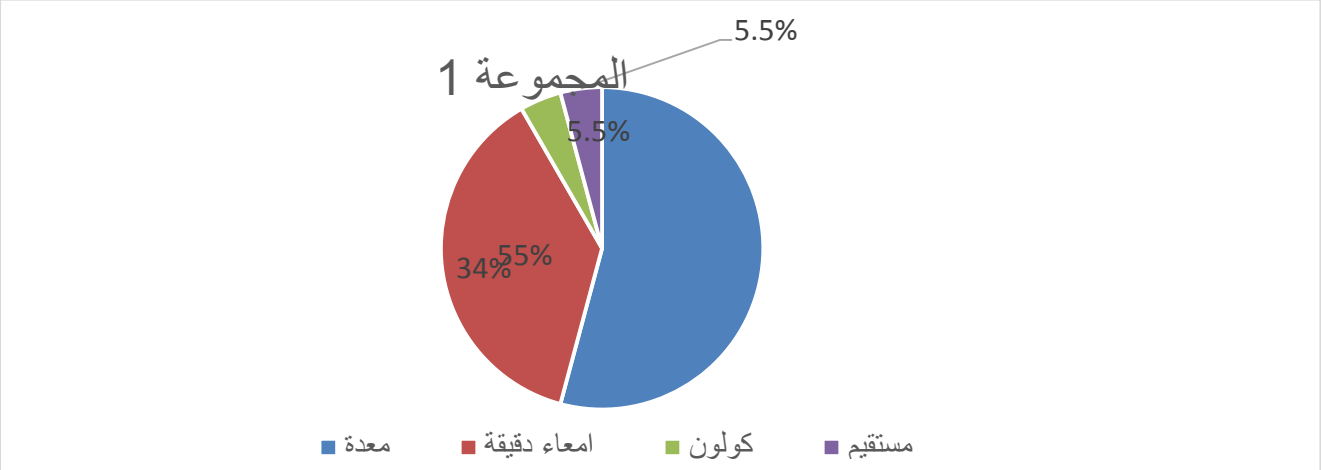
الشكل 3 : توزع مرضى المجموعتين حسب الجنس

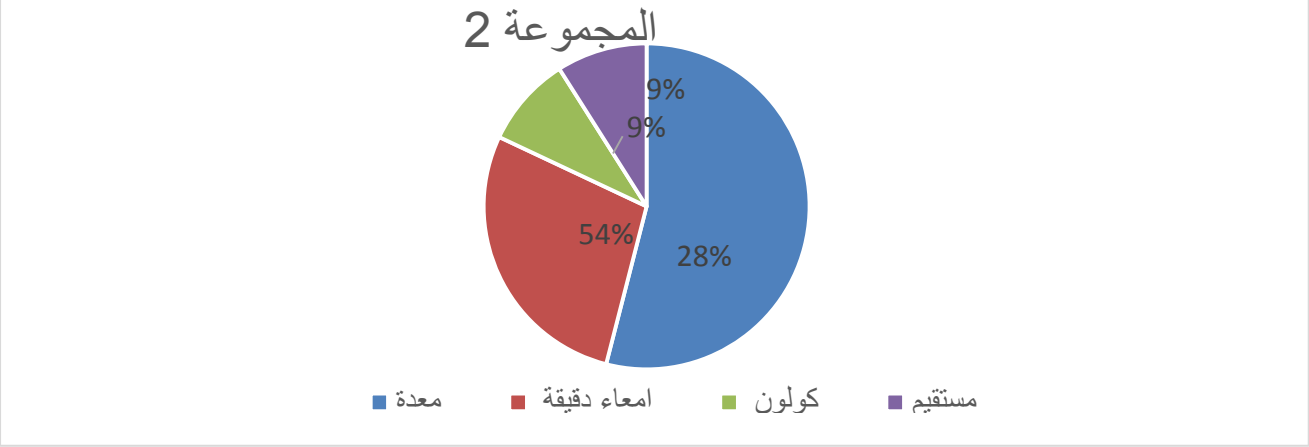


توزع الحالات بحسب توضع الورم :

كانت المعدة هي المكان الأكثر شيوعا لتوضع الورم في العينة (55%) ثم الأمعاء الدقيقة (34%) ، الجدول (4) يوضح توضع الورم في عينة البحث.

تجدول (4) توزع الحالات بحسب مكان توضع الورم





التوضع	مجموعة 1	مجموعة 2	المجموع	النسبة المئوية
معدة	13	6	19	%55
أمعاء دقيقة	9	3	12	%35
كولون	1	1	2	%5
مستقيم	1	1	2	%5

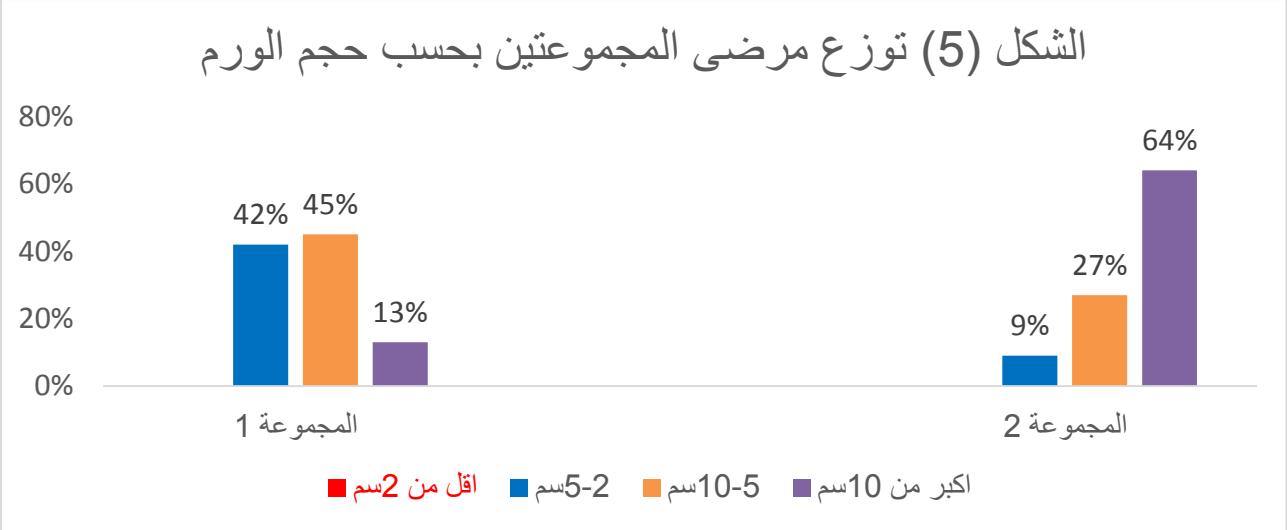
الجدول (5) توزع الحالات بحسب التوضع بالمعدة او باقي جهاز الهضم				
توضع الورم	مجموعة 1	مجموعة 2	X^2	Pvalue
معدي	(%54) 13	(%55) 6	2.45	0.01
غير معدي	(%46)11	(%45) 5		

لم يكن هناك فارق إحصائي هام بين المجموعتين بحسب توضع الورم .

حجم الورم :

تم تصنيف المرضى بحسب حجم الورم بكلا المجموعتين وكانت النتائج حسب الجدول (6):

الجدول (6) : توزع المرضى بحسب حجم الورم				
حجم الورم	المجموعة1	المجموعة 2	X^2	Pvalue
أقل من 2Cm	0	0	6.47	0.0001
2-5cm	10(42%)	1(9%)		
5-10cm	11(45%)	3(27%)		
أكبر من 10cm	3(13%)	7(64%)		



Pvalue=0.0001يوجد فارق إحصائي هام بين المجموعتين بحجم الورم حيث أن كلما زاد حجم الورم كانت هامش الأمان أقل وتزداد نسبة أذية الورم أثناء الجراحة بسبب المناورة عليه

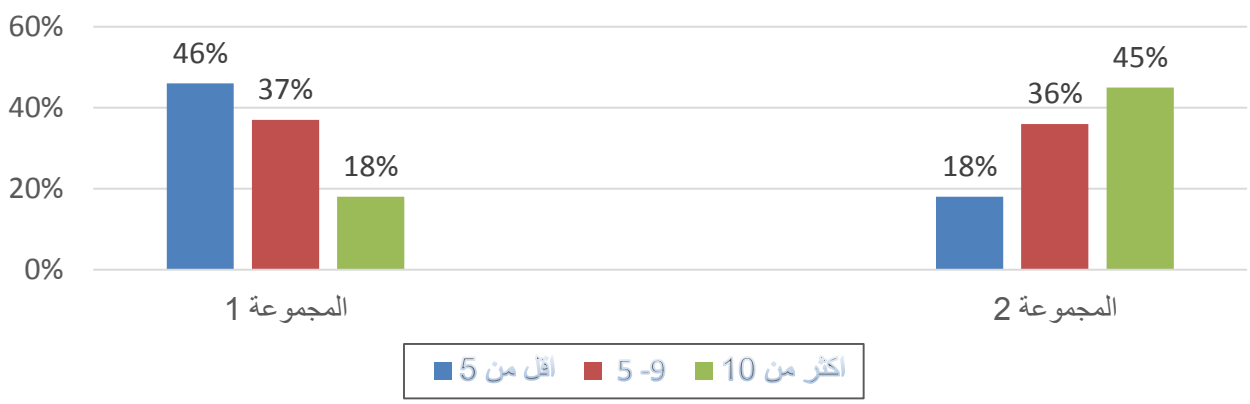
توزع المرضى حسب معدل الانقسام :

تم توزيع مرضى المجموعتين بحسب معدل الإنقسام الخيطي (عدد الإنقسامات في 50 ساحة بحسب الجدول (8) مجهرية مكبرةHPF) :

الجدول (8) توزع المرضى بحسب معدل الانقسامات الخيطية

معدل الانقسام	المجموعة 1	المجموعة 2	X^2	Pvalue
اقل من 5	(%45)11	(%18)2	5.68	0.007
9-5	(%37)9	(%36)4		
اكثر من 10	(%18)4	(%45)5		

الشكل (6) توزع مرضى المجموعتين بحسب معدل الانقسامات



يوجد فارق احصائي هام بين المجموعتين حيث أنه كلما زاد حجم الورم زاد عدد الانقسامات وكان واضحاً في المجموعة الثانية حيث كان حجم الورم أكبر. Pvalue =0.007

توزع المرضى حسب عوامل الخطورة :

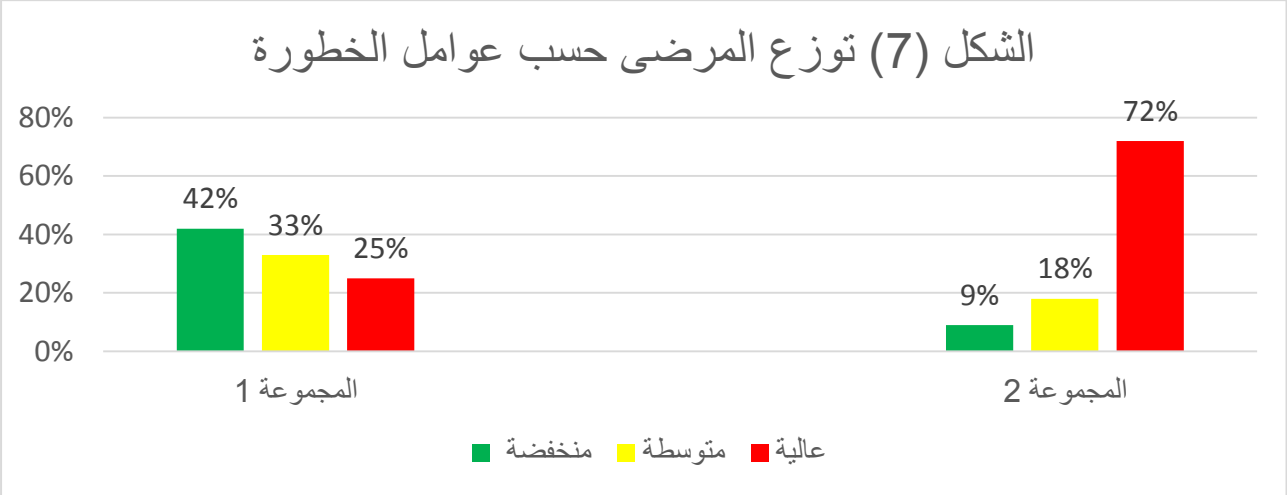
تم تصنيف مرضى العينة حسب عوامل الخطورة (الحجم + معدل الانقسام) وذلك بالاعتم على تصنيف National INSTITUTE OF HEALTH (NIH)

Risk	Tumor size (cm)	Mitotic count (HPF)
Very low risk	<2	<5/50
Low risk	2.1–5	<5/50
Intermediate risk	<5	6–10/50
	5–10	<5/50
High risk	>5	>5/50
	>10	Any mitotic count

GIST, gastrointestinal stromal tumor; HPF, high power field.

ويظهر الجدول (9) تصنيف المجموعتين حسب درجة الخطورة:

الجدول (9) توزع المرضى حسب درجة الخطورة				
درجة الخطورة	المجموعة 1	المجموعة 2	X^2	Pvalue
منخفضة	(%42)10	(%9)1	6.27	0.0001
متوسطة	(%33)8	(%18)2		
عالية	(%25)6	(%72)8		



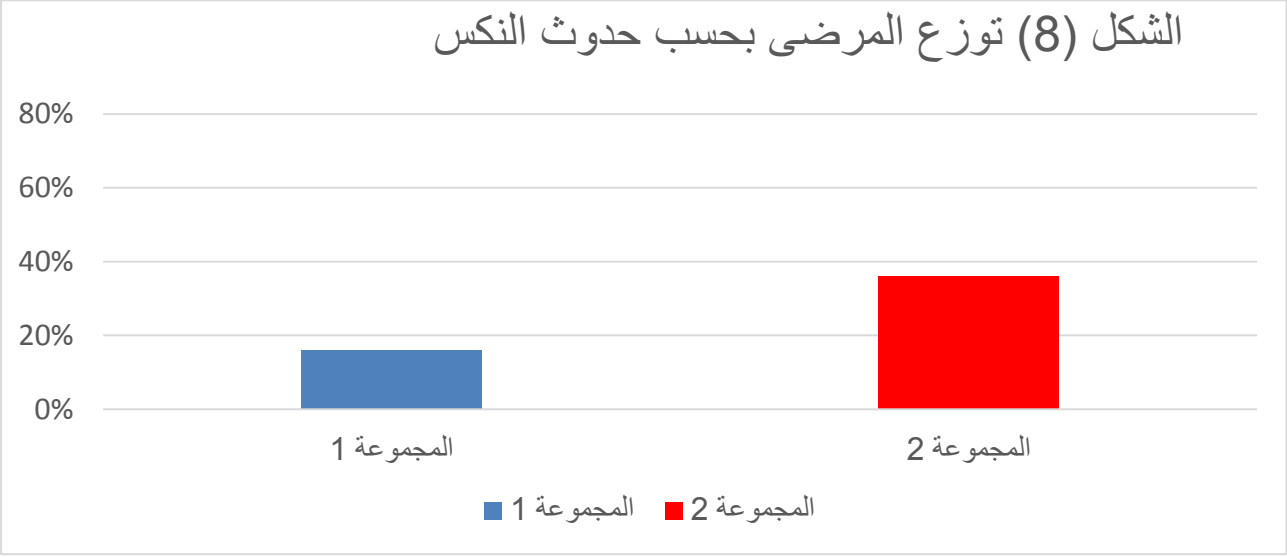
يوجد فارق إحصائي هام بين المجموعتين حسب عوامل الخطورة Pvalue<0.05

النكس والنقائل :

تم متابعة مرضى المجموعتين من 6-36 شهراً (متوسط 15 شهراً) لتقييم حدوث النكس أو حدوث نقائل ورمية ، وكانت نتائج المتابعة حسب الجدول (10):

الجدول (10) : توزع المرضى بحسب حدوث النكس الورمي او النقائل

	المجموعة 1	المجموعة 2	X^2	Pvalue
النكس	(%16)4	(%36)4	2.34	0.023
زمن النكس(شهر)	(12-17-28-36)	(3-8-24-30)		



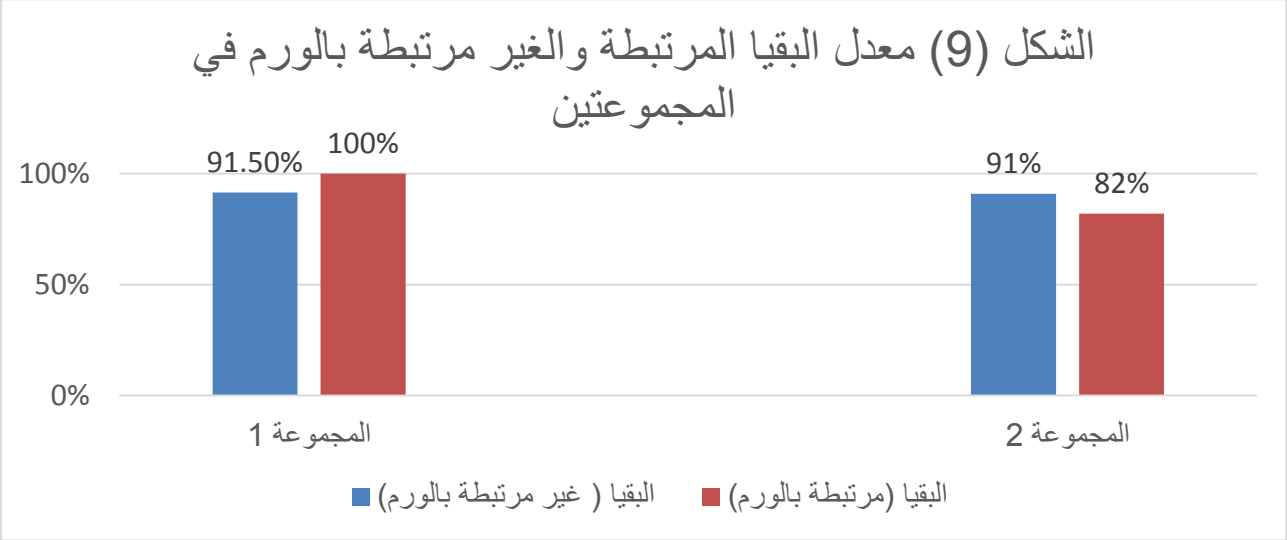
يوجد فارق إحصائي هام بزيادة نسبة النكس بين المجموعتين ، وسرعة حدوث النكس في المجموعة 2 Pvalue>0.05

الوفيات والبقيا :

حدثت الوفاة في 5 مرضى من العينة ، 2 من المجموعة (1) وفيات غير مرتبطة بالورم ، أما المجموعة (2)فحدت الوفاة في 1 من المرضى غير مرتبطة بالورم ، و2 مرتبطة بالورم، يوضح الجدول (11) مقارنة الوفيات بين المجموعتين.

الجدول (11) معدل البقيا في مرضى المجموعتين لمدة 3 سنوات

البقيا	المجموعة 1	المجموعة 2	X^2	Pvalue
مرتبطة بالورم	(%100)0	(%82)2	2.43	0.023
غير مرتبطة بالورم	(%91.5)2	(%91)1		



يوجد فارق إحصائي هام في معدل البقيا بين المجموعتين بزيادة نسبة الوفيات المرتبطة بالمرض في المجموعة 2 حيث Pvalue>0.05

مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات العالمية:

1- كانت نسبة إصابة الذكور أعلى منها في الإناث بحسب الدراسة .

2- كان واضحا انخفاض نسبة النكس والوفيات في المجموعة الاولى عندما يكون هامش الأمان أكبر من 2سم..

3- كلما كان الورم أكبر حجما زادت نسبة الخطورة ، مع زيادة أكبر في إمكانية حدوث أذية على الكتلة الورمية أثناء الاستئصال والتسليخ. .

المقارنة مع الدراسات العالمية:

تم إجراء

مقارنة لدراستنا مع عدة دراسات عالمي

بعض الدراسات كانت نتائجها متقاربة مع نتيجة دراستنا:

(Alessandro Gronchi,Fredrick Karlsson)

والبعض الآخر لم يكن هناك فارق بين الإجراء الجراحي المتبع

(T Holembakk,Gianni Pantuso)

الجدول (12)والجدول(13) يبين المقارنة مع الدراسات العالمية.

الجدول (12) المقارنة الاولى مع الدراسات العالمية			
	دراستنا	Alessandro Gronchi, Milano 2020	Fredrik Karlsson, Stockholm 2018
العدد	R1 R0	R1 R0	R1 R0
	11 24	162 746	18 61
مدة المتابعة	3 سنوات	9 سنوات	6 سنوات
نسبة النكس	%16 %36 Pvalue = 0.023	41% 17% Pvalue = 0.002	33% 11% Pvalue = 0.021
الوفيات	2 0	55 120	4 2
معدل البقيا (مرتبطة بالورم)	82% 100% Pvalue = 0.001	84.4% 95% Pvalue = 0.03	77.8% 96.7% Pvalue = 0.04

الجدول (13) المقارنة الثانية مع الدراسات العالمية			
Gianni Pantuso Palermo , 2020	T Holembakk Oslo , 2018	دراستنا	
R1 R0	R1 R0	R1 R0	العدد
20 54	99 311	11 24	
3 سنوات	6 سنوات	3 سنوات	مدة المتابعة
24%. 20.3% Pvalue = 0.14	14%. 13% Pvalue = 0.52	36%. 16% Pvalue = 0.001	نسبة النكس
0 0	5 13	2 0	الوفيات معدل البقيا (المرتبطة بالورم)
100% 100% Pvalue = 1.0	95.1% 96.3% Pvalue = 0.52	82% 100% Pvalue = 0.023	

التوصيات :

1- العلاج الجراحي هو العلاج الأساسي للشفاء في أورام خلايا اللحمة في جهاز الهضم.

2- المعيار الذهبي هو الاستئصال الكامل مع هامش أمان لا يقل عن 2سم،والحواف الجراحية سليمة عيانيا حواف القطع مصابة (NCCN2021)ومجهريا مع التأكيد على تجنب إعادة الجراحة في حال كانت

3-تجنب أذية الورم أوالتسليخ على الكتلة أثناء الاستصال يحسن البقيا ويقلل النكس(En bloc)

4-التأكيد على متابعة المرضى بعد الجراحة مع أطباء الأورام لتجنب النكس والمراضة المرتبطة بالجراحة.

المراجع

- 1) Greenfield's Surgery: Scientific Principles & Practice, Lippincott Williams & Wilkins, Sep 11, 2012 USA.
- 2)Current Surgical Therapy E-Book ,12th Edition Elsevier Health Sciences, Nov 29, 2016, USA.
- 3) CUSCHIERI, S. A. 2002 – *Essential Surgical Practice*. 4th edition, Arnold, London.
- 4) Fischer's Mastery of Surgery Seventh Edition ,Josef E. Fischer, Wolters Kluwer, May 11, 2018,USA.
- 5)The Washington Manual of Surgery, 7th Edition, Lippincott Manual Series, Mary Klingensmith,2016 ,USA.
- 6)Randomized Clinical Trials in Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST)
- Peter A. Learn, MD, Jason K. Sicklick, MD, and Ronald P. DeMatteo, MD Surg Oncol Clin N Am. 2010 Jan; 19(1): 101–113.
- 7) Katz SC, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas. J Surg Oncol. ;97:350. [PubMed]
- 8) Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. Lancet. 2004;364:1127.
- 9) Kingham TP, DeMatteo RP. Multidisciplinary treatment of gastrointestinal stromal tumors. Surg Clin North Am. 2009;89:217. [PMC free article] [PubMed]
- 10) Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;373:1097. [PMC free article] [PubMed]
- 11) Du CY, Zhou Y, Song C, et al. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China. Eur J Cancer 2014
- 12) Xia L, Zhang MM, Ji L, et al. Resection combined with imatinib therapy for liver metastases of gastrointestinal stromal tumors. Surg Today 2010 2010;40:936-42. 10.1007/s00595-009-4171-x [PubMed]
- 13) Ruka W, Rutkowski P, Szawlowski A, et al. Surgical resection of residual disease in initially inoperable imatinib-resistant/intolerant gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. Eur J Surg Oncol2009 ;35:87-91. 10.1016/j.ejso.2008.01.003 [PubMed]
- 14) Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, 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 ;40:412-9. 10.1016/j.ejso.2013.12.020 [PubMed]
- 15) Mei L, Smith SC, Faber AC, Trent J, Grossman SR, Stratakis CA, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the GIST of precision medicine. Trends Cancer (2018) 4(1):74–91.10.1016/j.trecan.2017.11.006 [PubMed]

16) Quality of Surgery and Outcome in Localized Gastrointestinal Stromal Tumors Treated Within an International Intergroup Randomized Clinical Trial of Adjuvant Imatinib.Gronchi A, et al. JAMA Surg. 2020. PMID: 32236507 **Free PMC article.** Clinical Trial

17) Wide Surgical Margin Improves the Outcome for Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6060789/#

18)Surgical treatment of primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs): Management and prognostic role of R1 resectionsAm J Surg. 2020 Aug;220(2):359-364. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.12.006. Epub 2019 Dec 10.PMID: 31862107

19)Relationship betweenR1 resection, tumour rupture and recurrence in resected gastrointestinal stromal tumour T Hølmebakk, B Bjerkehagen, I Hompland, S Stoldt, K Boye
British Journal of Surgery, Volume 106, Issue 4, March 2019, Pages 419–426, https://doi.org/10.1002/bjs.11027
Published:
03 December 2018