الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأورام – مشفى البيروني الجامعي

تقييم دور الإيماتينيب في علاج ورم خلايا اللحمة في السبيل الهضمي المتقدم موضعياً أو النقيلي في مشفى البيروني الجامعي

The role of Imatinib in treatment of locally advanced or metastatic Gastro-Intestinal Stromal Tumor (GIST) at Al–Bairouni University Hospital

بحث علمي أعد لنيل إجازة الماجستير في طب الأورام في كلية الطب البشري
جامعة دمشق

إشراف

أ.د. أمين سليمان

برئاسة

أ.د. آصف ديوب

إعداد

طالب الدراسات د. أسامة أبو سلو

كلمة شكر

ها قد جاء اليوم الذي نتمناه و جاءت الساعة التي تعلن نهاية رحلتنا الطويلة لنقف جميعاً على أبواب حلم ظنناه صعب المنال فإذا الحلم أقرب مما نظن و أصغر مما نأمل .....

و مع نهاية الدراسة الجامعية لا يسعني إلا أن أتوجه بجزيل الشكر و الامتنان و عظيم التقدير و العرفان إلى كل من علمني حرفاً أو شكل في ذهني فكرة أو ترك قي نفسي أثراً لا ينسى ....

باقة شكر و امتنان لأساتذتنا الكرام فقد كان لهم الفضل الأكبر في توجيهنا و رفعنا إلى مستوى المسؤولية , الشكر كل الشكر إلى :

أ.د. أمين سليمان

الذي تفضل بالإشراف على هذا البحث المتواضع .

و أشكر كلاً من الأساتذة الكرام :

أ.د. آصف ديوب

و م.د. ماهر سيفو

و م.د. مضر بكور

و م.د. مجدي الزين

لتفضلهم بمناقشة هذا البحث

الدكتور : أسامة أبو سلو

ربِ أوزعني أن أشكر نعمتك التي

أنعمت علي و على والدي و أن

أعمل صالحاً ترضاه و أدخلني

برحمتك في عبادك الصالحين

المحتويات.
Contents.

1. **الفصل الأول: الوبائيات Epidemiology، التصنيف Classification، المظهر السريري Clinical Presentation، العوامل الإنذارية، والإجراءات التشخيصية للأورام المعدية المعوية من منشأ متوسطي بما في ذلك GISTs** *(Page – 7)*.

1. **الوبائيات Epidemiology** صفحة **6**
    1. GIST العائلي Familial صفحة 7
    2. GIST عند الأطفال Pediatric صفحة 7
2. **التصنيف Classification والإمراضية الجزيئية Molecular Pathogenesis**
    1. الآلية الإمراضية الجزيئية لـ GIST وطفرات KIT صفحة 8
    2. الطفرات Mutations في PDGFRα) صفحة 9
    3. الطفرات في تحت وحدة الأنزيم SDH صفحة 9
3. **الأصل الخلوي Cellular Origin لـ GIST** صفحة 9
4. **التشريح المرضي النسيجي Histopathology** صفحة 10
5. **المحددات الإنذارية Prognostic Determinants** صفحة 11
    1. حجم الورم Tumor Size، درجة الانقسامات Mitotic Rate والتوضع Location صفحة 11
    2. التصنيف المرحلي TNM Staging System صفحة 13
    3. تمزق الورم Tumor Rupture صفحة 14
    4. أهمية النمط المورثي للورم، وحالة الطفرات في الكينازات المختلفة على الإنذار Significance of Tumor Genotype and Kinase Mutation Status
        1. طفرات KIT صفحة 15
6. **المظاهر السريرية Clinical Manifestations** صفحة 15
7. **الإجراءات التشخيصية Diagnostic Work-Up**
    1. التصوير الشعاعي CT/MRI صفحة15
    2. التنظير الهضمي العلوي Upper Endoscopy صفحة16
    3. الخزعة بالإبرة الدقيقة الموجهة بواسطة الإيكو عبر التنظير EUS-

Guided FNA صفحة16
4. الحاجة إلى خزعة قبل الجراحة Necessity of Preoperative Biopsy صفحة17
5. التصوير PET scan صفحة17
2. **الفصل الثاني: العلاج الموضعي Local Treatment لأورام اللحمة المعدية المعوية GISTs**
1. **مبادئ جراحية عامة General Surgical Principles** صفحة 18
2. **العلاج بـ Imatinib قبل الجراحة Neoadjuvant والعلاج المتمم Adjuvant** صفحة 19
3. **دور الجراحة عند المرضى مع داء انتقالي Role Of Surgery In Patients With Metastatic Disease** صفحة 20
1. استئصال الفص الكبدي في حالة النقائل الكبدية Hepatic Resection for Liver Metastases صفحة 21
4. **المتابعة بعد العلاج Posttreatment Follow-Up** صفحة 24

3. **الفصل الثالث: مثبطات التيروزين كيناز Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) في أورام اللحمة المعدية المعوية المتقدمة Advanced GISTs**
1. **مقدمة Introduction** صفحة 25
2. **فعالية Imatinib** صفحة 25
1. تقييم الاستجابة على العلاج Assessing Response to Therapy
1. معايير RECIST مقابل معايير CHOI صفحة 27
2. تأثيرات الطفرات في الاستجابة على العلاج Influence of Mutations on Response to Therapy صفحة 27
3. مدة العلاج Duration of Therapy صفحة 28
4. التأثيرات الجانبية وطريقة تدبيرها Side Effects and Their Management صفحة 28
3. **تدبير الداء المعند أو المرضى غير المتحملين للعلاج Management of Refractory or Intolerant Patients**
1. زيادة الجرعة Dose Escalation صفحة 30

2. الاستراتيجيات العلاجية البديلة Alternative Treatment Strategies
1. Sunitinib (**Sutent**®) صفحة 31
1. الآثار الجانبية وتدبيرها Side Effects and Their Management صفحة 32
2. Nilotinib (**Tasigna**®) صفحة 32
3. Sorafenib (**Nexavar**®) و الـ TKIs الأخرى صفحة 34
4. Regorafenib (**Stivarga**®) صفحة 34

4. **الدراسة العملية :**
1 – الخلاصة صفحة 36
2 - مقدمة (مراجعة الأدب الطبي حول البحث) صفحة 40
3 - مبررات مشروع البحث صفحة 41
4 - تصميم البحث و طرائقه صفحة 42
5 - تحليل البيانات صفحة 43
6 - مضامين البحث صفحة 43
7 - الاعتبارات الأخلاقية صفحة 43

8 – النتائج مع المقارنة بالدراسات العالمية مع المناقشة:

- توزع الحالات حسب الفئات العمرية. صفحة 45
- توزع الحالات حسب الجنس. صفحة 47
- توزع الحالات حسب الأعراض و العلامات. صفحة 48
- توزع الحالات حسب الاستقصاءات الطبية في بداية تشخيص المرض. صفحة 49
- توزع الحالات حسب توضع الورم عند التشخيص. صفحة 51
- توزع الحالات للمرضى النقائليين حسب أماكن النقائل. صفحة 53
- توزع الحالات المرضية قبل البدء بالعلاج الدوائي حسب التعرض للجراحة. صفحة 54
- توزع الحالات حسب كيفية أخذ الخزعة التشخيصية. صفحة 55
- توزع الحالات حسب نسب الاستجابة للمعالجة بجرعة (400) ملغ من الإيماتينيب يومياً طيلة مدة الدراسة أو حتى تطور المرض. صفحة 56
- توزع الحالات حسب الانقطاع أو المثابرة على العلاج. صفحة 58

- توزع الحالات حسب نسب التأثيرات الجانبية للمعالجة بالإيماتينيب بالجرعة المعيارية(400) ملغ يومياً صفحة 61

9 – الاستنتاج والتوصيات صفحة 64

5. الملاحق Indices صفحة 65

1. المراجع References

الفصل (1): الوبائيات، التصنيف، المظهر السريري، العوامل الإنذارية، والإجراءات التشخيصية للأورام المعدية المعوية من منشأ متوسطي بما في ذلك GISTs.

Chapter (1): Epidemiology, Classification, Clinical Presentation, Features, and Diagnostic Work-up of Gastrointestinal Mesenchymal Neoplasms including GISTs.

(1.1) مقدمة Introduction.[ ]

إن الأورام السدوية Stromal أو أورام اللحمة المتوسطة Mesenchymal Neoplasms تصيب السبيل المعدي المعوي GI Tract وتتظاهر نمطياً بأورام تحت المخاطية، ويمكن أن تقسم بشكل واسع إلى مجموعتين. المجموعة الأشيع تتألف من أورام يمكن أن تعزا إلى أورام اللحمة المعدية المعوية GIST، وغالباً ما تتوضع هذه الأورام في المعدة والقسم القريب Proximal من الأمعاء الدقيقة، لكن يمكن أن تنشأ في أي جزء من السبيل الهضمي بما في ذلك أحياناً في الثرب Omentum، المساريقا Mesentery والبريتوان Peritoneum [1-5].

بنسبة أقل تشكل المجموعة الثانية من أورام اللحمة المتوسطة طيفاً واسعاً من الأورام مشابهة لما يمكن أن ينشأ في النسج الرخوة Soft Tissues في سائر الجسم. وتشمل هذه المجموعة الأورام الشحمية Lipoma، الساركومات الشحمية Liposarcoma، الأورام العضلية الملساء السليمة Leiomyoma، الساركومات العضلية الملساء Leiomyosarcoma، الأورام الرباطية Desmoid، الشوانومات Schwannoma وأورام الغمد العصبي المحيطي Peripheral Nerve Sheath [6].

الوبائيات Epidemiology.

على الرغم من كون أورام اللحمة المتوسطة الأكثر شيوعاً بين الأورام غير الظهارية Nonepithelial التي تصيب السبيل المعدي المعوي إلا أنها **تؤلف فقط 1% من مجموع الأورام البدئية في السبيل المعدي المعوي** [2,3].

الخبرة المكتسبة من الدراسات الوبائية Epidemiologic Studies والتجارب العلاجية لـ GIST تقترح أن الوقوع السنوي Annual Incidence في الولايات المتحدة الأمريكية هو على الأقل 4000 – 6000 حالة جديدة (تقريباً 7 إلى 20 حالة لكل مليون من السكان سنوياً) [6-8]

البيانات الأحدث تقترح أن نسبة الوقوع لآفات GIST المعدية التي تقيس أقل من 1 سم والمكتشفة صدفة أعلى مما هو متوقع [11-12]. في إحدى الدراسات اليابانية التي أجريت على 100 معدة مستأصلة كاملة بسبب كارسينوما غدية Gastric Adenocarcinoma ثم تم أخذ مقاطع منها بفاصل 5 مم وفحصت بالمجهر الضوئي مع التلوينات المناعية IHC لكل من CD117، CD34، Desmin، اكتشف وجود GIST مجهري (كلها إيجابية لـ CD117، CD34 وسلبية Desmin) في معدات 35 مريض [12].

إن GIST تحدث بشكل أساسي في الأفراد متوسطي العمر Middle-Aged والمسنين ونادراً بعمر أقل من 40 سنة. في تحليل لبيانات SEER، متوسط العمر عند التشخيص 63 سنة [7]، وبحدود 66 – 69 سنة في دراستين أوربيتين معتمدة على الجمهرة Population-Based [9-10].

GIST العائلي Familial.

على الرغم من أن معظم حالات GIST تبدو فرادية Sporadic، العديد من الأقارب Kindreds مع طفرات موروثة في مورثة KIT تم تعريفهم. هذه العائلات لديهم ميل للإصابة بـ GIST متعددة البؤر Multifocal في المعدة والأمعاء الدقيقة. وفي بعض الحالات فرط تصبغ الجلد Hyperpigmentation، عسرة بلع Dysphagia، وأورام على حساب النسيج العصبي الذاتي للأمعاء Autonomic Nerve مثل ورم المستقتمات Paragangliomas [13-17].

المصابون بالورام الليفي العصبي من النمط الأول Neurofibromatosis Type 1 (NF1) لديهم نسبة حدوث عالية للـ GIST. عند هؤلاء المرضى يحدث GIST بشكل متكرر في الأمعاء الدقيقة (أكثر من 70% من الحالات) ومتعددة. على عكس GIST الذي ينشأ عند المرضى دون وجود NF1، فقط حالات قليلة كانت تحمل طفرات جسمية في مورثتي KIT أو PDGFRα [16-17].

(2.2.1) GIST عند الأطفال Pediatric.

نادر ويميل لأن يتطور ضمن متلازمات محددة، بما في ذلك **ثلاثية كارني Carney Triad** ومتلازمة **كارني ستراتاكس Carney Stratakis** [28]. بالمقارنة مع البالغين, 85% من حالات GIST عند الأطفال ينقصها الطفرات في KIT أو PDGFRα [21]. 12% من حالات GIST عندها طفرات في المورثة التي تشفر لتحت وحدة الأنزيم SDH Subunit، وجميعها فاقدة الوظيفة Loss of Function [22]. تواجد GIST مع ورم المستقتمات Paraganglioma في أطفال لديهم طفرات موروثة في SDH في غياب طفرات في KIT أو PDGFRα يشار إليه كمتلازمة كارني ستراتاكس Carney Stratakis تمييزاً لها عن ثلاثية كارني Carney Triad (GIST، ورم المستقتمات Paraganglioma، أورام غضروفية رئوية Pulmonary Chondroma) [22-23]. من المهم الإشارة إلى أن الطفرات في SDH غير موجودة في ثلاثية كارني Carney Triad [24-25].

(3.1) التصنيف Classification والإمراضية الجزيئية Molecular Pathogenesis.

أكثر من ثلثي حالات GIST كانت إيجابية CD34 [34]، التي أعلن عنها بداية كواسم لهذه الأورام. على كل حال، **CD34 غير نوعي وغير حساس للـ GIST.**

التقدم المفاجئ حصل عند التعرف على **التعبير شبه الكلي Near-Universal للمستضد CD117 في GISTs**، مقارنة مع الأورام العضلية الملساء السليمة Leiomyoma، الساركومات العضلية الملساء Leiomyosarcoma، وغيرها من أورام الخلايا المغزلية التي تصيب السبيل المعدي المعوي وتكون بشكل نمطي سلبية المستضد CD117 [1-27]. المستضد CD117 هو جزء من التيروزين كيناز للمستقبل عبر الغشائي للـ KIT (KIT Transmembrane Receptor Tyrosine Kinase/RTK) والذي يمثل نتاجاً لطليعة المورثة الورمية c-kit Proto-Oncogene. في 80% من حالات GIST، هناك طفرة في مورثة KIT تقود إلى شكل بنيوي مختلف Structural Variant من بروتين الـ KIT والذي يفعل بشكل غير طبيعي إشارة ورمية Oncogenic Signaling في الخلية.

(1.3.1) الآلية الإمراضية الجزيئية Molecular Pathogenesis للـ GIST وطفرات KIT.

كما ذكر سابقاً، حوالي 95% من GISTs الذي ينشأ في البالغين هو مفرط التعبيرية Overexpressed لـ KIT. حوالي 80% من حالات GISTs فيها طفرات لمورثة KIT [2,27-30-33].

في الخلايا الطبيعية، فعالية التيروزين كيناز لمستقبل KIT تنظم بواسطة الارتباط مع ربيطة داخلية المنشأ Endogenous Ligand تابعة للمستقبل تعرف بـربيطة KIT أو عامل نمو الخلية الجذعية Stem Cell Factor (SCF) [13]. **معظم طفرات KIT (ونسبتها 75%) في GISTs تصيب Exon 11** (الذي يشفر للنطاق جانب الغشائي داخل الخلوي Intracellular Juxtamembrane Domain) وينتج عنه تفعيل عفوي Spontaneous للمستقبل (مستقل عن الربيطة Ligand-Independent). على كل حال، في بعض الحالات، قد تصيب الطفرة الإكسون **Exon 9,13,17** مع آلية بنيوية حيوية مختلفة ينتج عنها أيضاً إشارة غير مضبوطة Uncontrolled لـ KIT. طفرات "كسب الوظيفة Gain of Function" لـ KIT تشاهد في كل من الحالات الإفرادية Sporadic والموروثة Hereditary، وطليعة المورثة الورمية KIT Proto-Oncogene تم التسليم بأنها تلعب دوراً هاماً في تكون الورم [2-14-15-27-33].

GISTs سلبية KIT بالتلوينات المناعية تشكل 4 – 5 % من الحالات. في هذه النوعية من المرضى، وأولئك بدون تشخيص واضح، فإن تحليل الطفرات المورثية Mutational Analysis ضروري لتأكيد التشخيص بـ GIST:

- إن طفرات المورثة KIT التي كشف عنها في بعض GISTs والتي تفشل في التعبير عن بروتين KIT، يقترح أن هذا الصمت بالترجمة Transcriptional Silencing يحدث من خلال آلية مختلفة [31].
- من ناحية ثانية، العديد من GISTs سلبية KIT لديها طفرات تفعيلية في RTK آخر (PDGFRα) [Figure (3)].
- **حوالي 10% من GISTs عند البالغين تعوزها الطفرات في كل من KIT وPDGFRα**. تلك الأورام غالباً ما تتوضع في المعدة، متعددة البؤر ويمكن أن يكون لها سير سريري مهاود Indolent [28,45]. في الداء الانتقالي، **GISTs ذات النمط الوحشي لـ KIT/PDGFRα أكثر مقاومة على Imatinib وأكثر حساسية للـ Sunitinib من GISTs مع الكيناز الطافر..**

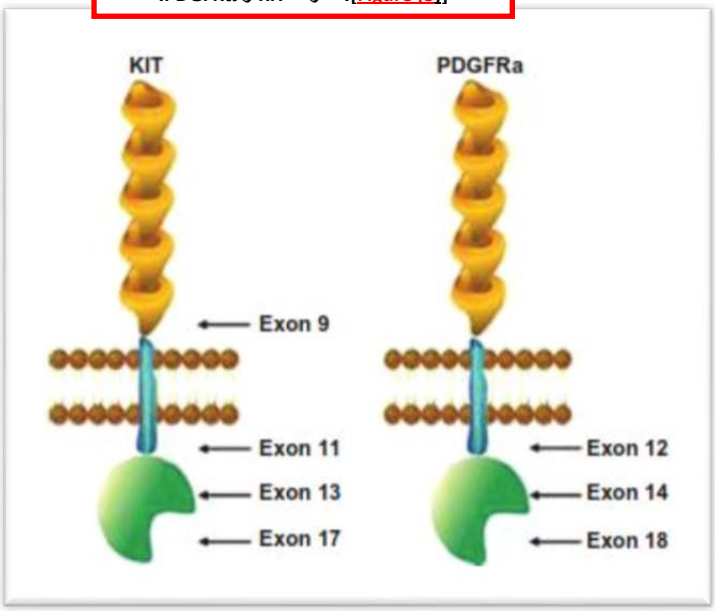
(2.3.1) الطفرات في PDGFRα.

قسم من GISTs يعوزه طفرات KIT و لديه طفرات تفعيلية في RTK متعلق به, PDGFRα [5,23,24,46].

فإن مثبطات التيروزين كيناز Imatinib و Sunitinib لديها فعالية مثبتة مضادة للأورام حتى في حالة عدم وجود طفرة KIT و لكن بوجود اضطراب في سبيل PDGFRα (بما في ذلك GISTs, الأورام الرباطية Desmoid, و الساركوما الليفية الجلدية الحدبية Dermatofibrosarcoma Protuberans, DFSP). من جهة ثانية ليست كل طفرات التفعيل في PDGFRα متماثلة حيوياً, فبعضها لديه مقاومة نسبية للـ Imatinib و بعضها حساس عليه [5,20].

بسبب هذا التباين و كون التحليل الجزيئي Molecular Analysis لهذا النوع الخاص من طفرات PDGFRα لا يجرى نمطياً على هذه الأورام, **لذلك فإن المرضى مع أورام متقدمة تتماشى نسيجياً مع GIST لا يجب أن تحرم من إعطاء Imatinib حتى لو كانت سلبية KIT/PDGFRα.**

[Figure (3)]: طفرات KIT و PDGFRα.



(3.3.1) الطفرات في تحت وحدة الأنزيم SDH.

إن عدم تفعيل معقد الـ SDH Complex يبدو أنه حدث مشترك بين كل من GISTs الإفرادي Sporadic و المتلازمي Syndromic اللواتي يعوزها طفرة في KIT/PDGFRα. الطفرات الجسمية Somatic و الموروثة Germline في المورثات التي تشفر لتحت الوحدات B, C, and D للأنزيم SDH وصفت عند الأطفال مع حالات فردية من GISTs من النمط الوحشي لـ KIT/PDGFRα و عند الحالات التي تنشأ في سياق متلازمة كارني ستراتاكس Carney Stratakis [22].

(4.1) الأصل الخلوي Cellular Origin لـ GISTs.

التفاعلية المناعية لـ KIT أو PDGFRα يعتقد بأنها تعرف لمجموعة من الأورام التي تظهر تمايزاً باتجاه (أو مشتق من) **الخلايا الخلالية لكاجال Interstitial Cells of Cajal (ICC).** هذه الخلايا يشار إليها أحياناً بخلايا ناظم الخطا المعدي المعوي GI Pacemaker, و كوسيط بين التعصيب الذاتي لجدار الأمعاء و بين الخلايا العضلية الملساء نفسها [25]. أصبح من المسلم به أن GISTs تنشأ من الخلايا الجذعية إيجابية CD34 التي تقع ضمن جدار الأمعاء و تتمايز إلى النمط الشكلي لخلايا ناظمة الخطا [36-37].

(5.1) التشريح المرضي النسيجي Histopathology.

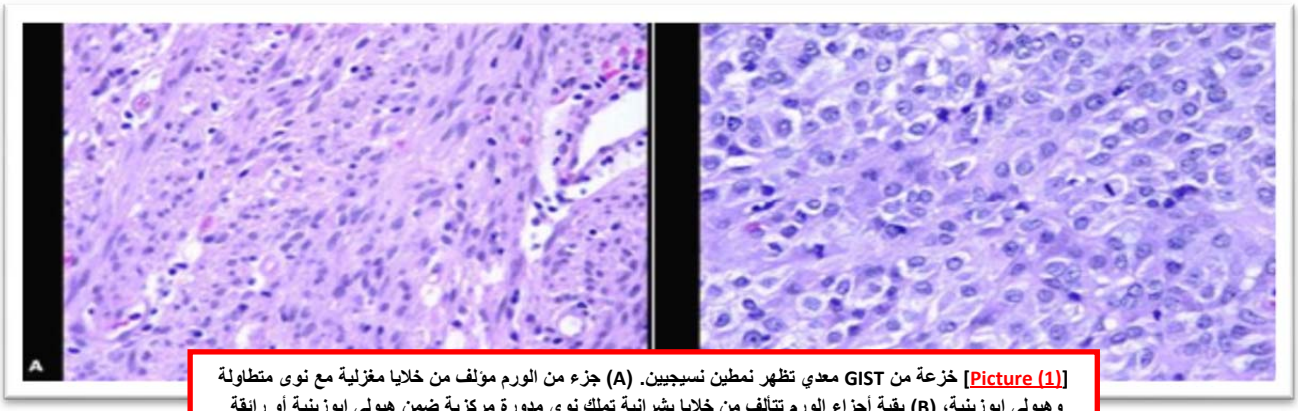
التمييز بين هذه الأورام عادة يتم من خلال التلوينات المناعية IHC و التقنيات التحليلية الجزيئية Molecular Analysis, على الرغم من وجود بعض التداخل [15]. مفتاح هذا التمييز هو التعبير شبه الكلي لـ KIT في GISTs. **حوالي 95% من GISTs هي إيجابية KIT, في حين 60 – 70% منها إيجابية CD34, 30 – 40% منها إيجابية αSMA, 5% منها فقط إيجابية بروتين S-100, و 1 – 2% منها إيجابية Desmin أو Keratin** [Table (2)] [1] [27- 7]. البنية الشكلية الخلوية للـ GISTs تتنوع بين سيطرة للخلايا مغزلية الشكل Spindle Cells و حتى الشكل البشراني Epithelioid. نسيجياً, فإن مظهر هذه الأورام عادة يقع في أحد هذه التصانيف الموحدة نسبياً:

- نمط الخلايا المغزلية Spindle – 70%
- النمط البشراني Epithelioid – 20%
- النمط المختلط Mixed – 10%

الجدول (2): التشخيص التفريقي بالتلوينات المناعية IHC لأورام الخلايا المغزلية Spindle Cells في الجهاز الهضمي.

النوع Type	CD117	CD34	Alpha Smooth Muscle Actin (αSMA)	S-100 Protein	Desmin
GISTs	+ (<95%)	+ (60-) (70%)	+/- (30-40%)	- (5+%)	نادر جداً
Leiomyoma	-	+ (10-) (15%)	+	-	+
Leiomyosarcoma	-	-	+	-	+
Schwannoma	-	-	-	+	-

إن GISTs سلبية KIT, التي تحمل طفرات في مورثة PDGFRα, تكون على الأغلب من النمط البشراني Epithelioid, و تتوضع غالباً في الثرب Omentum و المساريقا Mesentery [5].



[Picture (1)] خزعة من GIST معدي تظهر نمطين نسيجيين. (A) جزء من الورم مؤلف من خلايا مغزلية مع نوى متطاولة وهيولى إيوزينية، (B) بقية أجزاء الورم تتألف من خلايا بشرانية تملك نوى مدورة مركزية ضمن هيولى إيوزينية أو رائقة.

(7.1) المحددات الإنذارية Prognostic Determinants.

السلوك السريري لـ GISTs متباين بشكل كبير. المعايير لتعريف تلك الأورام التي من الأرجح أن تظهر سلوكاً خبيثاً (تنكس و/أو تنتقل) قد بحث عنها, حللت, و نوقش فيها لسنوات [32].

صفات الورم على CT أو الإيكو عبر التنظير ربما لا تقترح فحسب تشخيص GIST و لكن من الممكن أيضاً أن ترتبط مع نسبة النكس. الأورام الأكبر من 5 سم, المفصصة Lobulated, ذات التعزيز غير المتجانس Heterogeneous Enhancement, مع وجود ارتشاح في الشحم المساريقي, تقرح, ضخامة عقد لمفية ناحية Regional Lymphadenopathy, نمط النمو إلى الخارج Exophytic على CT أكثر احتمالاً لأن تنتقل [56-60]. بالمقارنة, GISTs ذات القدرة الأقل على الانتقال تميل لأن تعزز المادة الظليلة بشكل متجانس Homogeneous Pattern و تظهر نمطاً من النمو إلى داخل اللمعة Endoluminal. من وجهة نظر نسيجية, كمجموعة, تميل GISTs لأن تحمل صفات شكلية غير حاسمة Bland, على الرغم من المظهر الشكلي لا يتنبأ بالسلوك السليم. مع المتابعة طويلة الأمد, يظهر أنه تقريباً أية GIST تظهر مع أعراض سريرية أو علامات تقود إلى العلاج لديها القدرة على سلوك نمط خبيث [61]. من المقبول بشكل واسع حالياً أن مصطلحات مثل "سليم" و "خبيث" يجب ألا تطبق على GIST, بما أن تلك المصطلحات غير مفيدة سريرياً في تدبير المريض. **جميع حالات GISTs حالياً تعد ذات قدرة خبيثة**, التصنيفات المجمع عليها تركز على تقسيم الآفات إلى طبقات Stratifying (تصنيف الخطورة النسيجية السريرية Clinicopathobiologic Risk Categorization) بناء على الخطورة النسبية للنكس و الانتقال [8,37,38].

(1.7.1) حجم الورم Tumor Size, درجة الانقسامات Mitotic Rate, و التوضع Location.

حجم الورم ونسبة الانقسامات شكلت مقاربة NIH 2002 لتصنيف خطورة GISTs, كما في الجدول التالي [Table 7-25-38-39] [3].

الجدول (3): المقاربة المقترحة لتحديد خطورة السلوك الخبيث في GISTs.		
	الحجم Size. يمثل القطر المفرد الأطول. من المقبول به أن هذا قد يختلف قبل و بعد التثبيت Fixation و بين المشرحين. هذا بشكل عام لكن هناك توجه أنه ربما يجب أن تكون عتبة الحجم للسلوك الخبيث أقل بـ 1 – 2 سم في الأمعاء الدقيقة مقارنة مع باقي المناطق البدئية.	**عدد الانقسامات Mitotic Rate.** بشكل مثالي عدد الانقسامات يجب أن يكون معيارياً Standardized بناء على مساحة السطح المفحوص (بناء على حجم الساحات عالية التكبير HPF), لكن لا يوجد تعاريف متفق عليها في هذا المجال. على الرغم من أنه لا يمكن تجنب عدم الموضوعية في التعرف على عدد الانقسامات و تنوعها في الساحات عالية التكبير, إلا أنه يبقى ذو فائدة عالية.
منخفض الخطورة جداً.	< 2 cm	< 5/50 HPF
منخفض الخطورة.	2 – 5 cm	< 5/50 HPF
متوسط الخطورة.	< 5 cm	6 – 10/50 HPF
	5 – 10 cm	< 5/50 HPF
عالي الخطورة.	> 5 cm	> 5/50 HPF
	> 10 cm	أي HPF
	أي حجم.	> 10/50 HPF

اقترح تعديل لمعايير NIH من قبل Huang من أجل التمييز بشكل أفضل للصنف عالي الوفيات عن غيره [Table 5] [38]. في دراسة 289 مريض, البقيا التراكمية Cumulative Survival المرتبطة بالمرض لمدة 5 سنوات لـ GISTs, المستوى(I) 100%, المستوى (II) 96%, المستوى (III) 67%, المستوى (IV) 25%. على كل حال, هذا التعديل لا يأخذ المكان البدئي للورم بعين الاعتبار.

الجدول (4): معدلات البقيا بدون ترقي Progression-Free Survival في GISTs بناء على معدل الانقسامات و حجم الورم.					
حجم الورم cm	**معدل الانقسامات HPFs**	**نسبة المرضى بدون ترقي من خلال المتابعة طويلة الأمد حسب المكان البدئي %.**			
		المعدي Gastric (n=1055)	**الصائم/الدقاق Jejunum/Ileum (n=629)**	**العفج Duodenum (n=144)**	**المستقيم Rectum (n=111)**
≤ 2	≤ 5/50	100	100	100	100
2 – 5	≤ 5/50	98.1	95.7	91.7	91.5
5 – 10	≤ 5/50	96.4	76	66	43
> 10	≤ 5/50	88	48		

46	—	50 (عدد صغير من الحالات)	100 (عدد صغير من الحالات)	> 5/50	**≤ 2**
48	50	27	84	> 5/50	**2 – 5**
29	14	15	45	> 5/50	**5 – 10**
		10	14	> 5/50	**> 10**

(2.7.1) التصنيف المرحلي TNM.

الخاص بـ GISTs من قبل **AJCC/UICC** و طرح عام 2010 [Table (6)] [66].

الجدول (6) التصنيف المرحلي.For GISTs at All Sites				
Primary Tumor (T).				
TX.	**Primary Tumor Cannot Be Assessed.**			
T0.	**No Evidence For Primary Tumor.**			
T1.	**Tumor 2 Cm Or Less.**			
T2.	**Tumor More Than 2 Cm But Not More Than 5 Cm.**			
T3.	**Tumor More Than 5 Cm But Not More Than 10 Cm.**			
T4.	**Tumor more than 10 cm in greatest dimension.**			
Regional Lymph Nodes (N). If Regional Node Status is Unknown, Use N0 Not NX.				
N0.	**No Regional Lymph Node Metastasis.**			
N1.	**Regional Lymph Node Metastasis.**			
Distant Metastasis (M).				
M0.	**No Distant Metastasis.**			
M1.	**Distant Metastasis.**			
Anatomic Stage/Prognostic Groups.				
Stage.	**T.**	**N.**	**M.**	**Mitotic rate.**
Gastric GIST (Omentum)				
IA	**T1-T2**	**N0**	**M0**	**Low.**
IB	**T3**	**N0**	**M0**	**Low.**
II	**T1**	**N0**	**M0**	**High.**
	T2	**N0**	**M0**	**High.**
	T4	**N0**	**M0**	**Low.**
IIIA	**T3**	**N0**	**M0**	**High.**
IIIB	**T4**	**N0**	**M0**	**High.**
IV	**Any T**	**N1**	**M0**	**Any Rate.**
	Any T	**Any N**	**M1**	**Any Rate.**

Small intestinal GIST (Esophagus, Colorectal, Mesentery, and Peritoneum).				
I	T1-T2	N0	M0	Low.
II	T3	N0	M0	Low.
IIIA	T1	N0	M0	High.
	T4	N0	M0	Low.
IIIB	T2	N0	M0	High.
	T3	N0	M0	High.
	T4	N0	M0	High.
IV	Any T	N1	M0	Any Rate.
	Any T	Any N	M1	Any Rate.

الجدول (5): تعديل مقترح لمعايير NIH لتصنيف خطورة GISTs.

معايير NIH الأصلية.			المعايير المقترحة.		
مجموعة الخطورة Risk Group	الحجم cm	معدل الانقسامات Per 50 HPFs	مجموعة الخطورة Risk Group	الحجم cm	معدل الانقسامات Per 50 HPFs
منخفض الخطورة جداً.	< 2	< 5	Level(I)	≤ 5	< 5
منخفض الخطورة.	2 – 5	< 5	Level (II)	< 5	6 – 10
متوسط الخطورة.	< 5	6 – 10		5 – 10	< 5
	5 – 10	< 5	Level (III)	≤ 5	> 10
عالي الخطورة.	> 5	> 5		5 – 10	6 – 10
	> 10	أي HPF		> 10	< 5
	أي حجم.	> 10	Level (IV)	> 5	> 10

(3.7.1) تمزق الورم Tumor Rupture.

يعد تمزق الورم (العفوي Spontaneous أو الجراحي Surgical) عامل خطورة مستقل Independent Risk Factor يؤثر سلبياً على البقيا بدون نكس [44-45].

(4.7.1) أهمية النمط المورثي للورم Tumor Genotype و حالة الطفرات في الكينازات المختلفة على الإنذار Prognosis.

(1.4.7.1) طفرات KIT.

المرضى الذين لديهم طفرات مورثة KIT أسوأ إنذاراً من أولئك مع النمط الوحشي Wild Type لـ KIT [47-48].
على كل حال, **ليس من الواضح فيما إذا كان وجود أو غياب طفرة مورثة KIT بحد ذاتها يلعب دوراً إنذارياً**

سلبياً.

على كل حال, هناك أنواع محددة من طفرات KIT تترافق مع نمط شكلي عدواني, بما في ذلك الطفرات في Exon 9 [38-47]. النمط الخاص بحذف Exon 11 له ايضاً أهمية إنذارية, على الرغم من أن البيانات في هذا المجال متضاربة [35-38]. **المرضى مع طفرات Exon 11 من الأرجح أن تستجيب على Imatinib أكثر من بقية الطفرات الأخرى (مثل Exon 9) أو التي من النمط الوحشي** [51]. ميزة Exon 11 لا تتأثر بجرعة Imatinib. بالمقارنة, المرضى الذين يحملون طفرات Exon 9 يبدو أنهم يعطون بقية بدون نكس Disease-Free Survival أفضل عندما يعالجون بجرعات عالية من Imatinib (800مغ مقابل 400مغ).

(8.1) المظاهر السريرية Clinical Manifestations.

- نزف هضمي صريح Overt: 40%
- كتلة بطنية: 40%
- ألم بطني: 20%

حولي ثلثي المرضى كان لديهم نزف هضمي صريح أو خفي. أقل من ذلك (25 – 40%) تظاهروا بانسداد معوي, بسبب كون الورم قد يخدم كنقطة بداية Lead Point لحدوث انغلاف معوي Intussusception. الانثقاب المعوي يمكن أن يحدث بشكل غير شائع. عدد نادر من المرضى يمكن أن يصفوا نقص سكر شديد ناتج عن الافراز نظير الورمي Paraneoplastic لعامل النمو المشابه للأنسولين IGF-2 [54].

GISTs يمكن أن يتطور بأي مكان من السبيل المعدي المعوي من المري إلى الشرج. و لكن **الأكثر شيوعاً في المعدة (40 – 60%)** و الدقاق/الصائم (25 – 30%) [39-42]. العفج (5%), الكولون و المستقيم (5 – 15%), المري (≥ 1%). الأورام التي تفتقر لأي علاقة مع جدار المعي تدعى Extragastrointestinal GISTs (EGISTs), و تتطور خلف البريتوان و في المساريقا و الثرب [55-56].

GISTs تنتقل عادة إلى الكبد و البريتوان و نادراً ما تصيب العقد اللمفية الناحية. و هي بشكل غير شائع تنتقل إلى الرئتين, و التي هي المكان الأشيع لانتقالات معظم ساركومات النسج الرخوة.

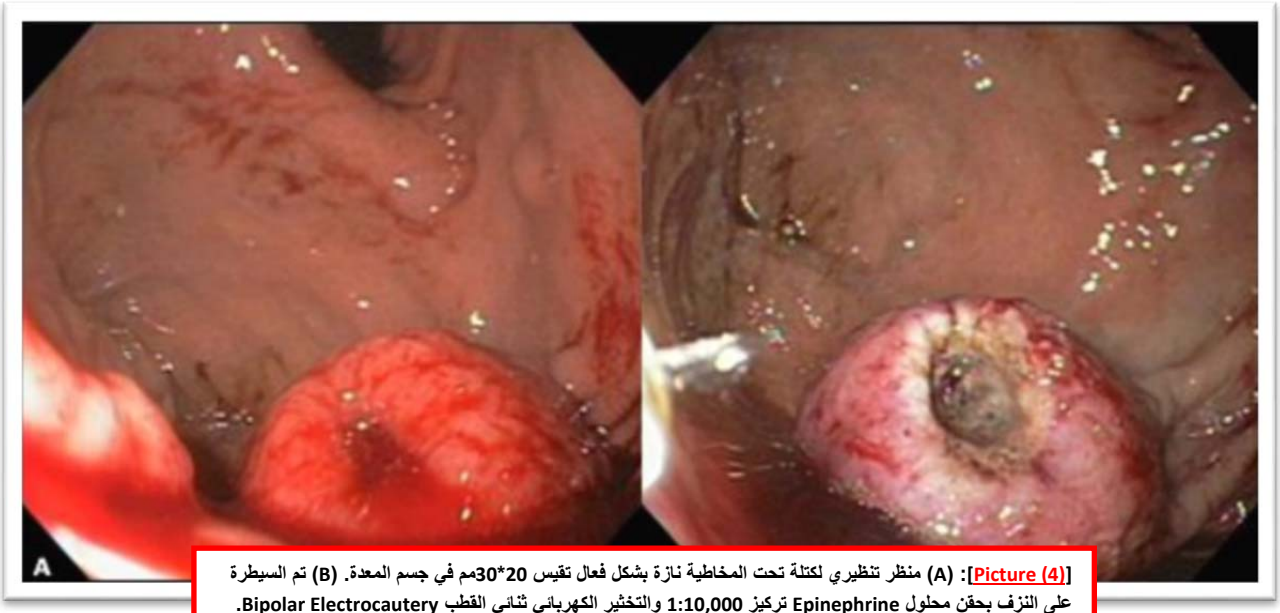
(9.1) الإجراءات التشخيصية Diagnostic Work-Up.

(1.9.1) التصوير الشعاعي MRI و CT.

على الرغم من أن MRI يملك قدرة تشخيصية تضاهى بتلك مع CT [58] و لا يوجد فيه أي تعرض شعاعي, يبقى CT هو الدراسة الشعاعية البدئية المفضلة للمسح Screening و التصنيف المرحلي Staging, باستثناء, المرضى الذين لا يستطيعون تلقي وسيط التباين وريدياً. CT أفضل بشكل عام في تقييم البطن, و بخاصة الأحشاء الجوفاء Hollow Viscera, من MRI. في **حين يكون MRI مفضل لمرضى GISTs في مواقع خاصة, مثل الشرج و الكبد.** بالنسبة لتلك البنى الثابتة, يمكن أن يقدم MRI تحديداً تشريحاً أفضل, و بخاصة حالات التقييم قبل الجراحة. المظهر المعتاد لـ GIST على CT هو كتلة صلدة ذات حواف ناعمة Smoothly

Contoured و تعزز المادة الظليلة بشكل ساطع Brightly. الأورام الكبيرة جداً (> 15 سم) يمكن أن تظهر بشكل أكثر تعقيداً بسبب النخر, النزف, أو المكونات المتدركة Degenerating. و لربما يكون من الصعب تحديد منشأ كتلة كبيرة بسبب النمو الخارجي Exophytic.

(2.9.1) التنظير الهضمي العلوي Upper Endoscopy.



[Picture (4)]: (A) منظر تنظيري لكتلة تحت المخاطية نازة بشكل فعال تقيس 20*30مم في جسم المعدة. (B) تم السيطرة على النزف بحقن محلول Epinephrine تركيز 1:10,000 والتخثير الكهربائي ثنائي القطب Bipolar Electrocautery.

الخزعات عبر التنظير باستخدام الإجراء القياسي عادة لا تسفر عن نسيج كافي للتشخيص [87]. الخزعة بالإبرة الدقيقة الموجهة بالإيكو عبر التنظير يمكن أيضاً ألا تحصل على نسيج كافي, و لكنها يمكن أن تستثني آفات أخرى تنشأ تحت المخاطية. الخزعات بالشرك Snare Biopsy (أي من خلال عقدة لاستئصال البوليب و يستخدم لإزالة كمية كبيرة من النسيج) يمكن أن تسبب الانثقاب Perforation و يجب بشكل عام تجنبها باستثناء في حالات منتقاة بعناية [59].

(3.9.1) الإيكو عبر التنظير EUS.

EUS هو الوسيلة الأكثر دقة لتمييز الأورام العضلية الملساء السليمة Leiomyomas عن بقية الآفات تحت المخاطية [88,89]. الأورام العضلية الملساء السليمة تنشأ من الطبقة منخفضة الصدى الرابعة 4th Hypoechoic Layer (العضلية الخاصة Muscularis Propria), مميزة إياها عن آفات أخرى أكثر سطحية [Picture (5)]. الصفات الصدوية الخاصة يمكن أن تفرق الأورام العضلية الملساء السليمة عن بقية الآفات تحت المخاطية, مثل الأورام الشحمية السليمة Lipoma أو الدوالي المريئية المعدية Esophagogastric Varices, و من آفات أخرى مثل اللمفومات Lymphoma, الكارسينوئيد Carcinoid, بنكرياس متبقي Pancreatic Rests, و البوليبات. في دراسة واحدة, شخص EUS بشكل صحيح 48 من أصل 50 آفة تحت مخاطية مثبتة بالتشريح المرضي أو التصوير الوعائي Angiography [89].

(4.9.1) FNA الموجهة بواسطة EUS.

الجمع بين التحليل الخلوي, التلوينات المناعية, و إجراء RT-PCR من أجل طفرات KIT يمكن أن يسمح بتشخيص بعض الآفات بواسطة FNA. في دراسة لـ 65 مريض أجروا EUS-FNA لآفات تحت المخاطية في السبيل المعدي المعوي العلوي, من بين 28 آفة مع تشخيص تشريحي مريضي دقيق, الحساسية التشخيصية لـ EUS-FNA كانت 82% و النوعية 100% [91].

(5.9.1) الحاجة إلى خزعة قبل الجراحة Preoperative Biopsy.

التشخيص قبل الجراحي لـ GIST يتطلب درجة عالية من الشك و الألفة Familiarity مع مظهره الشعاعي. **الخزعة قبل الجراحة غير منصوح بها بشكل عام لآفة قابلة للاستئصال Resectable عالية الاشتباه لـ GIST, و المريض ما عدا ذلك جراحي.** على كل حال, الخزعة مفضلة لتأكيد التشخيص إذا كان هناك شك بداء انتقالي Metastatic أو كان هناك رغبة بإعطاء Imatinib قبل الجراحة Neoadjuvant لآفة كبيرة متقدمة موضعياً.

إذا تقرر أخذ خزعة, الخزعة الموجهة بـ EUS مفضلة على الخزعة عبر الجلد Percutaneous [54]. الخزعة عبر الجلد الموجهة بالأشعة Image-Guided Percutaneous Biopsy تحمل خطراً نظرياً بتمزق محفظة الورم و انتشار المرض إلى البريتوان. على كل حال, الخزعة عبر الجلد لآفة مشتبهة بكونها GIST يمكن أن يستطب عند مريض لديه داء غير قابل للاستئصال بشكل واضح.

(6.9.1) PET scan.

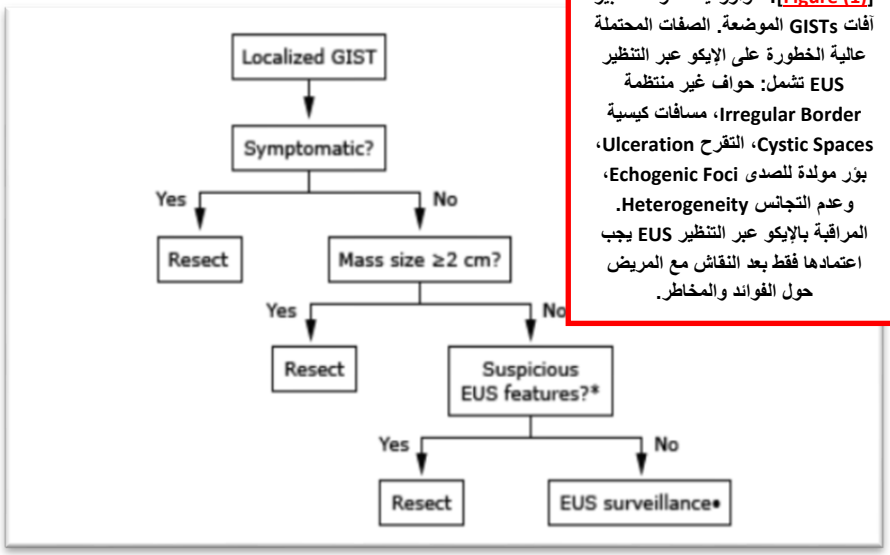
إن المسح FDG-PET بواسطة فلورو ديوكسي غلوكوز Fluoro Deoxy Glucose (FDG-PET) عالي الحساسية لكشف أورام Highly Sensitive ذات استقلاب عالي للغلوكوز High Glucose Metabolism, بما في ذلك GIST و لكنه **ليس نوعياً للتشخيص.** لم يستبدل CT كوسيلة شعاعية أساسية في المرضى المشتبهين بحملهم لورم متوسطي معدي معوي. **حساسية PET في حالات GIST (بما في ذلك الآفات الانتقالية) هي 86 – 100%** [60-61]. يمكن أن يكون PET مفيداً في كشف الورم البدئي لنقيلة مجهولة المنشأ أو تفسير الغموض في موجودات CT (عندما تكون موجودات CT غير حاسمة أو غير متماشية مع الموجودات السريرية) [53].

الفصل (2): العلاج الموضعي لأورام اللحمة المعدية المعوية.

Chapter (2): Local Treatment for Gastrointestinal Stromal Tumors.

(1.2) مبادئ جراحية عامة General Surgical Principles.

الهدف من المعالجة الجراحية هو **الاستئصال الكامل بشكل كتلة واحدة Complete Gross Resection مع الحفاظ على المحفظة الكاذبة سالمة Intact Pseudocapsule دون تمزق**, إذا كان ممكناً. الاستئصال القطعي Segmental للمعدة أو الأمعاء الدقيقة يجب أن يجرى بهدف الوصول إلى حواف استئصال حرة. الاستئصال الأوسع لنسج غير مصابة لا يحمل أي فائدة إضافية. على كل حال, الاستئصال البسيط حول سرير الورم Peritumoral يجب تجنبه, حيث أنه يقود إلى نسبة عالية من النكس الموضعي خاصة Local Recurrence في الساركومات العضلية الملساء Leiomyosarcoma [36]. **استئصال العقد اللمفاوية Lymphadenectomy روتينياً غير ضروري لأن النقائل العقدية نادرة..**



[Figure (1)]: خوارزمية مقترحة لتدبير آفات GISTs الموضعة. الصفات المحتملة عالية الخطورة على الإيكو عبر التنظير EUS تشمل: حواف غير منتظمة Irregular Border، مسافات كيسية Cystic Spaces، التقرح Ulceration، بؤر مولدة للصدى Echogenic Foci، وعدم التجانس Heterogeneity. المراقبة بالإيكو عبر التنظير EUS يجب اعتمادها فقط بعد النقاش مع المريض حول الفوائد والمخاطر.

- في تنظير البطن Laparotomy, يجب استقصاء كامل البطن, مع إعطاء انتباه خاص إلى السطوح البريتوانية و الكبد لاستثناء أي امتداد نقائلي. يجب التعامل مع الورم بحرص لتجنب تمزق الورم, و الذي يزيد بشكل ملحوظ من خطورة نكس المرض.

- **الحاجة للوصول إلى حواف مجهرية سلبية Negative Microscopic Margins غير مؤكد مع آفات GISTs الكبيرة (> 10 سم).** تدبير الحواف الإيجابية بناء على تقرير التشريح المرضي الأخير بعد العمل الجراحي غير محدد و تعتمد على ما إذا كان الجراح يعتقد أن الموجودات المجهرية تعكس بدقة العمل الجراحي المجرى [53-46]. على الرغم من أن المرضى الذين أجري لهم استئصال غير كامل مجهرياً يعانون من نسبة أعلى من النكس الموضعي, فإن عوامل أخرى كالدرجة النسيجية للورم و الحجم تلعب دوراً أكبر في تحديد خطورة النكس. مخاطر و فوائد إعادة الاستئصال Reexcision مقابل

البدء بـ Imatinib يجب أن تأخذ بعين الاعتبار [53].

- الاستئصال عبر التنظير Laparoscopic Resection لآفات GISTs المعدية هو آمن و فعال [65-66] و لكن يجب أن يجرى فقط بيد جراح خبير في الاستئصال التنظيري Laparoscopic Management للأورام.
- هناك خبرة قليلة بالاستئصال التنظيري Laparoscopic لآفات GISTs في الأمعاء الدقيقة [67-78].

الاستئصال التام Complete Resection ممكن في الغالبية العظمى من آفات GISTs الموضعة Localized, و لكن فقط نصف الحالات تبقى بدون نكس مدة 5 سنوات أو أكثر [28-39]. البيانات من دراسة **ACOSOG Z9001** تقدم دليلاً جيداً أن إعطاء سنة واحدة من العلاج المتمم بـ Imatinib فعال في إنقاص نكس آفات GISTs خلال السنة الأولى من العلاج, و إعطاء Imatinib مصادق عليه من قبل FDA للعلاج المتمم لآفات GISTs ≤ 3 سم مستأصلة بشكل كامل. الوكالة الأوروبية للدواء European Medicines Agency تنصح بالعلاج المتمم بـ Imatinib في مرضى GISTs المستأصل الذي يكون عالي الخطورة للنكس. و خصصوا بأن مرضى GISTs منخفضي الخطورة جداً Very Low Risk و منخفضي الخطورة Low Risk يجب ألا يتلقوا العلاج المتمم بـ Imatinib.

(4.2) العلاج بـ Imatinib قبل الجراحة Neoadjuvant و العلاج المتمم Adjuvant.

قبل عام 2001, الجراحة كانت العلاج الوحيد المتاح لـ GISTs. في حوالي نصف المرضى الاستئصال الكامل غير ممكن, و متوسط البقيا Median Survival كان 10 – 23 شهراً [39]. حصل تطور درامي عند التعرف على طفرات التفعيل في مورثات KIT/PDGFRα التي تفعل النمو في هذه الخلايا السرطانية. هذا قاد إلى تطوير علاجات جهازية فعالة في شكل جزيئات صغيرة من مثبطات التيروزين كيناز TKIs مثل Imatinib. بعد إدخال Imatinib, البقيا في GISTs المتقدم كانت 60 شهر في أطول فترة متابعة حتى الآن [73]. إن نجاح هذه الأدوية في الحالات المتقدمة من GISTs أعطى المزيد من الاهتمام بإعطائها في العلاج المتمم لمرضى ذوي خطورة عالية للنكس بعد الاستئصال الجراحي الكامل. بشكل كبير بناء على دراسة أنجزت من قبل المجموعة الورمية التابعة للكلية الأمريكية للجراحين American College of Surgeon's Oncology Group (**ACOSOG Z9001**), و التي أعطت نقص ملحوظ في النكس بعد إعطاء سنة واحدة من العلاج المتمم, **وافقت FDA على استعمال العلاج المتمم لأي GIST بدئي ≤ 3 سم.** على كل حال, بقي عدد من الأسئلة السريرية مطروحاً, بما في ذلك الفائدة طويلة الأمد من معالجة كهذه, التصنيف المثالي لخطورة المرض, و مدة إعطاء العلاج المتمم.

نسب الاستجابة العالية المشاهدة مع Imatinib في الداء المتقدم قادت إلى التفكير بإعطاء Imatinib قبل المعالجة الموضعية Locoregional Therapy للورم. الهدف من المعالجة قبل الجراحية هي إنقاص حجم الورم, مما يسهل استئصاله جراحياً و/أو يزيد من احتمالية الحفاظ على الأعضاء المجاورة. على الرغم من أنه لا يوجد إجماع على استطبابات العلاج قبل الجراحي بـ Imatinib, يجب التفكير بإعطائه عند المرضى غير القابلين للاستئصال, أو قابل للاستئصال بشكل حدي متقدم موضعياً, أو قابل للاستئصال لكنه يتطلب تخريب واسع للأعضاء المجاورة. هناك حالة أخرى حيث يمكن أن يكون العلاج قبل الجراحي Neoadjuvant مفيداً عندما يتوضع GIST في المري, الوصل المعدي المريئي Esophagogastric Junction, العفج, أو الجزء

القاصي من المستقيم [73]. **العلاج قبل الجراحي يسمح بتقليص الورم و يمكن من استئصال موضعي محافظ Conservative أكثر بدلاً عن الجراحة الجذرية Radical Surgery.** الخطة العلاجية المعتادة تتضمن شوطاً من Imatinib (من 3 – 9 أشهر و أقل من ذلك إذا تم الوصول إلى الفعالية القصوى Plateau للعلاج), مع دراسات شعاعية متكررة و إعادة التقييم للجراحة. القرار بمدة إعطاء Imatinib أو متى نجري العمل الجراحي (عند القابلية الأولى للاستئصال First Resectability مقابل الوصول للاستجابة العظمى Maximal Response) يجب أن يؤخذ عند كل مريض على حدة. الإحالة إلى فريق متعدد الاختصاصات Multidisciplinary Team خبير بعلاج GISTs منصوح به في جميع الحالات.

(5.2) دور الجراحة عند المرضى مع داء انتقالي Metastatic.

على الرغم من أن العلاج بـ TKIs أصبح الخط الأول في علاج GIST الانتقالي, هناك عدة أسباب للتفكير بالاستئصال الجراحي في المرضى الذين يتلقوا TKIs من أجل الداء الانتقالي.

- **في حين أن TKIs يسيطر على نمو الورم في 80% من المرضى, الاستجابة التامة نادراً ما تحصل** [71-75-76]. حتى الكتل الورمية التي تبدو غير عيوشة Nonviable على التصوير الاستقلابي (مثل PET Scan) تحتوي عادة على خلايا ورمية عيوشة Viable [76-75].
- **معظم المرضى الذين يستجيبون في البداية على Imatinib يطورون أخيراً مقاومة عليه من خلال طفرات إضافية في مورثة KIT.** متوسط الزمن للترقي Median Time to Progression هو حوالي سنتين. و من ذلك الحين و صاعداً, فإن البدائل العلاجية محدودة. فقط قلة من المرضى تستفيد من زيادة جرعة Imatinib إلى 800 مغ أو التبديل إلى Sunitinib. من حيث المبدأ, استئصال الداء المتبقي Residual Disease يمكن أن يؤخر أو يمنع تطور النسائل المقاومة Resistant Clones من خلال إنقاص الحمل الورمي Tumor Burden. و في بعض المرضى, قد يطيل ذلك من الزمن حتى ترقي المرض.
- الكبد و البريتوان هما المكان الأشيع للنقائل, و في حوالي 25 – 30% من المرضى الذين لديهم داء ناكس Recurrent أو انتقالي يكون لديهم داء قابل للاستئصال Resectable.

(1.5.2) توقيت التداخل الجراحي Surgical Intervention.

التوقيت المناسب للتداخل الجراحي غير معروف. **البعض اقترحوا معالجة المرضى بـ 6 – 9 أشهر من TKIs بعدها التفكير بالجراحة إذا بدا الداء قابلاً للاستئصال بشكل واسع**[]. على الرغم من استمرار الحمل الورمي بالتناقص حتى بعد سنة من إعطاء Imatinib, متوسط الوقت للوصول إلى الاستجابة الفضلى Best Response كانت 3,5 شهر, و هناك زيادة قليلة في تقلص الورم Tumor Shrinkage بعد 9 أشهر. جميع المرضى المعالجين بالمعالجة قبل الجراحة بـ Imatinib يجب أن يتابعوا المعالجة بـ TKIs بعد العمل الجراحي, و بشكل نمطي مع العامل و الجرعة نفسها. نظرياً, هذا يزيد من الفائدة المستحصلة من TKIs بتطويل الزمن الذي يكون فيه المريض يتلقى الدواء قبل الانتقال إلى الخط الثاني من العلاج.

(2.5.2) استئصال الفص الكبدي Hepatic Resection في حالة النقائل الكبدية Liver Metastases.

الكبد هو المكان الأولي للنكس عند 67% من مرضى GIST الناكس [39]. قبل عصر Imatinib, كان هؤلاء المرضى يعالجون مثل بقية ساركومات النسج الرخوة الانتقالية إلى الكبد, مع الاستئصال عندما يكون ممكناً من الناحية التقنية Technically Feasible [77-78]. البيانات المتوافرة من نقائل GISTs الكبدية تقترح بقيا لمدة 5 سنوات 27 – 34% في المرضى الذين أجروا الاستئصال الجراحي فقط [ ]. بالنسبة للمرضى مع انتقالات كبدية معزولة Isolated Liver Metastases, **الاستئصال الكبدي المترافق مع Imatinib يقدم الفرصة الأعظم للضبط طويل الأمد للداء Long-Term Disease Control** [80-82]. شوط من العلاج قبل الجراحي (3 – 9 أشهر) مفضل في معظم الحالات, حيث يسمح ذلك بإنقاص اتساع العمل الجراحي المطلوب, و يسمح بالاختيار الحيوي "Biologic Selection" للمرشحين الأفضل للجراحة, بخاصة إذا كان هناك تخطيط لعمل جراحي واسع. كمثال, في حالة الآفات المتعددة Multiple ثنائية الجانب Bilateral (و التي هي شائعة في GISTs), مقاربة من مرحلتين مطلوبة, مع أو بدون تصميم لوريد الباب Portal Vein Embolization لزيادة حجم البقايا الكبدية Liver Remnant المستقبلية قبل الاستئصال الكبدي [157]. من المكونات الهامة لتقييم الاستجابة الدورية خلال إعطاء Imatinib قبل العمل الجراحي هو فهم أن **الاستجابة للعلاج لا تكون من خلال تغير في حجم الورم أو قطره, و إنما غالباً تغير في كثافة الورم Density** (أي تطور بنى كيسية Cystic Structures) و توعيته. هذا يجعل معايير الاستجابة Response Criteria المبنية على حجم الورم مثل معايير Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) أقل فائدة [Table (9)].

الجدول (9): معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST).

تقييم الاستجابة. Response Assessment.	معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة (2000). RECIST Guideline, Version 1.0 (2000)	معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة (2009). RECIST Guidelines, Version 1.1, CHOI Criteria (2009).
آفات هدفية Target Lesions.		
استجابة تامة. CR (Complete Response).	اختفاء كل الآفات الهدفية. Disappearance of all target lesions.	اختفاء كل الآفات الهدفية مع النقص في قياس المحور القصير لجميع العقد اللمفاوية المرضية لأقل من 10 مم. Disappearance of all target lesions and reduction in the short axis measurement of all pathologic lymph nodes to ≤10 mm.

استجابة جزئية. **PR (Partial Response).**	نقص ≤ 30% في مجموع القطر الأطول للآفة الهدفية مقارنة مع القيمة القاعدية. ≥30 percent decrease in the sum of the longest diameter of the target lesions compared with baseline.	نقص ≤ 30% في مجموع القطر الأطول للآفة الهدفية مقارنة مع القيمة القاعدية. ≥30 percent decrease in the sum of the longest diameter of the target lesions compared with baseline.
داء مترقي. **PD (Progressive Disease).**	زيادة ≤ 20% في مجموع القطر للآفة الهدفية مقارنة بالمجموع الأصغر للقطر الأطول المسجل منذ بدء العلاج. ≥20 percent increase in the sum of the longest diameter of the target lesions compared to the smallest sum of the longest diameter recorded since treatment started. **أو** ظهور آفة جديدة أو أكثر. The appearance of one of more new lesions.	زيادة ≤ 20% و على الأقل 5 مم في مجموع القطر الأطول للآفة الهدفية مقارنة بالمجموع الأصغر للقطر الأطول المسجل. ≥20 percent increase of at least 5 mm in the sum of the longest diameters of the target lesions compared with the smallest sum of the longest diameter recorded. **أو** ظهور آفات جديدة مقارنة بتلك المكتشفة سابقاً بواسطة FDG-PET. The appearance of new lesions including those detected by FDG-PET.
داء مستقر. **SD (Stable Disease).**	لا يقع في أي من تصنيفي الاستجابة الجزئية أو الداء المترقي. Neither PR nor PD.	لا يقع في أي من تصنيفي الاستجابة الجزئية أو الداء المترقي. Neither PR nor PD.
آفات غير هدفية Non-target lesions.		
استجابة تامة. **CR (Complete Response).**	اختفاء كل الآفات غير الهدفية و عودة سويات الواسمات الورمية إلى القيمة الطبيعية. Disappearance of all non-target lesions and normalization of tumor marker levels.	اختفاء كل الآفات غير الهدفية و عودة سويات الواسمات الورمية إلى القيمة الطبيعية. Disappearance of all non-target lesions and normalization of tumor marker levels.

استجابة غير تامة, داء مستقر. IR (Incomplete Response), SD (Stable Disease).	بقاء واحدة أو أكثر من الآفات غير الهدفية و/أو ثبات لسويات الواسمات الورمية فوق الحدود الطبيعية. Persistence of one or more non-target lesions and/or the maintenance of tumor marker levels above normal limits.	بقاء واحدة أو أكثر من الآفات غير الهدفية و/أو ثبات لسويات الواسمات الورمية فوق الحدود الطبيعية. Persistence of one or more non-target lesions and/or the maintenance of tumor marker levels above normal limit.
داء مترقي. PD (Progressive Disease).	ظهور آفة جديدة أو أكثر و/أو ترقي واضح في آفات غير هدفية موجودة. Appearance of one or more new lesions and/or unequivocal progression of existing non-target lesions.	ظهور واحدة أو أكثر من الآفات الجديدة أو ترقي واضح. The appearance of one of more new lesions or unequivocal progression. إذا كان المريض لديه داء مقيس, زيادة هامة في الترقي الورمي لبعض الآفات, حتى لو كان هناك داء مستقر أو استجابة جزئية في آفات هدفية أخرى. If patient has measurable disease, an increase in the overall level, or substantial worsening in non-target lesions, such that tumor burden has increased, even if there is a SD or PR in target lesions. إذا لم يكن هناك داء مقيس, زيادة في الحمل الورمي الكلي مقارنة بالأهمية مع زيادة مطلوبة لنقول أن الاستجابة جزئية في الداء المقيس (كأن يكون هناك زيادة في كمية الانصباب الجنبي من أثر إلى كبير, أو زيادة في الاصابة اللمفاوية من موضعة إلى معممة). If no measurable disease, an increase in the overall tumor burden comparable in magnitude to the increase that would be required to declare PD in measurable disease (eg, an increase in pleural effusions from trace to large, or an increase in lymphangitic disease from localized to widespread).

(7.2) المتابعة بعد العلاج Post Treatment Follow-Up.

لا يوجد هناك توصيات مبنية على البينة Evidence-Based Guidelines عن الشكل الملائم للمتابعة بعد علاج GIST, و لا يوجد هناك إجماع Consensus على هذه المسألة. توصيات **NCCN** تقترح التالي [62]:

- لآفات GISTs المستأصلة بشكل كامل, القصة المرضية و الفحص السريري كل 3 – 6 أشهر لمدة 5 سنوات, ثم سنوياً. ينصح بإجراء CT كل 3 – 6 أشهر لمدة 5 سنوات, ثم سنوياً.
- للمرضى مع داء متقدم موضعياً Locally Advanced أو انتقالي و الذين يتلقون Imatinib, القصة المرضية و الفحص السريري مع CT البطن و الحوض كل 3 – 6 أشهر.

التوصيات المبنية على الإجماع للمتابعة بعد العلاج للساركومات داخل البطنية و خلف البريتوانية متوافرة من NCCN و تشمل التالي:

- للأورام المستأصلة بشكل كامل Completely Resected, الفحص السريري مع التصوير البطني الحوضي كل 3 – 6 أشهر لمدة 2 – 3 سنة, ثم سنوياً, مع الأخذ بالاعتبار تصوير الصدر.
- بالنسبة للساركومات العضلية الملساء المستأصلة مع حواف إيجابية Positive Margins, الفحص السريري مع التصوير البطني الحوضي كل 3 – 6 أشهر لمدة 2 – 3 سنة, ثم كل ستة أشهر لمدة سنتين, ثم سنوياً بعد ذلك, مع الأخذ بالاعتبار "consider" لتصوير الصدر.
- في كلا الحالتين, لا يوجد توصيات نوعية لتصوير الصدر دورياً Periodic Chest Imaging. على كل حال, بسبب نسبة النقائل الرئوية المرتفعة مع الساركومات العضلية الملساء المتوضعة حشوياً Visceral Leiomyosarcomas و خلف البريتوان Retroperitoneal (مقارنة مع الأنماط النسيجية الأخرى), ينصح بتصوير الصدر بالإضافة إلى البطن و الحوض بشكل دوري في هذه الحالات. بعض الأطباء السريريين يقومون بشكل روتيني بمراقبة تصوير الصدر لجميع المرضى مع أورام كبيرة عالية الدرجة بغض النظر عن الحالة النسيجية.

.

الفصل (3): مثبطات التيروزين كيناز في أورام اللحمة المعدية المعوية المتقدمة.

Chapter (4): Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy for Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors.

(1.3) مقدمة Introduction.

قبل العام 2000, لا يوجد أي علاج معروف لـ GISTs الانتقالي Metastatic أو غير القابل للاستئصال Unresectable. منذ وقت طويل تم الاتفاق على أن ساركومات السبيل المعدي المعوي تملك نسب استجابة منخفضة على العلاج الكيماوي مقارنة مع ساركومات النسج الرخوة Soft Tissue Sarcomas في المواضع البدئية الأخرى, مما يشير إلى معدلات المقاومة البدئية Primary Resistance العالية للعلاج الكيماوي في هذه الأورام[].

تطور علاج GIST بشكل ثوري بعد اكتشاف التفعيل من خلال الطفرات في KIT/PDGFRα الذي يحرض النمو في هذه الخلايا الورمية. هذا التطور قاد إلى علاجات جهازية فعالة في شكل جزيئات صغيرة من مثبطات مستقبل التيروزين كيناز TKIs. الـ Imatinib (**Gleevec**®), الدواء الأولي Prototype Drug, تمت الموافقة عليه في البداية لمعالجة الابيضاض النقوي المزمن CML.

بعد ذلك تبين أن العلاج الجزيئي الهدفي Molecularly Targeted Therapy بالـ Imatinib قد أحدث فائدة سريرية درامية Dramatic سريعة Rapid طويلة الأمد Sustained في GISTs أيضاً. هذه العوامل تثبط الإشارة عبر KIT أو PDGFRα من خلال الارتباط بالجيب الارتباطي Binding Pocket لـ ATP المطلوب من أجل فسفرة Phosphorylation و تفعيل المستقبل. TKIs الأخرى تثبط عدة أنواع من التيروزين كيناز, بما في ذلك KIT (و تسمى TKIs متعددة الأهداف Multitargeted TKIs). بعض البيانات تقترح حدوث استجابة مناعية Immune Response ضد GIST ترتبط بنتائج سريرية أفضل عند علاج GIST بالـ Imatinib.

(2.3) فعالية الـ Imatinib.

منذ أول تقرير حالة لمريض مع GIST مترقي بسرعة Rapidly Progressive و الذي استفاد بشكل درامي طويل الأمد خلال شهر واحد من المعالجة بـ Imatinib [199], تم إجراء **العديد من الدراسات التي أكدت فائدة هذا العامل في الداء المتقدم Advanced Disease** [Table (11)] [156,200-203].

- على سبيل المثال في دراسة Phase II, 147 مريض تلقوا إما 400 مغ أو 600 مغ من Imatinib يومياً, 54% منهم كان لديهم استجابة شعاعية موثقة Documented Radiographic Response خلال ستة أشهر, مع عدم وجود فروق بين الجرعتين [201]. **أثبت PET أنه حساس Sensitive و**

مؤشر استجابة يمكن الاعتماد عليه Reliable Response Indicator مع نقص ملحوظ في قبط FDG Uptake مقارنة مع الدراسات القاعدية Baseline Studies, شوهد ذلك عند المستجيبين خلال 24 ساعة بعد الجرعة الأولى من Imatinib.

- **التأثيرات الجانبية كانت شائعة لكنها خفيفة بشكل عام.** يشمل هذا Grade 1,2 من الغثيان Nausea أو الإسهال Diarrhea في حوالي نصف المرضى, احتباس السوائل Fluid Retention (بشكل عام حول الحجاج Periorbital) في ثلاثة أرباع المرضى, التشنجات العضلية Muscle Cramps (40%) و التعب Fatigue (35%), نزف Hemorrhage معدي معوي أو داخل البطن (5%).

- تحت مجموعة معتبرة Sizeable Subset من المرضى في هذه الدراسة أظهرت بقيا طويلة الأمد على العلاج بـ Imatinib كخط أول 1st Line. في تقرير بدئي عن المتابعة طويلة الأمد لحشد من 56 مريض تابعوا تناول Imatinib لمدة تتجاوز 3 سنوات, 26 مريض (18% من الحشد الأولي Initial Cohort) بقوا على Imatinib المستمر منذ دخول الدراسة بمتوسط متابعة 9,4 سنة [204]. الاحتمالية الكلية Overall Likelihood للبقاء دون نكس PFS بعد 9 سنوات أو ما بعد ذلك تعتمد على حجم الورم عند التشخيص البدئي و تراوح بين 29% عند المرضى الذين حجم الورم الأولي لديهم < 39,1 مم^3 إلى 3% عند المرضى مع حجم الورم الأولي > 262,6 مم^3. النسب الموافقة للبقيا الكلية OS كانت 58%, 23% على الترتيب.

- بعد استخدام الـ Imatinib, متوسط البقيا في مرضى GIST المتقدم ازداد بالمتوسط من 18 إلى 57 شهر في الدراسة التي قامت بأطول فترة متابعة حتى الآن [172].

الجدول (11): نتائج المعالجة بالـ Imatinib في GISTs الانتقالي Metastatic.

الدراسة. Trial	المرحلة. Phase	عدد المرضى. No. of Patients	الجرعة اليومية. Dose in, mg/day	المتابعة (أشهر). Follow-up, Months	الاستجابة الأفضل, %. Best Response			
					CR	PR	SD	PFS
US Multicenter Blanke, C; 2008	II	73	400	63	—	61	16	20
		74	600		3	65		26
EORTC Verweij, J; 2004	III	470	400	25	5	45	32	2-year PFS 50%
		472	800					2-year PFS 56%
US Intergroup Blanke, C; 2008	III	361	400	54	—	43	32	18
		360	800					20

- على الرغم من الفعالية العالية للـ Imatinib في معظم المرضى مع GISTs انتقالية أو غير جراحية,

الاستجابة التامة نادرة (< 10%), و معظم المرضى الذين يستجيبون بشكل بدئي يطورون في النهاية مقاومة من خلال طفرات إضافية في KIT. متوسط الزمن حتى الترقي PFS هو بحدود 2 – 3 سنوات, على الرغم من أنه أطول في بعض الدراسات [207]. العوامل التي تؤثر على مدة ضبط الورم ليست مفهومة بشكل تام.

(1.2.3) تقييم الاستجابة على العلاج Assessing Response to Therapy.

الوسيلة المثلى لتقييم الاستجابة لـ TKIs مثل Imatinib ما زالت قيد التطوير.

(3.1.2.3) معايير RECIST مقابل معايير CHOI.

الاستجابة الشعاعية لـ TKIs غالباً ما تلاحظ من خلال النقص المبكر في كثافة الورم Tumor Density, متبوعة بالتراجع البطيء للورم Slow Tumor Regression. هذا النمط من الاستجابة لا يتلاءم بشكل جيد مع معايير Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), المبنية على قياسات الورم [Table (9)] [86-87]. بطريقة مماثلة, ترقي المرض في مرضى GIST يمكن أن لا يتم اكتشافه من خلال معايير RECIST. الترقي الورمي يمكن أن يتظاهر من خلال كتل ورمية جديدة أو مزدادة الحجم, أو امتلاء Filling-in في آفة منخفضة الكثافة Hypodense مسابقاً, أو نموذج "آفة منخفضة الكثافة ضمن كتلة Nodule within a Mass" [88]. أهمية التعرف على هذه الحالة المتأخرة هو أنه في حالة الاستئصال الكامل لمثل هذه النسائل المقاومة Resistant Clones, تستمر باقي المناطق حساسة على Imatinib [219].

هناك معايير بديلة لتقييم الاستجابة, تدعى معايير CHOI [90-91]. الباحثون في مركز M.D.Anderson أظهروا في البداية أن النقص 10% في قياس الورم وحيد البعد Unidimensional أو النقص 15% في كثافة الورم على CT مع حقن المادة الظليلة (كما يعكسه الاختلاف في التوهين Attenuation بين المادة المعطاة و الماء, و يعبر عنها بوحدات هاونسفيلد Hounsfield Units) تتماشى بشكل جيد مع الموجودات على PET و هي ذات قيمة تنبؤية Predictor للاستجابة على العلاج أفضل من RECIST القياسي [91].

(4.2.3) تأثير الطفرات على الاستجابة للعلاج Influence of Mutations on Response to Therapy.

نمط الطفرات في KIT و PDGFRα يتماشى مع الاستجابة السريرية على Imatinib [92-93]. هذه المسألة نوقشت في تقارير لـ 127 مريض GISTs يتلقون Imatinib, تفعيل الطفرات Activating Mutations في KIT وجد في 88% من المرضى و تفعيل الطفرات في PDGFRα وجد في 4,7% من المرضى [92]. جميع النظائر الطافرة Mutant Isoforms من KIT كانت مرتبطة مع الاستجابة على Imatinib, في حين فقط مجموعة صغيرة من طفرات PDGFRα كانت حساسة على Imatinib. بين المرضى مع طفرات KIT, أولئك المرضى مع طفرة Exon 11 كانت بشكل أساسي أكثر احتمالاً للاستجابة الجزئية Partial Response مقارنة مع المرضى مع طفرة Exon 9 أو عدم وجود طفرات مكتشفة في كل من KIT أو PDGFRα (84% مقابل 48% و صفر% على الترتيب), و أكثر احتمالاً للبقاء لوقت طويل من الاستجابة للعلاج.

هذه النتائج أثبتت في دراسة أكبر لـ 324 مريض أجريت في US Intergroup Trial و تقارن بين الجرعتين

الموصوفتين من Imatinib [93]. المرضى مع أورام تعبر عن طفرة Exon 11 كانوا أكثر احتمالاً لاستجابة موضوعية على الـ Imatinib مقارنة مع المرضى مع طفرة Exon 9 أو المرضى الذين لا يملكون أية طفرات (72% مقابل 44% و 45% على الترتيب). المرضى مع طفرة Exon 11 كانوا أكثر احتمالاً لبقيا بدون نكس PFS أطول (25, 17, 13 شهر على الترتيب) و بقيا كلية OS أطول (60, 38, 49 شهر على الترتيب).

البيانات من هذه الدراسة بالإضافة إلى تحليل البيانات من دراسة EORTC للاستجابة على الجرعة تقترح أن الجرعات الأعلى من Imatinib يمكن أن تكون مفيدة بشكل خاص في المرضى مع طفرة Exon 9 [93-94]. في دراسة لـ EORTC أدخل 58 مريض كانت أورامهم تعبر عن النمط الطافر في Exon 9 من بروتين KIT, الجرعة اليومية البدئية 800 مغ من Imatinib أدت إلى بقيا بدون نكس PFS أطول بشكل ملحوظ (HR=0.39 للترقي الورمي) مقارنة مع 400 مغ يومياً. بالمقارنة, لم يتأثر PFS بالجرعة البدئية في المرضى مع طفرات Exon 11 أو المرضى من النمط الوحشي Wild-Type لـ KIT. لم يكن هناك أي فرق في البقيا الكلية بين العلاج البدئي منخفض و عالي الجرعة في المرضى مع طفرات Exon 9.

(5.2.3) مدة العلاج Duration of Therapy.

مجموعة من المرضى من 50 مريضاً بقوا بدون نكس بعد إتمام 3 سنوات من العلاج تم توزيعهم بشكل عشوائي للاستمرار بالعلاج (25 مريض) أو إيقافه (25 مريض). البقيا بدون نكس PFS لمدة سنتين كانت 80% بالنسبة للمرضى الذين استمروا على العلاج مقابل 16% بالنسبة للمرضى الذين أوقفوا العلاج, جميع المرضى الذين أوقفوا العلاج تم استعادة ضبط الورم بعد إعادة إعطاء Imatinib. لا يوجد أي دليل أن إيقاف المعالجة قد زاد من الزمن حتى تطوير مقاومة ثانوية Secondary Resistance [96]. لذا, فإنه **ينتج عن إيقاف العلاج بـ Imatinib ترقي سريع في معظم المرضى مع GIST متقدم و لا يمكن النصح بإيقافه ما لم يكن ساماً بشكل ملحوظ. ينصح بالعلاج المستمر حتى ترقي الداء until Disease Progression (أو مدى الحياة Lifelong طالما أن الداء لم يترقى).**

(6.2.3) التأثيرات الجانبية و طريقة تدبيرها Side Effects and Their Management.

تحمل Imatinib جيد بشكل عام, و معظم الآثار الجانبية أقل من Grade 2, و الغالبية العظمى من المرضى تستطيع متابعة العلاج بدون انقطاع Interruption. بشكل عام, تميل الآثار الجانبية للتحسن مع المعالجة المطولة Prolonged Therapy [97]. القليل من البيانات Minimal Data نشر حول كيفية تدبير الآثار الجانبية لـ Imatinib [95]. التأثير الجانبي الأشيع الذي ذكر في مرضى GIST الذين يتلقون Imatinib هو احتباس السوائل Fluid Retention, الإسهال Diarrhea, الغثيان Nausea, التعب Fatigue, التشنجات العضلية Muscle Cramps, الألم البطني Abdominal Pain, و الطفح Rash.

- **احتباس السوائل Fluid Retention:** يترافق غالباً مع وذمة محيطية Peripheral Edema, و أحياناً مع انصباب جنب Pleural Effusion و حبن Ascites و يمكن أن يكون أكثر شيوعاً في المرضى المسنين و في المرضى مع داء قلبي. الوذمة حول الحجاج أكثر شيوعاً و لا تستجيب غالباً على المدرات Diuretics, و لكن يمكن أن تتحسن على تخفيف الوارد من الملح Dietary Salt Restriction. و تميل لأن تكون أكثر وضوحاً Prominent في الصباح و تتناقص في الشدة

Intensity إذا بقي المريض منتصباً Upright معظم اليوم. في المرضى المعالجين بـ Imatinib في الدراسات الممولة من المعهد الوطني للسرطان National Cancer Institute (NCI), نسبة الوذمة Grade 3/4 المرتبطة بالـ Imatinib حوالي 1,3%.

- **التشنجات العضلية Muscle Cramps:** ربما تكون العرض الأكثر إزعاجاً Most Bothersome على المدى الطويل المرتبط بالـ Imatinib, و يؤثر بشكل أكثر شيوعاً على ربلة الساق Calves, الأقدام, و الأيدي. لا يوجد علاج محدد, على الرغم من ذكر بعض الحالات السردية Anecdotal التي استفادت قليلاً على مركبات الكالسيوم أو المغنيزيوم, أو استخدام Quinine.

- **الغثيان Nausea, الإقياء Vomiting, و عسرة الهضم Dyspepsia:** الغثيان و الإقياء لا تشكل عادة مشكلة عندما يؤخذ الدواء مع الطعام, مما لا يؤثر على امتصاصه. عسرة الهضم و الانزعاج المعدي المعوي يمكن إنقاصها أيضاً من خلال تناول الدواء مع الوجبات. المعالجة العرضية Symptomatic Treatment بمضادات الحموضة Antacids أو مضادات مضخة البروتون Proton Pump Inhibitors يمكن أن تكون مطلوبة.

- **الانزعاج البطني Abdominal Discomfort, الإسهال Diarrhea:** الغازات Flatulence و الانزعاج البطني الخفيف أعراض شائعة. الإسهال عادة Grade 1/2 و أحياناً يكون شديداً. البراز الطري Loose Stools يمكن أن يتم تدبيره باستعمال Loperamide أو Atropine Sulfate أو Diphenoxylate Hydrochloride.

- **الطفح Rash:** الطفح الجلدي عادة ما يكون بقعي حطاطي Maculopapular و خفيف الشدة. و غالباً ما تتحسن مع استمرار المعالجة.

- **السمية الدموية Hematologic Toxicity:** من الشائع وجود فاقة دموية Anemia خفيفة مع الاستعمال المزمن أو الجرعات العالية [237]. المعالجة بالـ Erythropoietin يمكن أن تكون مفيدة في المرضى مع فاقات دموية شديدة. كبر حجم الكريات Macrocytosis, مع ارتفاع في الحجم الكروي الوسطي Mean Corpuscular Volume (MCV), تشاهد بشكل شائع, و الآلية غير معروفة. نقص العدلات Neutropenia نادر. المرضى يمكن أن يتابعوا العلاج بشكل آمن طالما أن العدد المطلق للعدلات Absolute Neutrophil Count (ANC) ≤ 1000 خلية/µL. إيقاف الدواء عادة ما يقود إلى تحسن نقص العدلات, غالباً خلال أيام. إعادة البدء بالدواء Reinitiation بنفس الجرعة يمكن أن يتم غالباً بدون عودة نقص العدلات, قد يكون هناك حاجة لإنقاص الجرعة إذا استمرت معاناة المريض من نقص عدلات هام.

- **فرط فوسفات الدم Hypophosphatemia:** ذكر بخاصة مع الجرعات العالية [98-99]. المراقبة الدورية لسويات الفوسفات الدموية مقترحة من قبل الشركة الصانعة Manufacturer [100].

- **التثدي Gynecomastia:** ذكر هذا العرض في 7 من 38 مريض يتلقون Imatinib لعلاج CML و تتماشى مع سويات منخفضة من Testosterone الحر. التثدي لم يسجل بعد في المرضى الذين يتلقون

Imatinib في سياق GISTs.

- **السمية الرئوية و الكبدية Lung and Liver Toxicity:** السمية الرئوية و ارتفاع وظائف الكبد Liver Function Tests (LFTs) سجلت أحياناً في سياق العلاج بالـ Imatinib. السمية الكبدية القاتلة Fatal Hepatotoxicity سجلت في المرضى مع النوبة الأرومية Blast Crisis في سياق CML و الذين كانوا يتلقون بنفس الوقت جرعات عالية من Acetaminophen, و ينصح بتجنب استخدام Acetaminophen في هذه الحالة قدر الإمكان. على الأقل بعض البيانات تقترح أن المشاركة بين Imatinib و القشرانيات السكرية Corticosteroids يمكن أن يسمح بمتابعة العلاج بالـ Imatinib في المرضى الذين يعانون من اضطرابات في وظائف الكبد LFT Abnormalities [101].

- **النزف المعدي المعوي GI Bleeding:** المرضى مع أورام كبيرة Bulky Tumors لديهم خطورة 5% للنزف الورمي غير مرتبطة بنقص الصفيحات Thrombocytopenia. هؤلاء المرضى يجب أن يراقبوا Monitored بشكل لصيق لأي نقص في الخضاب Hemoglobin في الأسابيع 4-8 الأولى من العلاج [95]. إذا نقص الخضاب بشكل حاد ≤ 2 غ/دل, يجب إيقاف Imatinib بشكل مؤقت حتى ثبات الفحوص الدموية, مع نقل الدم Transfusion عند الحاجة. التداخل الجراحي الإسعافي Emergent Surgical Intervention يمكن أن يكون ضرورياً إذا لم يتحسن النزف. على كل حال, الجراحة الإسعافية غير ضرورية بشكل شائع. كانت الحاجة للجراحة الإسعافية في 3 من أصل 232 مريض في أحد التقارير (1,3%) [103].

- **السمية القلبية Cardiac Toxicity:** في عام 2006 كان هناك تقارير عن قصور قلب Heart Failure شديد مترقي في 10 مرضى كانوا يتلقون Imatinib, على الرغم من أن الداء المعالج كان غير محدد (GISTs أو CML) [102]. الخبرة اللاحقة تقترح أنه من بين المرضى الذين يتلقون Imatinib لعلاج CML, هناك خطورة لقصور القلب, لكن الخطورة قليلة جداً و الأرجح أنها محصورة في المرضى مع داء قلبي سابق Preexisting Heart Disease.

(3-3 تدبير الداء المعند أو المرضى غير المتحملين للعلاج Management of Refractory or Intolerant Patients

(1.3.3) زيادة الجرعة Dose Escalation.

يمكن ان يؤخذ بعين الاعتبار في المرضى الذين باشروا Imatinib بجرعة يومية 400 مغ, و بعد مراجعة حريصة للدراسات الشعاعية, تم التوصل إلى أنهم يحملون دليلاً صريحاً Clear Evidence على الترقي الورمي. فعالية هذه المقاربة توضحت في تقارير المتابعة لكل من الدراسات المعشاة الأمريكية و الأوروبية التي أجريت لغاية تحديد الجرعة Dose-Finding [85-103].

- في الدراسة الأوروبية الموصوفة أعلاه, 247 من 473 مريض وزعوا عشوائياً لتلقي الجرعة المنخفضة نكسوا , و 133 مريض منهم تم قلبهم Cross Over إلى جرعة أعلى من العلاج (400 مغ مرتين يومياً) [103]. كان هناك ثلاث حالات مؤكدة من الاستجابة الجزئية Partial Responses, و 36

مريض كان لديهم فترات طويلة من الداء المستقر Stable Disease. تزداد الفاقة الدموية Anemia و التعب Fatigue مع الجرعات العليا, و لكن 18% يبقون أحياء و بدون نكس Progression-Free بعد سنة واحدة.

- لوحظت نتائج مشابهة في الدراسة الأمريكية [85]. من بين 164 مريض نكسوا على العلاج منخفض الجرعة, 133 مريض تم قلبهم إلى الجرعة 800 مغ يومياً. بعد التقاطع, 33% من المرضى المقيمين (n=117) وصلوا إما إلى استجابة موضوعية Objective Response (n=3) أو داء مستقر (n=20). متوسط المدة للبقيا دون نكس PFS بعد التقاطع Cross Over 5 أشهر و البقيا الكلية OS 19 شهر.

زيادة الجرعة من غير المحتمل أن يفيد المرضى الذين يترقون بشكل سريع (خلال شهرين) بعد بدء العلاج.

(2.3.3) الاستراتيجيات العلاجية البديلة Alternative Treatment Strategies.

البيانات الحديثة تقترح أن **انتخاب النسائل مع طفرات KIT ثانوية هي الآلية الأكثر شيوعاً لمقاومة Imatinib الثانوية** [104-105-106]. الطرائق المحتملة للتغلب على مقاومة Imatinib تشمل استخدام TKIs انتقائية Selective أكثر قوة, مثبطات متعددة الأهداف Multitargeted, أو مشاركة بين عوامل مثبطة انتقائية لمستقبل TK مع مثبطات انتقائية للسبيل المفعل Downstream Pathways من قبل هذا المستقبل.

Sunitinib (Sutent®) (1.2.3.3).

عدد متزايد من التقارير تشير إلى **فعالية للـ Sunitinib و هو مثبط للتيروزين كيناز متعدد الأهداف Multitargeted TKI في المرضى المعندين Refractory أو غير المتحملين Intolerant للـ Imatinib** [107-110]. في دراسة عالمية Phase III على Sunitinib مقارنة بالغفل Placebo في 312 مريض مع داء معند قد أكدت دور Sunitinib في هذا السياق [109]. المرضى الذين طوروا ترقياً (من خلال معايير RECIST الأساسية) على ذراع الغفل تمت مقاطعتهم إلى ذراع المعالجة الفعالة. في التحديث الأخير, بمتوسط فترة متابعة 42 شهر, على الرغم من نسب الاستجابة الموضوعية Objective Response المنخفضة في ذراع Sunitinib (7% من الاستجابة الجزئية), فإن متوسط البقيا بدون نكس PFS (و هو النقطة البدئية النهائية Primary Endpoint) قد تضاعف 4 مرات مقارنة مع مجموعة الغفل (27 أسبوع مقابل 6 أسابيع) [110]. على الرغم من أن البقيا الكلية OS كانت أفضل بشكل ملحوظ في ذراع Sunitinib في التقرير البدئي [109], إلا انه عبر الزمن هذه الفائدة قد تناقصت (73 مقابل 65 شهر) [110]. متوسط فترة المعالجة كان 22 اسبوع.

كما هو الحال بالنسبة للـ Imatinib, الفعالية السريرية للـ Sunitinib تتأثر بشكل ملحوظ بالنمط النوعي للطفرات Specific Mutation Type. تم إظهار ذلك من خلال دراسة Phase I/II أجريت في 97 مريض GISTs انتقالي, معندين أو غير متحملين للـ matinib. الفائدة السريرية Clinical Benefit (الاستجابة الجزئية Partial Response أو الداء الثابت Stable Disease لمدة تتجاوز 6 أشهر) كانت بشكل ملحوظ أعلى في المرضى مع طفرة Exon 9 (58%), و المرضى من النمط الوحشي بالنسبة لطفرات KIT/PDGFRα (56%) مقارنة مع الطفرة في Exon 11 (34%). النمط نفسه لوحظ بالنسبة للبقيا بدون نكس PFS و البقيا الكلية OS.

بعد الترقي على Imatinib, المرضى مع طفرات Exon 9 أو طفرات PDGFRα لديهم بقيا بدون نكس 19 شهر, في حين أنها في وجود طفرات Exon 11 كانت فقط 5 أشهر.

كان هناك أيضاً علاقة بين الطفرات الثانوية و الاستجابة على Sunitinib. كل من البقيا بدون نكس PFS و البقيا الكلية OS كانت أطول بشكل ملحوظ في المرضى مع طفرات KIT ثانوية في Exon 13,14 مقارنة بالطفرات في Exon 17,18 (7,8 مقابل 2,3 شهر). كما هو الحال بالنسبة للـ Imatinib, يمكن ان يسمح PET Scan بتقييم مبكر للاستجابة مقارنة مع CT القياسي [108]-111, و لكنها نادراً ما تستخدم خارج الدراسات السريرية. تمت الموافقة على Sunitinib في الولايات المتحدة لمعالجة GISTs غير المتحملة أو المعندة على Imatinib. الجرعة الموافق عليها هي 50 مغ يومياً لمدة 4 أسابيع كل 6 أسابيع. على كل حال, يبدو أن الإعطاء اليومي بجرعة 37,5 مغ مشابه في الأمان و الفعالية. **المقاومة على Sunitinib تشترك بنفس الآليات المرضية Pathogenetic Mechanisms مع المقاومة على Imatinib, مع اكتساب Acquisition طفرات ثانوية Secondary Mutations بعد الاستجابة البدئية المطولة على الدواء** [112].

(1.1.2.3.3) الآثار الجانبية وتدبيرها Side Effects and Management.

يمكن أن يسبب Sunitinib التعب Fatigue, الغثيان Nausea, الإقياء Vomiting, نقص العدلات Neutropenia, الإسهال Diarrhea, الألم البطني, التهاب المخاطيات Mucositis, القهم Anorexia, قصور الدرق Hypothyroidism, تبدل لون Discoloration الجلد و الشعر. السميات الأقل شيوعاً تشمل النزف, الحمى, ارتفاع الضغط, متلازمة اليد و القدم Hand-Foot Syndrome (احمرار الأطراف Acral Erythema), التثبيط النقوي Myelosuppression, السمية الكلوية, التغير في لون البول, ارتفاع أميلاز Amylase و ليباز Lipase المصل, و نقص الكسر القذفي للبطين الأيسر Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF), قصور قلب سريري Clinical Heart Failure. معظم السميات المرتبطة بالـ Sunitinib يمكن تدبيرها بشكل عرضي أو مع الإيقاف المؤقت للدواء أو إنقاص الجرعة. في الحالات الشديدة, قد يكون من الضروري إيقاف الدواء بشكل دائم.

- **السمية الكلوية:** وصفت خلال المعالجة بالـ Sunitinib متلازمة عكوسة Reversible من ارتفاع الضغط, البيلة البروتينية Proteinuria, و الوذمة مع أو بدون انخفاض ألبومين المصل Hypoalbuminemia, على الرغم من أن نسبة وقوع هذه المتلازمة غير محددة [113]. الآلية المرضية غير مفهومة, لكن تثبيط مستقبل عامل النمو البطاني الوعائي Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (**VEGFR**) متورط, كون الـ Sunitinib يستهدف مستقبل VEGF (تيروزين كيناز) و الإشارة الكبية Glomerular المضطربة المتواسطة بـ VEGF متورطة بشدة في حالة ما قبل الإرجاج الحملي Preeclampsia, و هي حالة تتصف ببدء ارتفاع الضغط و البيلة البروتينية بعد 20 اسبوع من الحمل Gestation.
- **السمية الدموية Hematologic Toxicity:** كما هو الحال بالنسبة لـ Imatinib, يجب إيقاف Sunitinib إذا كان العدد المطلق للعدلات Absolute Neutrophil Count (ANC) ≥ 1000 خلية/مم^3. النوبات المتتالية من نقص العدلات توجب تخفيض الجرعة إلى 37,5 مغ أو 25 مغ يومياً

[95]. الفاقة الدموية إذا كانت حادة توجب إيقاف Sunitinib و البحث عن مصدر للنزف.

- **قصور الدرق Hypothyroidism:** هو من المضاعفات الشائعة للعلاج المطول بالـ Sunitinib [114-116]. في دراسة واحدة, 15 من 42 مريض أسوياء الدرق Euthyroid مع غدة درقية سليمة Intact (36%) أصبحوا قاصري الدرق hypothyroid (و الذي يعرف بأنه الارتفاع المستمر للحاثة النخامية الدرقية (Thyroid Stimulating Hormone (TSH) أثناء تلقي Sunitinib في سياق GIST المتقدم [114]. الخطورة تزداد بازدياد مدة العلاج (18, 29, 90% في المرضى المعالجين لمدة 36, 52, 96 أسبوع على الترتيب). متوسط الزمن لتطور قصور الدرق كان 50 أسبوع. الآلية التي يسبب بها Sunitinib قصوراً في الدرق غير معروفة حتى الآن [117]. **يمكن أن يكون تثبيط قبط اليود Iodine Uptake مسؤولاً عن ذلك** [116]. على كل حال, بعض المرضى الذين يتلقون Sunitinib في سياق معالجة سرطان الخلية الكلوية الانتقالي Metastatic Renal Cell Carcinoma يبدو أن لديهم التهاب درق مخرب Destructive Thyroiditis, يتصف بانسمام درقي عابر Transient Thyrotoxicosis (مع نقص بقبط اليود المشع Low Radioiodine Uptake, مما يميزه عن داء غريف (Graves' Disease متبوعاً بقصور في الدرق [118-119]. بسبب الانتشار العالي لقصور الدرق, **المراقبة الدورية لسويات TSH منصوح بها خلال المعالجة بالـ Sunitinib.** و ينصح بتقييم وظائف الدرق بشكل قاعدي ثم المراقبة بفواصل شهرية [115].

- **ارتفاع الضغط Hypertension و السمية القلبية Cardiac Toxicity:** يجب أن يراقب المرضى بشكل لصيق من أجل ارتفاع الضغط و أي دليل على اضطراب في الوظيفة القلبية خلال تلقي Sunitinib. في دراسة لـ 75 مريض عولجوا بالـ Sunitinib في سياق GISTs مقاوم على Imatinib, 47% منهم طوروا ارتفاعاً في الضغط (معرفاً بأنه ضغط الدم الأعلى من 100/150 مم زئبقي) خلال المعالجة. بالإضافة إلى ذلك, 10 من 36 مريض (28%) و الذين قيموا بشكل متكرر كان لديهم أكثر من 10% نقص في الكسر القذفي للبطين الأيسر خلال المعالجة, و قصور القلب السريري تطور في 6 مرضى (8%). قصور القلب و نقص LVEF يتحسن بشكل عام بعد التدبير الدوائي و إيقاف الـ Sunitinib. نسب أقل من ارتفاع الضغط المرتبط بالمعالجة (20%), نقص في الكسر القذفي Ejection Fraction (EF) (8%), و قصور وظيفة البطين الأيسر Left Ventricular Dysfunction (2%) ذكرت في تقرير طولاني عن دراسة Phase III عن Sunitinib مقارنة بالغفل Placebo [110].

- **النزف المعدي المعوي GI Bleeding و/أو انثقاب الأمعاء Bowel Perforation:** المرضى المعالجون بـ Sunitinib في سياق GIST المتقدم يمكن أن يطوروا نزف معدي معوي أو انثقاب في الأمعاء. في دراسة واحدة, الجراحة الإسعافية للنزف, انثقاب الورم, أو الخراجة كان مطلوباً في 4 من 43 مريض خلال المعالجة بالـ Sunitinib كخط ثاني 2nd Line [103].

- **تأخر شفاء الجروح Delayed Wound Healing:** التندب المعيب Impaired Wound Healing (و إعادة فتح Reopening الجروح الشافية سابقاً) شوهدت في سياق العلاج بـ VEGFR-TKIs مثل Sunitinib [118]. على كل حال, بعض البيانات على الأقل تدعم وجهة النظر القائلة بأن اختلاطات

تندب الجروح ليست أكثر شيوعاً بعد الاستئصال الواسع لـ GIST المعالج بالـ Sunitinib مقارنة بالـ Imatinib [121]. و لكون هذه الأورام تنمو بسرعة كبيرة بدون علاج, فإنه ينصح بإيقاف العلاج بالـ Sunitinib قبل 3 – 4 أيام قبل الجراحة ثم متابعة الدواء في المراجعة الأولى بعد الجراحة.

Nilotinib (Tasigna®) (2.2.3.3).

هو مثبط قوي للتيروزين كيناز من الجيل الثاني يستهدف c-KIT و PDGFR. الفعالية في حالات GIST المعندة على Imatinib ذكرت في العديد من التقارير [122-123]. **الفائدة في المرضى المعندين على كل من Imatinib و Sunitinib أقل وضوحاً.** هذه المسألة عولجت في دراسة Phase III حيث أدخل 248 مريض مع GIST متقدم تالي لفشل المعالجة السابقة بالـ Imatinib و Sunitinib في هذه الدراسة و وزع المرضى عشوائياً لتلقي إما Nilotinib (400 مغ مرتين يومياً) أو المعالجة الداعمة الفضلى Best Supportive Care مع أو بدون Imatinib أو Sunitinib [123]. البقيا بدون نكس PFS كانت أطول بشكل واضح في مجموعة Nilotinib عندما بني التحليل على تقييم الباحث المحلي Local Investigator Assessment (المتوسط 117 يوم مقابل 70 يوم), و لكن غابت هذه النتائج عندما بني التحليل على تقارير الأشعة المعماة Blinded Central Radiology Review (المتوسط 109 مقابل 111 يوم). كما شوهد مع Imatinib, **استئصال المعدة Gastrectomy السابق يمكن أن ينتج عنه نقص هام في الجاهزية الحيوية للعديد من TKIs مثل Nilotinib** [124].

Sorafenib (Nexavar®) (3.2.3.3) و الـ TKIs الأخرى.

هناك بيانات محدودة حول فعالية الـ TKIs الأخرى مثل **Sorafenib**, (Sprycel®) **Dasatinib**, (AMG-706) **Motesanib**, **Nilotinib**, (PTK-787) **Vatalanib** في علاج GISTs المعند على Imatinib و Sunitinib [125-127].

إن فعالية Sorafenib (و هو TKI يثبط كل من KIT, VEGFR, PDGFRβ) نوقشت في دراسة متعددة المراكز Phase II تناولت مرضى GIST إما معندين Refractory على Imatinib (n=6) أو معندين على Imatinib و Sunitinib معاً (n=32) [126]. في تقرير أولي نشر عام 2011 في ندوة ASCO عن أورام السبيل المعدي المعوي ASCO GI Cancers Symposium, معدلات ضبط الداء Disease Control Rate (و هي بالتعريف نسبة المرضى بدون ترقي كاستجابة شعاعية فضلى Best Radiologic Response) كانت 68%, و متوسط البقيا بدون نكس PFS كان 5,2 شهر. السمية الأشيع Grade 3 كانت متلازمة القدم و اليد (45%) و ارتفاع الضغط (21%). **التوصيات من NCCN تقترح Sorafenib كخيار في مرضى GIST المقاومين على Sunitinib و Imatinib** [52].

Regorafenib (Stivarga®) (4.2.3.3).

هو عامل فموي من عائلة TKIs يشابه Sorafenib بنيوياً و يستهدف طيف من الكينازات يشمل KIT, PDGFR, VEGFR. الفعالية في مرضى GIST المعندين ظهرت في دراسة Phase II شملت 34 مريض طوروا مقاومة على كل من Imatinib و Sorafenib, حيث وجد استجابة جزئية في 4 مرضى و داء ثابت في 22 مريض

لمدة 16 أسبوع أو أكثر. متوسط البقيا بدون نكس PFS كانت 10 أشهر [128]. الفعالية أثبت في دراسة لاحقة Phase III حيث أدخل في هذه الدراسة 199 مريض معندين أو غير متحملين للـ Sunitinib وزعوا عشوائياً لتلقي المعالجة الداعمة الفضلى مع إما Regorafenib (160 مغ يومياً لمدة 3 أسابيع كل 4 أسابيع) أو الغفل [129]. في تقرير بدئي نشر في ملتقى **ASCO** عام 2012, كان Regorafenib مرتبطاً ببقيا بدون نكس أفضل (4,8 مقابل 0,9 أشهر). السمية الأشيع Grade 3 كانت ارتفاع الضغط (28%), متلازمة اليد و القدم (21%), و الإسهال (8%). **يعد Regorafenib خياراً منطقياً لعلاج GISTs المعندة Refractory على كل من Imatinib و Sunitinib.** و إذا لم يكن متاحاً يمكن استخدام Sorafenib.

النتائج المنبثقة عن الدراسات في الزجاج in vitro تقترح أن اختيار العلاج الإنقاذي Salvage Therapy في مرضى GISTs المعندين على Imatinib يمكن أن يعتمد على الأقل جزئياً على الطفرات النوعية Specific Mutation المسؤولة عن اكتساب Acquisition المقاومة [284]. على كل حال, هذه البيانات تتطلب التقييم على المرضى قبل إمكانية تطبيقها في الممارسة السريرية Clinical Practice.

الدراسة العملية

1 - الخلاصة:

تقييم دور الإيماتينيب في علاج ورم خلايا اللحمة في السبيل الهضمي المتقدم موضعياً أو النقيلي في مشفى البيروني الجامعي

مقدمة:

يشكل تفعيل مستقبل ال KIT تيروزين كيناز حجر الأساس في الإمراضية في ورم خلايا اللحمة في السبيل الهضمي . و قد أظهر الإيماتينيب ميزيلات (Imatinib Mesylate) المثبط الانتقائي لسبيل التيروزين كيناز فعالية مضادة لهذا النوع من الأورام في التجارب قبل السريرية و السريري البدئية . لذلك يعتبر **الإيماتينيب** نقلة نوعية في علاج مرضى ال GIST غير القابلين للجراحة النقائليين و الهدف إنشاء دراسة في مشفى البيروني الجامعي تقارن استجابة المرضى ذوي المرض النقيلي و غير القابل للاستئصال التام لدينا على الإيماتينيب كخط أول مع النتائج العالمية .

طريقة الدراسة :

هذه دراسة مقطعية طولانية استباقية وحيدة المركز phase II تم فيها مراقبة مرضى ورم اللحمة في السبيل الهضمي GIST المتقدمين advanced أو النقائليين metastatic غير القابلين للجراحة و إيجابيي ال CD117 حسب التلوينات المناعية من خلال الطبقي المحوري و التنظير الهضمي لمدة سنة على الأقل .

تم تقييم استجابة الورم على الإيماتينيب بعد شهر , ثم ثلاثة أشهر ثم ستة أشهر ثم كل ستة أشهر و إذا دعت الحاجة , و تصنيف الاستجابة تم بالاعتماد على معايير مجموعة South West Oncology Group و التي تعتمد على الطبقي المحوري فقط CT أو على الرنين المغناطيسي MRI

النتائج و المناقشة:

تم متابعة 36 مريضاً تلقوا الإيماتينيب بجرعة 400 ملغ يومياً لمدة سنة على الأقل فكانت النتائج كالآتي:

- لم يصل أي مريض إلى مرحلة الاستجابة التامة CR (0%) .
- وصل ستة مرضى (17%) إلى الاستجابة الجزئية PR

- بقي المرض ثابتاً لدى ستة عشر مريضاً (44%)
- حصل تطور لدى أربعة عشر مريضاً (39%)

المعالجة كانت متحملة من قبل المرضى رغم وجود بعض التأثيرات الجانبية مثل الوذمات الخفيفة إلى المتوسطة و كذلك الإسهال و التعب .

الاستنتاج :

أظهرت الدراسة فائدة الإيماتينيب في علاج ورم خلايا اللحمة في السبيل الهضمي مع ظهور اختلاف قليل في نسب الاستجابة على الإيماتينيب 400 ملغ يوميا لدى دراستنا عن نظيراتها في الدراسة العالمية.

Abstract :

Evaluation of Imatinib in locally advanced of metastatic Gastrointestinal Stromal tumors GIST

Introduction :

Constitutive activation of KIT receptor tyrosine kinase is critical in the pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. **Imatinib mesylate**, a selective tyrosine kinase inhibitor, has been shown in preclinical models and preliminary clinical studies to have activity against such tumors , so The target of this research is to compare the results of Al Bairouni Hospital in treatment of metastatic or unresectable Gastrointestinal Stromal tumor (GIST) with Imatinib – as a front line treatment – with those of international results .

Methods and materials :

This study is cross sectional , unicentral , and phase II trial . Patients enrolled are metastatic or unresectable tumors , their diagnosis had been by CD117 + immunostains. The response of the tumor to imatinib was evaluated by CT scan and endoscopy after one month, three months, and six months, and every six months thereafter or whenever there was a medical need. Assessments were according to the standard Southwest Oncology Group criteria and were based solely on CT or magnetic resonance imaging (MRI).

Results and discussion :

by following up of 36 patients for more than a year we found :

- No patient had reached complete response
- Six patients (17%) made partial response .
- Sixteen patients (44%) stayed stable disease .
- Fourteen patients (39%) had progressed.

The treatment was bearable , but some mild to moderate side effects like

edemas , fatigue and diarrhea were seen.

Conclusion :

This research shows the benefit of Imatinib mesylate in treatment of gastrointestinal Stromal tumor with slight difference in the The response rate of our study with those of international study .

2 مقدمة (مراجعة الأدب الطبي حول البحث):

يشكل ورم خلايا اللحمة في السبيل الهضمي 1% من مجمل أورام السبيل الهضمي (2-1) , و 5% من مجمل ساركومات النسج الرخوة و لكنه الساركوما الأشيع في السبيل الهضمي (4-3) . نسبة الحدوث السنوي 7 - 20 بالمليون من السكان في الولايات المتحدة (6-5) و تبين بالمراقبة أن غالبية الحالات تتحول إلى خبيثة مع الزمن لذلك لم يعد مناسباً تسمية بعض الحالات بالسليمة (7) . أكثر ما يحدث في المعدة و الأمعاء الدقيقة و بنسبة أقل في المري و الأمعاء الغليظة و الثرب (9-8)

يشاهد في التشريح المرضي خلايا المغزل التي تتشابه مع ساركوما الخلايا العضلية الملساء leiomyosarcoma (4-3) , و تنمو بشكل مساير للمعة و قد تسبب تقرح المخاطية فوقها (4-3)

هنالك حالات يكون فيها عائلياً مرافقاً لمتلازمة الورم الليفي العصبي النمط الأول و لا يشاهد عند هؤلاء طفرة في ال ال KIT أو PDGFRA إلا في حالات قليلة (11-10)

متوسط عمر الإصابة عادةً في العقد السادس من العمر (5)

نادر لدى الأطفال وهو إن وجد لديهم يكون سلبي طفرة ال KIT أو PDGFRA في 85% من الحالات لديهم (12)

يمكن أن تصل لحجوم كبيرة من دون أن تنتقل و تكون النقائل عادة إلى الكبد و البيريتوان و نادراً إلى خلف البيريتوان(4-3)

الأعراض (و قد لا تكون واضحة في البداية) : (13)

- شعور بكبر و امتلاء في البطن 40%
- أعراض نزف هضمي و فقر دم 40%
- أعراض انسداد هضمي 25%
- ألم بطني 20%
- بالإضافة إلى فقد الشهية و نقص الوزن .

تعتبر **الجراحة** حجر الأساس في علاج ورم خلايا اللحمة في السبيل الهضمي البدئي وغير النقائلي و متوسط البقيا بعد استئصال الورم البدئي 5 سنوات . (14)

أما المرضى غير القابلين للجراحة أو الذين لديهم مرض نقيلي و الذين لا يستجيبون على العلاج الكيماوي فإنهم يستجيبون عادةً على الإيماتينيب (15) _ الذي هو مثبط للتيرزين كيناز يتم ذلك في

مرضى ال GIST بارتباط الإيماتينيب في مكان ارتباط الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP في مستقبل التيروزين كيناز الغشائي مما يمنع تفعيله _ و باستخدام الإيماتينيب 400 مغ يومياً يرتفع معدل البقيا إلى أكثر من 36 شهر عند المرضى غير القابلين للجراحة (15) .

50% من المرضى يبدون استجابة ملحوظة في حين 20-30 % يبقى المرض لديهم ثابتاً فقط (4-3) و تبدو الاستجابة على الطبقي المحوري خلال أربعة إلى ستة أشهر(16) .

غالبية المرضى البالغين 95 % لديهم تعبيرية زائدة لمورثة ال KIT و أكثر من 80% منهم يكون لديهم طفرة في هذه المورثة (KIT proto oncogen) التي تؤدي إلى تفعيل مستمر لمستقبل التيروزين كيناز Kit receptor (20-19-18-1) , و يمكن كشف هذه المورثة بالبحث عن CD117 بالتلوينات المناعية (19-8)

قد يتطور لدى المرضى تعنيد على الإيماتينيب بسبب تطور طفرة جديدة على بروتين ال KITو متوسط الفترة التي تتطور فيها هذه الطفرة هو سنتين و نصف و الحل هو زيادة جرعة الإيماتينيب كما أسلفنا و لكن مع زيادة في التأثيرات الجانبية (22-21)

التأثيرات الجانبية الأشيع والتي تكون خفيفة إلى متوسطة الشدة: (24)

- تأثيرات دموية : نقص عدلات – فقر دم
- تأثيرات هضمية : غثيان – إسهال – ارتفاع خمائر اكبد
- تأثيرات جلدية : طفح جلدي
- تأثيرات قلبية وعائية : وذمات و احتباس سوائل

تأثيرات أخرى : معص عضلي – آلام عظمية

3- مبررات مشروع البحث:

أحدث **الإيماتينيب نقلة نوعية** في علاج مرضى ال GIST غير القابلين للجراحة و لذلك تم **إجراء هذه الدراسة في مشفى البيروني الجامعي** لتقارن استجابة المرضى غير الجراحيين لدينا على الإيماتينيب كخط أول مع النتائج العالمية . و ذلك بهدف دراسة معدل الاستجابة على الإيماتينيب في مرض ال GIST المتقدم موضعياً أو النقيلي , و كذلك دراسة أمان المعالجة و التأثيرات الجانبية.

4 – تصميم البحث و طرائقه :

a. تعاريف عملية في الدراسة

التصنيف المرحلي : حسب بروتوكول AJCC

معايير الاستجابة :

معايير مجموعة South West Oncology Group و التي تعتمد على الطبقي المحوري فقط CT أو على الرنين المغناطيسي MRI و التصنيف كان كالتالي :

- **استجابة تامة (CR)(complete response)** : و تعني اختفاء جميع الآفات التي يمكن مشاهدتها و قياسها
- **استجابة جزئية (PR)(Partial response)** : نقص أكثر أو يساوي 50% من مجموع أقطار الآفات المقيسة مع عدم ظهور آفات جديدة أو تطور في الآفات القديمة .
- **ثبات (SD)(Stable Disease)** : لا استجابة تامة و لا جزئية و لا تطور في المرض .
- **تطور في المرض (PD)(Progression Disease)** : زيادة أكثر أو يساوي 50% أو أكثر من 10سم من مجموع أقطار الآفات المقيسة أو ظهور آفات جديدة أو عدم قدرة المرضى على المراجعة للتقييم بسبب تقدم المرض لديهم .

b. تصميم الدراسة :

النمط تجربة سريرية clinical trial phase II , مقطعية طولانية وحيدة المركز .

c. مكان وزمن الدراسة :

مكان الدراسة:مشفى البيروني الجامعي

زمن الدراسة: بين تموز 2013 و تموز 2014

d. عينة الدراسة و اختيارها:

المرضى الذين يدخلون في معايير الاشتمال بين تموز 2013 و تموز 2014 كما سيتم إدخال المرضى الذين يدخلون ضمن معايير الاشتمال و بدأ لديهم المرض قبل بدء دراستنا بأربع أشهر و هي أقصر مدة تظهر فيها الاستجابة على الطبقي المحوري

معايير الاشتمال (شروط إدخال المرضى للدراسة):

- المرضى غير الجراحيين بسبب وجود مضاد استطباب للجراحة أو مرض متقدم موضعياً

أو نقيلي منذ البداية و عولجوا بالإيماتينيب كخط أول وذوي ال CD117 +

- المرضى الذين أجروا جراحة تصغير حجم الورم أو تلطيفية فقط .

معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين أجروا جراحة تامة ثم وضعوا على الإيماتينيب كعلاج متمم

e. الدراسة و طريقتها:

دراسة مقطعية سيتم فيها إدخال جميع المرضى المصابين بورم ال GIST الذين يدخلون في معايير الاشتمال بين تموز 2013 و تموز 2014 و ذلك بعد أخذ موافقتهم المستنيرة كما سيتم تقييمهم كل ثلاثة أشهر بالطبقي المحوري الماسح مع الحقن و التنظير الهضمي معتمدين على معاينة المرضى و البيانات الموجودة في أضابيرهم في الوحدة الهضمية في مشفى البيروني الجامعي حيث يتم إعطائهم الإيماتينيب 400ملغ يومياً و لمدة سنة على الأقل .

و لقد تم دراسة العناصر التالية :

- متوسط العمر .
- نسبة الذكور إلى الإناث .
- الحالة الجراحية عند التشخيص (جراحة تصغير حجم الورم , أو غير جراحي) .
- الاستقصاءات الطبية (الطبقي المحوري , PET scan , إيكو البطن , التنظير الهضمي العلوي , التنظير الهضمي السفلي). و لقد تم دراسة و مراقبة الأعراض و العلامات (الألم البطني , كتلة البطن , نقص الوزن , فقد الشهية , البراز زفتي , الإقياء دموي , الانسداد المعوي , لا عرضي) , و كذلك تم دراسة الأماكن التي وجد فيها الورم لحظة التشخيص (المعدة , الأمعاء , البيريتوان ,الثرب , الكبد).
- أماكن النقائل (الكبد , البيريتوان , الرئة , العقد اللمفية , الثرب) .
- مثابرة المرضى على العلاج الدوائي أو الانقطاع عنه (يوجد انقطاع , أو عدم وجود انقطاع)
- ثم دراسة الاستجابة (استجابة تامة أو جزئية أو ثبات أو تطور)

ثم المقارنة مع مثيلاتهم في الدراسة العالمية , و هي الدراسة الأمريكية الفنلندية (ملخصها في الملحق)

5- تحليل البيانات:

- حساب المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري للمتغيرات الكمية, و حساب النسبة المئوية للمتغيرات
- الكيفية التحليل الإحصائي وحيد المتغير Univariate Analysis و التحليل الإحصائي متعدد المتغيرات Multivariate Analysis و ذلك باستعمال البرنامج Microsoft Office (2010)/ Microsoft Excel

6 - مضامين البحث:

إن معرفتنا لمعدل الاستجابة على الإيماتينيب عند مرضى ال GIST الذين أدخلوا في دراستنا سيزيد من خبرتنا حول استخدام هذا الدواء و هذا سيحسن من استخدامه في مشفى البيروني الجامعي و في جميع المشافي المهتمة بعلاج الأورام في القطر .

7 - الاعتبارات الأخلاقية:

- التشديد على الالتزام بالسرية التامة للمعلومات و تشفير أسماء المرضى المشاركين في الدراسة.
- موافقة لجنة أخلاقيات البحث العلمي التابعة لكلية الطب البشري.
- أخذ الموافقة المستنيرة من كل مريض .

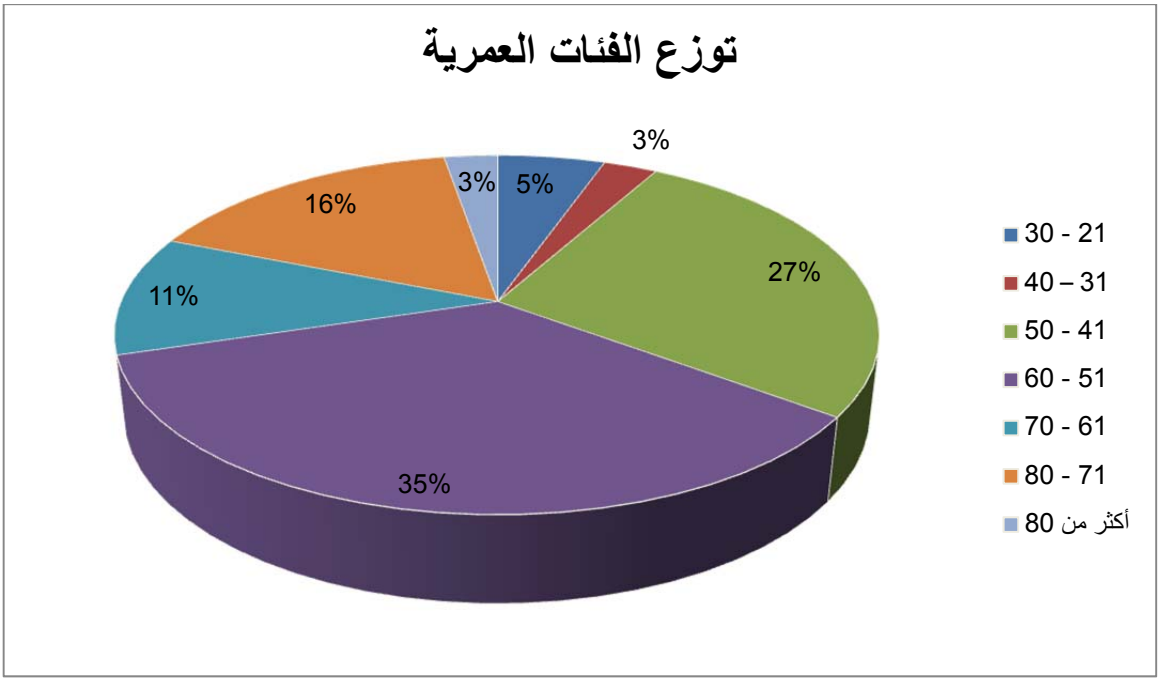
8 - النتائج مع المقارنة بالدراسة العالمية و المناقشة:

نظراً لندرة أورام خلايا اللحمة الهضمية فإن الدراسات العالمية قليلة نوعاً ما مقارنةً بالأورام الأخرى , و لقد اخترت أضخم دراسة أجريت في هذا المجال و هي الدراسة الأمريكية الفنلندية التي أجريت على 147 مريض و نشرت في مجلة N Engl J Med في آب 2002 (ملخص عن الدراسة في الملحق) مع العلم أن الدراسة الأمريكية تقارن نسب الاستجابة على الإيماتينيب بين جرعة 400 ملغ يومياً و 600 ملغ يومياً و نحن قمنا بالمقارنة مع ذراع ال400 ملغ الذي بلغ عدد مرضاه 73 مريضاً من أصل 147 مريض .

تمت الدراسة على عدد من المرضى الذين حققوا معايير الاشتمال و بلغ عددهم (36) مريضاً حيث تم دراسة مجموعة من العناصر و منها العمر فتبين :

8-1 توزع الحالات حسب الفئات العمرية :

الفئة العمرية	العدد	النسبة
30 - 21	2	% 5
40 – 31	1	% 3
50 - 41	10	% 27
60 - 51	13	% 36
70 - 61	4	% 11
80 - 71	6	% 15
أكثر من 80	1	% 3
المجموع	36	% 100



كان العمر الوسطي لدينا 56 سنة مع مدى (28- 90 سنة)و هو يشبه ما ورد في الأدب الطبي عن متوسط عمر الإصابة و هو العقد السادس middle ages و الشريحة العظمى في دراستنا كانت بين 51 – 60 سنة حيث شكلت نسبة 35% من مجموع المرضى .

كما لم يكن هناك فرقاً كبيراً في العمر الوسطي بين دراستنا(56 سنة) و الدراسة العالمية

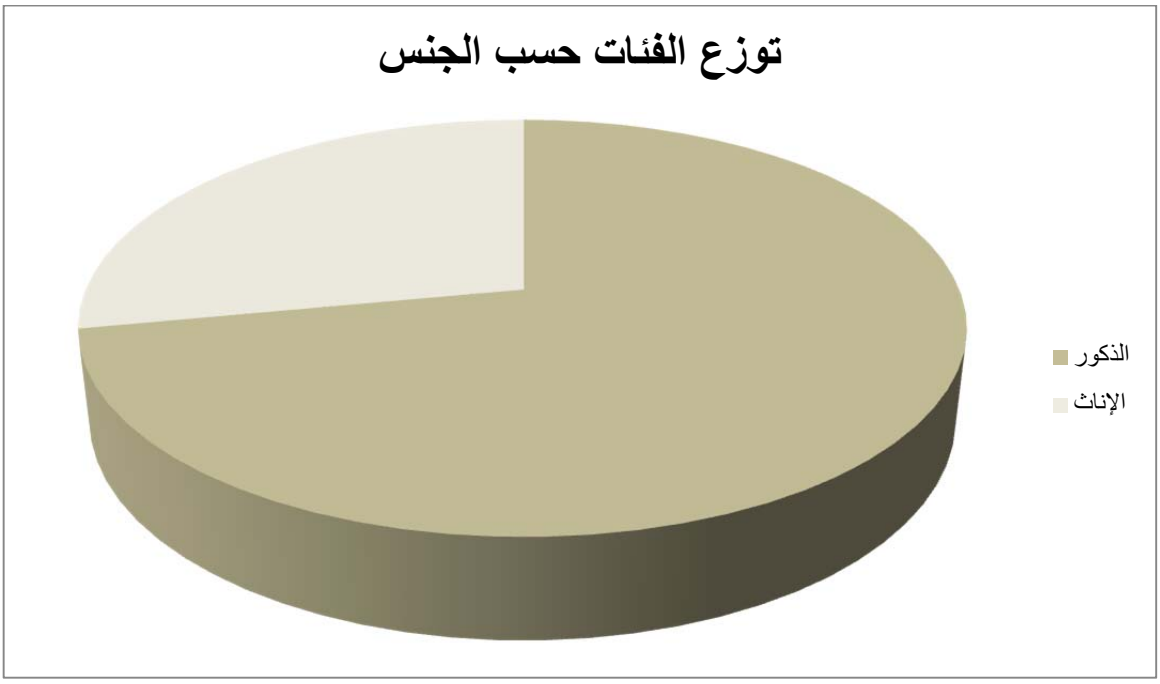
(54 سنة) و كلاهما يدلان على العقد السادس من العمر وهو متوسط عمر الإصابة حسبما ورد في الأدب الطبي , و بذلك لا نجد فرقاً في العمر بين دراستنا و ما هو معروف عالمياً .

أما فيما يخص الجنس فقد أظهرت دراستنا وجود رجحان للذكور على الإناث كما هو مبين في الفقرة التالية :

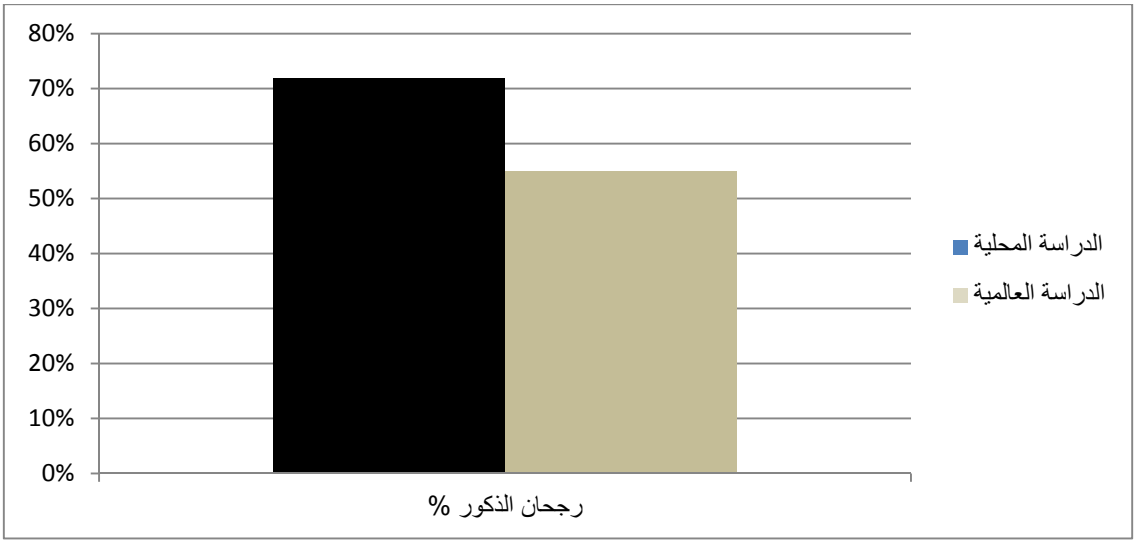
2-8 توزع الحالات حسب الجنس :

الجنس	الذكور	الإناث	المجموع
العدد	26	10	36
النسبة	% 72	% 28	% 100

نلاحظ رجحاناً واضحاً للذكور على الإناث ضمن عينة الدراسة حيث شكلت نسبة الذكور 72% مقابل 28% من الإناث , أي أن الذكور كانوا أكثر ب 2.6 مرة من الإناث .



لم يكن هناك فرقاً في نسبة الذكور إلى الإناث , فالذكور كانوا 72% في دراستنا بينما كانوا 56.5% في الدراسة العالمية و كلاهما يدلان على رجحان نسبة الذكور على الإناث .

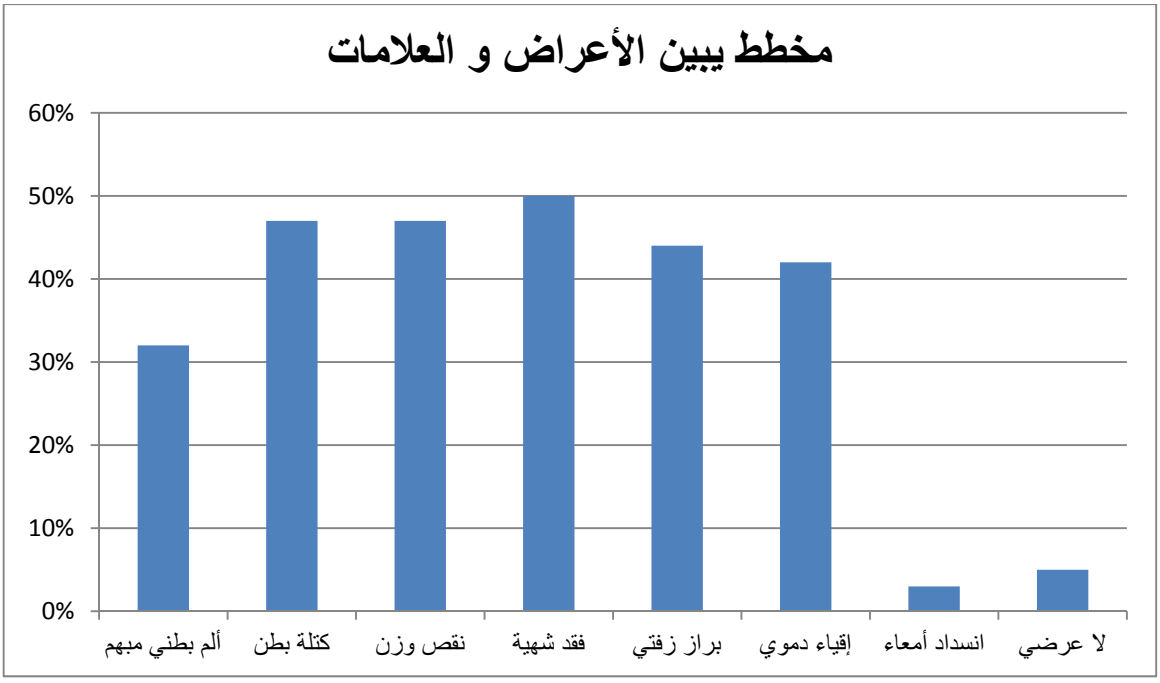


3-8 توزع الحالات حسب الأعراض و العلامات :

- كان الألم البطني من الأعراض الشائعة و نسبته (32 %) مع العلم أنه (20%) حسبما ورد في الأدب الطبي , و لعل ذلك بسبب تأخر مراجعة المرضى المصابين أو تأخر البدء بالعلاج .
- و أشيع العلامات هو النزف الهضمي و هو ما يستدل عليه بالبراز الزفتي أو الإقياء الدموي و هو 44% بالنسبة للبراز الزفتي , و 42% بالنسبة للإقياء الدموي , و هي قريبة من نسبة النزف الهضمي و هي 40% حسبما وردت في الأدب الطبي .
- كانت نسبة المرضى اللاعرضيين هي (2 %) و هم الذين كشفوا خلال فحص استقصائي لم تكن غايته مبدئياً الكشف عن هذه الأورام .
- الشعور بكتلة أو بكبر حجم البطن كان في دراستنا 47% و هي قريبة لما ورد في الأدب الطبي 40% .
- كانت نسبة نقص الوزن و فقد الشهية تقريباً نصف الحالات و هو ما يمكن تفسيره بالأثر الميكانيكي للكتلة ضمن جوف البطن إضافةً للانزعاج المرافق في المعدة و عدم الارتياح بعد الطعام.
- قلما يشاهد الانسداد المعوي فهو مريض و احد في دراستنا (3%) _ مع العلم أن نسبة تواردة في الأدب الطبي 25% _ و قد يكون السبب لأنه كان يكتشف بعرض أسبق و هو النزف الهضمي أو نقص الشهية و الوزن كما ذكر أعلاه.

و الجدول التالي يبين نسب تواتر الأعراض و العلامات :

العرض أو العلامة	ألم بطني مبهم	كتلة بطن	نقص وزن	فقد شهية	براز زفتي	إقياء دموي	انسداد أمعاء	لا عرضي
العدد	12	17	17	18	16	15	1	2
النسبة	% 32	% 47	% 47	% 50	% 44	% 42	% 3	% 5



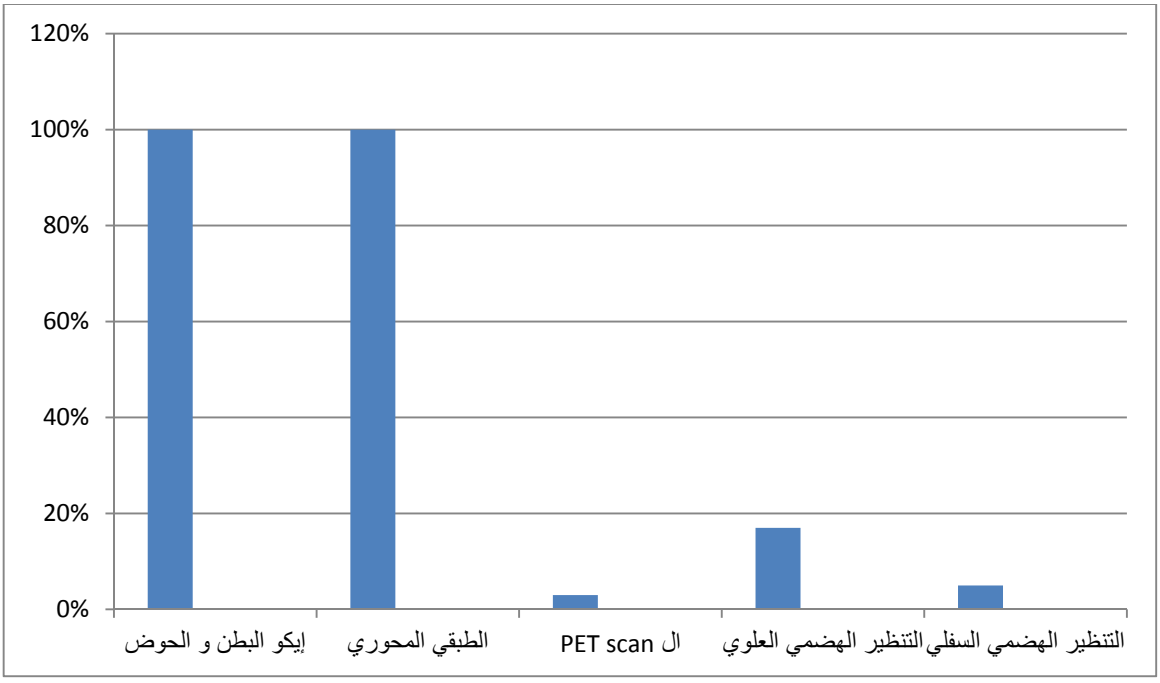
8-4 توزع الحالات حسب الاستقصاءات الطبية في بداية تشخيص المرض :

- تم استعمال الإيكو و الطبقي المحوري لكل المرضى لأنهما الوسيلة الاستقصائية الأكثر عمليةً لتحديد حجم و مكان الإصابة .
- التنظير الهضمي كان مهماً في الاستقصاء للمساعدة في التشخيص و لأخذ الخزعات عند اللزوم و هو و الإيكو فحصان مساعدان في التشخيص و خصوصاً تشخيص النكس .
- نلاحظ تضاؤل دور ال PET scan في دراستنا مقارنةً بالطبقي المحوري مع العلم أنه الوسيلة الأفضل ليس فقط لتحديد المرحلة staging بل أيضاً يفيد في تحديد الاستجابة على المعالجة إذ يظهر نقص في قبط المادة المشعة لدى الورم خلال أول 24 ساعة من بدء العلاج بالإيماتينيب إذا كان الورم سيستجيب على العلاج , و لا يظهر ذلك إذا كان الورم

سيعند على العلاج و كان استخدام ال PET scan في الدراسة الأمريكية الفنلندية 64 مريض من أصل 147 مريض (44%) مقابل مريض واحد فقط في دراستنا , و سبب ذلك هو عدم توفر جهاز ال PET scan محلياً و تكاليفه الباهظة .

تصنيف الاستقصاءات ضمن الجدول التالي مع نسبة استخدام كل وسيلة .

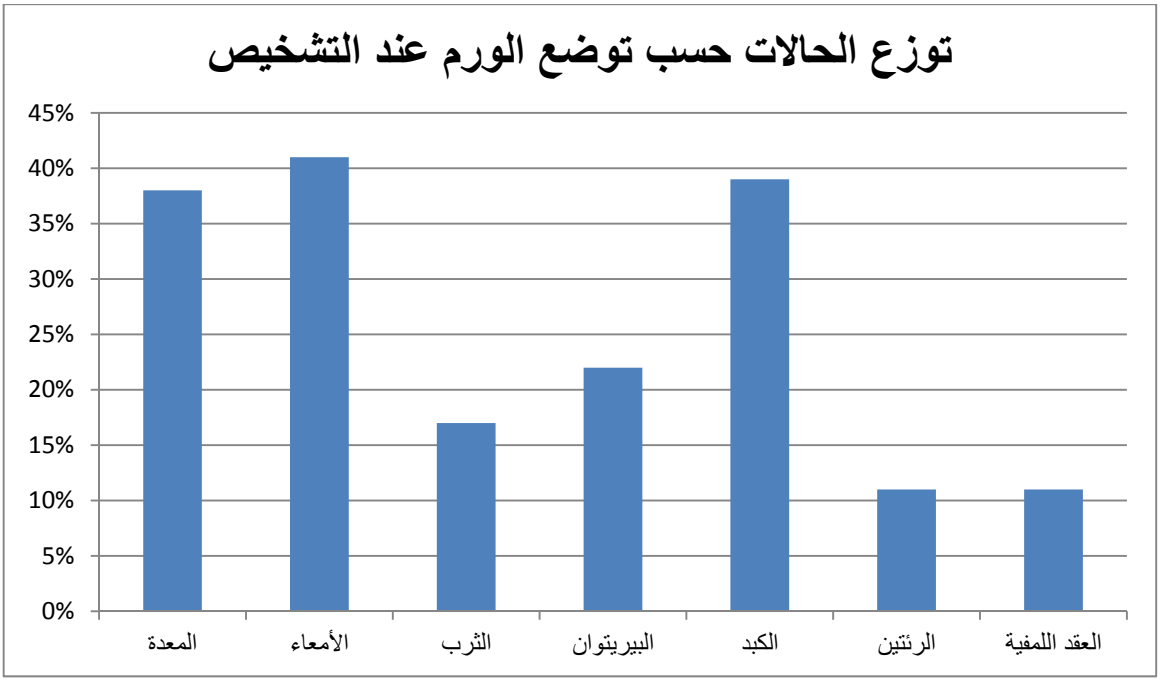
الاستقصاء المجرى في بداية تشخيص المرض	إيكو البطن و الحوض	الطبقي المحوري	التنظير الهضمي العلوي	التنظير الهضمي السفلي	PET scan
العدد	36	36	6	2	1
النسبة	% 100	% 100	% 17	% 5	% 3

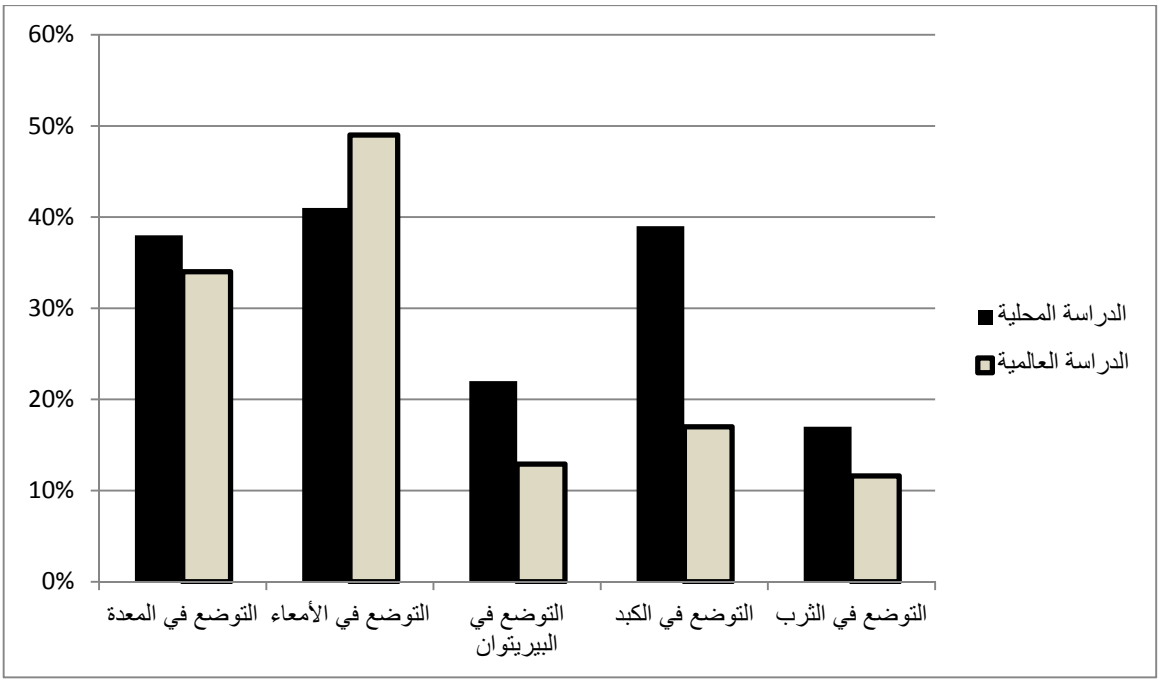


5-8 توزع الحالات حسب توضع الورم عند التشخيص :

- كان توضع الأورام بحسب التوضع التشريحي في الأنبوب الهضمي متنوعاً علماً أن كل نقطة على مسار الأنبوب الهضمي يمكن أن يحدث فيها ورم لحمي
- يجدر الإشارة هنا أننا واجهنا بعض الصعوبات في تحديد مكان الورم البدئي لأن كل الحالات في دراستنا شمات المرضى غير الجراحيين بشكل تام أو النقائليين حيث كان يشاهد الورم قي عدة أماكن بآن واحد عند التشخيص , و حتى في الدراسة الأمريكية الفنلندية لم يذكروا أماكن الورم البدئي في مرضاهم بل اعتمدوا على تحديد الأماكن التي وجد فيها المرض لحظة التشخيص .
- المرضى الذين وجد لديهم المرض في الكبد هم الذين لديهم نقائل كبدية منذ البداية .
- لم تذكر الدراسة الأمريكية الفنلندية أماكن مثل الرئتين أو العقد اللمفية إلا أننا صادفنا ذلك في دراستنا و هي قليلة التواتر (11% لكل منهما)

التوضع	المعدة	الأمعاء	الثرب	البيريتوان	الكيد	الرئتين	العقد اللمفية
العدد	14	15	6	8	14	4	4
النسبة	% 38	% 41	% 16.7	% 22	% 39	%11	%11
الدراسة الأمريكية الفنلندية	%34	%49	%11.6	%13	%17	---	---





- **التوضع في المعدة** : بلغت نسبة التوضع في المعدة 38% لدينا و هي تشبه نظيرتها في الدراسة العالمية 34% .
- **التوضع في الأمعاء** : نسبة التوضع لدينا 41% و هي قريبة من الدراسة العالمية 49% .
- **التوضع في البيريتوان** : نسبة التوضع في البيريتوان لدينا 22% و هي لا تختلف كثيراً عن نظيرتها في الدراسة العالمية 13% .

- **التوضع في الكبد** : فاقت نسبة التوضع في الكبد لدينا 39% عنها في الدراسة العالمية 17% و لم أجد أيضاً تفسيراً لذلك .
- **التوضع في الثرب** : كان التوضع في الثرب متشابهاً 16.7% لدينا مقابل 11.6% في الدراسة العالمية .

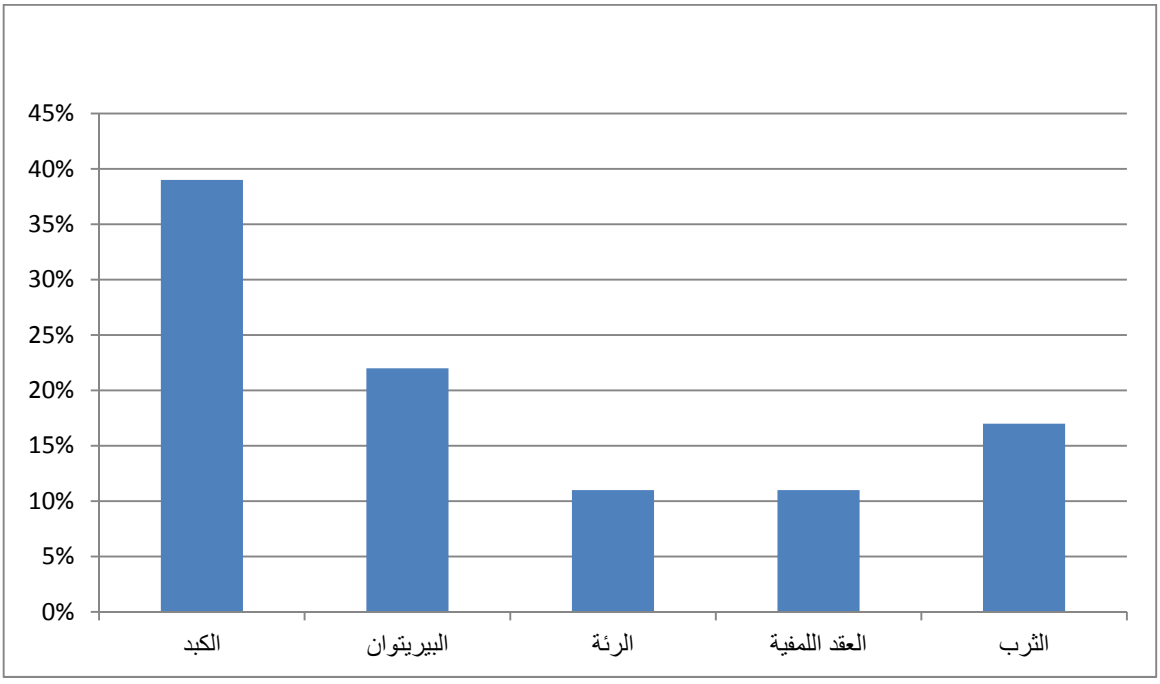
إذاً لا يوجد هناك فروق كبيرة بين مرضانا و مرضى الدرسة العالمية من ناحية توضع الورم عند التشخيص .

6-8 توزع الحالات للمرضى النقائليين حسب أماكن النقائل:

معظم النقائل تكون كبدية أو بريتوانية بينما تندر النقائل الرئوية أو العقدية , و لم تنص الدراسة الأمريكية الفنلندية عن أماكن مثل الرئتين أو العقد اللمفية علماً أننا صادفنا ذلك في دراستنا , لذلك أدرجت لها هذه الفقرة :

موقع النقائل	الكبد	البيريتوان	الرئة	الثرب	العقد اللمفية
العدد	14	8	4	6	4
النسبة	% 39	% 22	% 11	%16.7	% 11

ينص الأدب الطبي أن النقائل العقدية أو الرئوية نادرة في ورم ال GIST و هي كانت قليلة في دراستنا 11% لكل منهما و لم أجد لها بنداً خاصاً للمقارنة بها مع الدراسة الأمريكية الفنلندية .



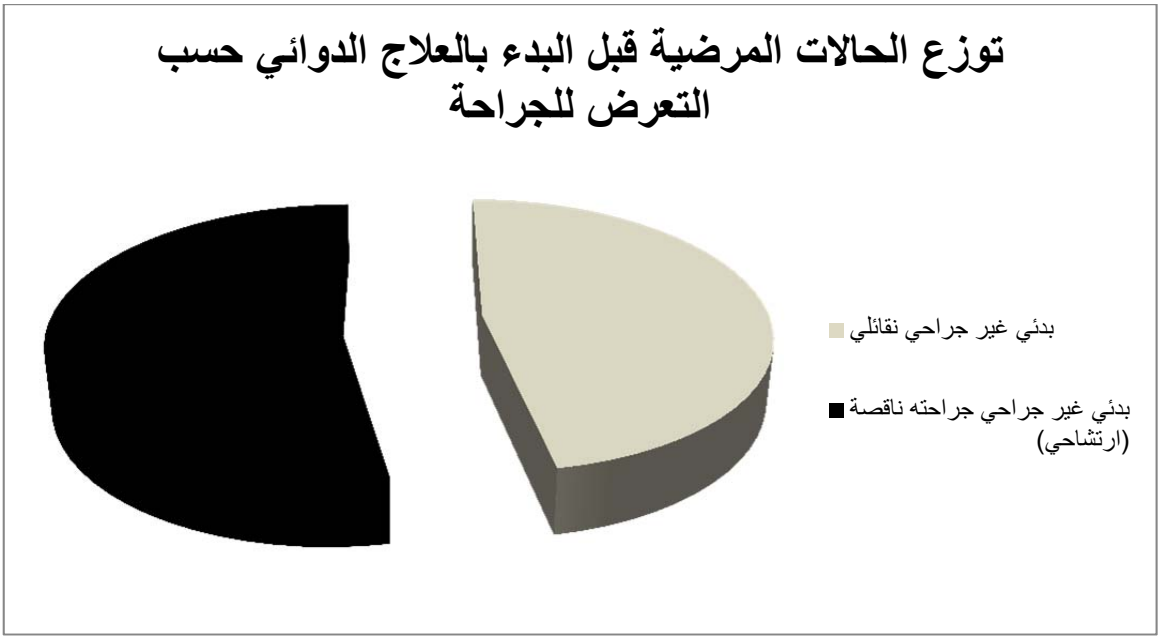
7-8 توزع الحالات المرضية قبل البدء بالعلاج الدوائي حسب التعرض للجراحة :

على الرغم من دور الإيماتينيب الهام في علاج الحالات غير الجراحية , يبقى للجراحة دور مساعد في الحالات غير الجراحية و الهدف منها تصغير حجم الورم , و لقد صادفنا في دراستنا الكثير من المرضى ممن أجروا جراحة لتصغير حجم الورم رغم أنهم نقائليين أو أن المرض متقدم لديهم و لبيان ذلك تم تصنيف المرضى ضمن مجموعتين :

- **بدئي غير جراحي نقائلي** : هم المرضى المتقدمين موضعياً أو النقائليين و لا يمكن إجراء أي جراحة و إن كانت لتصغير حجم الورم بسبب وجود مضاد استطباب جراحي , أو أن الجراحة مستحيلة بسبب التقدم الموضعي الكبير للمرض .
- **بدئي غير جراحي جراحته ناقصة (ارتشاحي)** : هم المرضى المتقدمين موضعياً أو النقائليين و لكن يمكن إجراء جراحة لتصغير حجم الورم .

المرضى	بدئي غير جراحي نقائلي	بدئي غير جراحي جراحته لتصغير حجم الورم (ارتشاحي)
العدد	17	19
النسبة	%47	%53

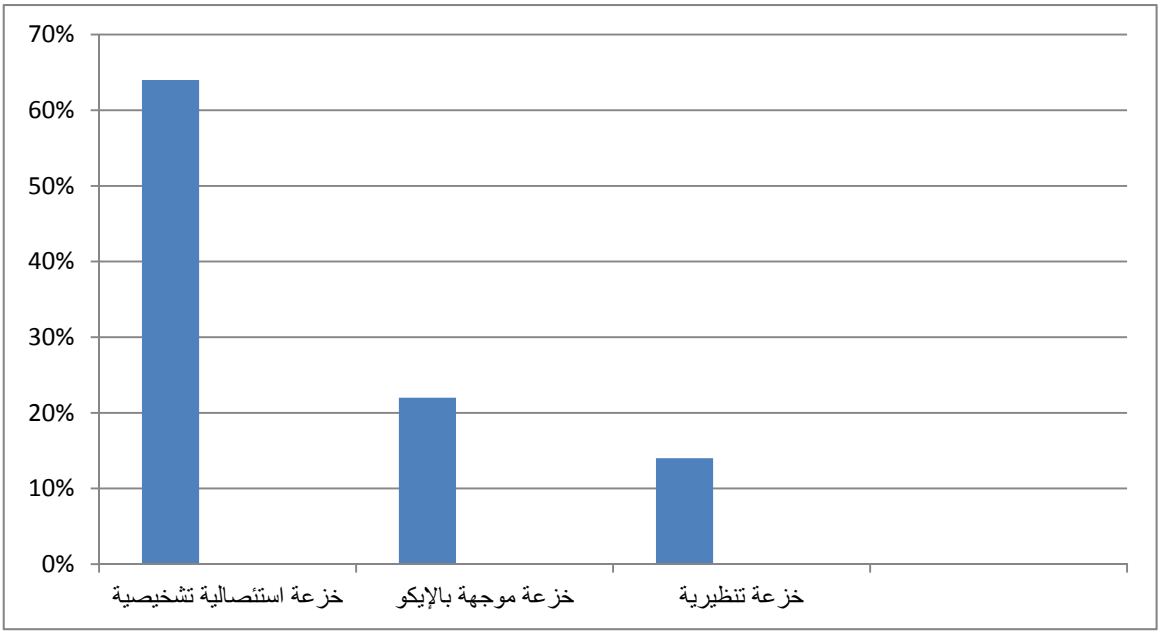
تسعة عشر مريض (53%) أجري لهم جراحة تلطيفية في حين سبعة عشر مريض (47%) لم يجرى لهم أي جراحة بل كان اعتمادهم على الإيماتينيب فقط و لم يكن للجراحة دور مساعد لديهم.



8-8 توزع الحالات حسب كيفية أخذ الخزعة التشخيصية :

نلاحظ أن نسبة الخزعات الجراحية الاستئصالية فاقت الخزعات الموجهة بالإيكو أو بالطبقي أو حتى الخزعات التنظيرية

الخزعات	جراحية استئصالية تشخيصية	موجهة عبر الإيكو	خزعات تنظيرية
العدد	23	8	5
النسبة	% 64	% 22	% 14



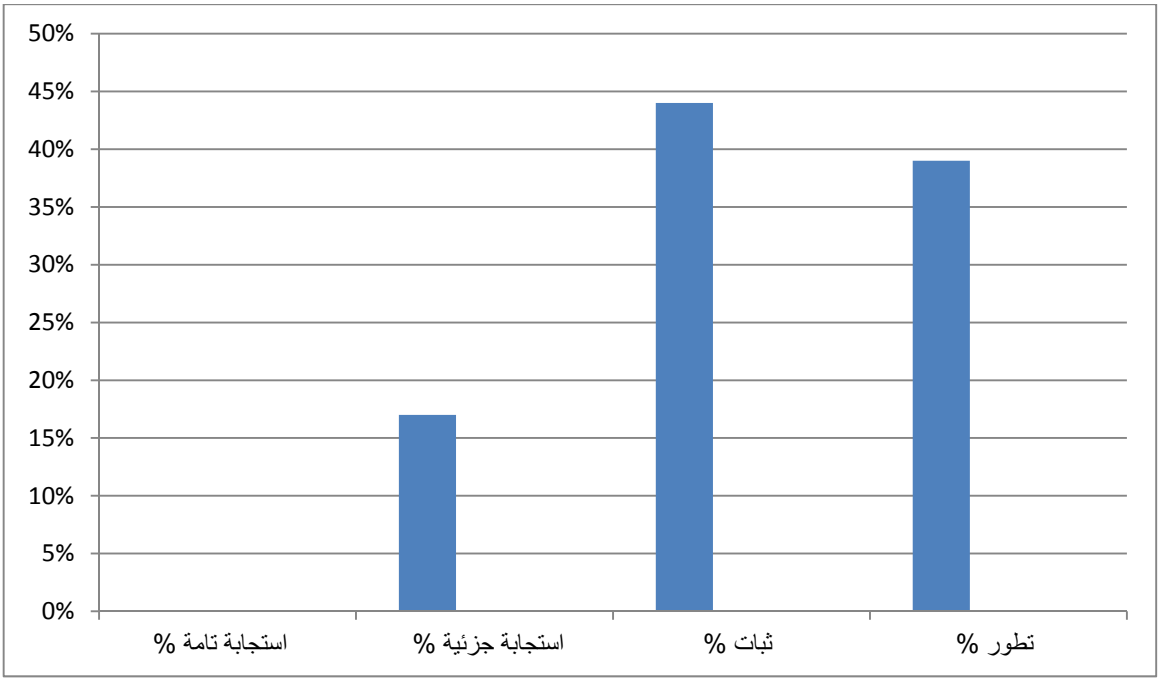
64% أربع و ستون بالمئة من المرضى أجري لهم خزعات جراحية (23 مريضاً) و لم تتعدى الخزعات المجراة بطرق غير جراحية أكثر من ستة و ثلاثون بالمئة 36% (13 حالة) و هي الخزعات الموجهة بالإيكو أو عبر التنظير . إذاً للجراحة دور مساعد في التشخيص .

9-8 توزع الحالات حسب نسب الاستجابة للمعالجة بجرعة (400) ملغ من الإيماتينيب يومياً طيلة مدة الدراسة أو حتى تطور المرض:

تم وضع المرضى ضمن أربعة مجموعات بناءً على التقييم السريري و الشعاعي :

- **استجابة تامة (complete response)(CR)** : و تعني اختفاء جميع الآفات التي يمكن مشاهدتها و قياسها
- **استجابة جزئية (Partial response)(PR)** : نقص أكثر أو يساوي 50% من مجموع أقطار الآفات المقيسة مع عدم ظهور آفات جديدة أو تطور في الآفات القديمة .
- **ثبات (Stable Disease)(SD)** : لا استجابة تامة و لا جزئية و لا تطور في المرض
- **تطور المرض (Progression Disease)(PD)** : زيادة أكثر أو يساوي 50% أو أكثر من 10سم من مجموع أقطار الآفات المقيسة أو ظهور آفات جديدة أو عدم قدرة المرضى على المراجعة للتقييم بسبب تقدم المرض لديهم

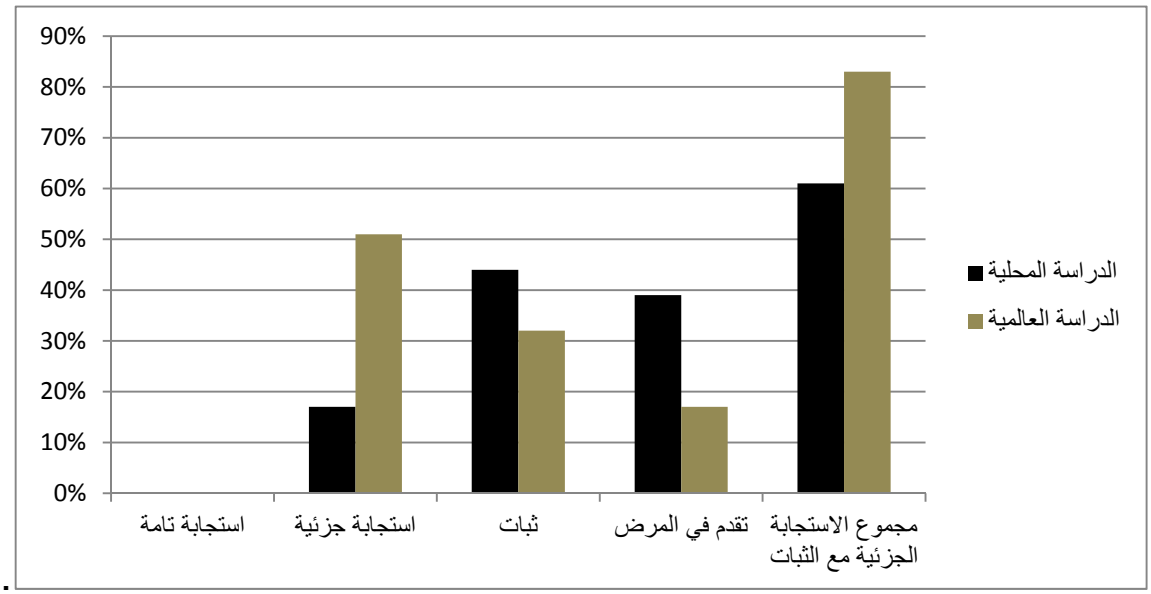
نوع الاستجابة للمعالجة	CR	PR	SD	PD
العدد	0	6	16	14
النسبة	0%	%17	%44	%39
الدراسة الأمريكية الفنلندية	%0	%51	%32	%17



تم متابعة 36 مريضاً تلقوا الإيماتينيب بجرعة 400 ملغ يومياً لمدة سنة على الأقل فكانت النتائج كالآتي:

- لم يصل أي مريض إلى مرحلة الاستجابة التامة CR (0%) .
- وصل ستة مرضى (17%) ألى الاستجابة الجزئية PR
- بقي المرض ثابتاً لدى ستة عشر مريضاً (44%)
- حصل تطور لدى أربع عشر مريضاً (39%)

المقارنة مع الدراسة العالمية من ناحية الاستجابة للمعالجة :



- لم يصل أي مريض إلى الاستجابة التامة و هذا مطابق للدراسات العالمية .
- وصل نصف المرضى إلى الاستجابة الجزئية في الدراسة العالمية في حين لم يصل في دراستنا إلى الاستجابة الجزئية سوى ستة مرضى (17%).
- بقي المرض ثابتاً دون تطور أو استجابة جزئية لدى ثلث المرضى تقريباً (32%) في الدراسة الأمريكية الفنلندية في حين ثبت المرض لدى قرابة نصف مرضانا (44%) (16 مريض)
- تطور المرض فقط لدى 17% من المرضى في الدراسة العالمية في حين تطور لدى أربعة عشر مريض لدينا (39%)

لعل سبب الاختلاف هو التأخر في التشخيص البدء بالعلاج , أو بسبب النقطاعات المتكررة عن الدواء في مرضانا

على الرغم من وجود بعض الفروق في نسب الاستجابة بين دراستنا و الدراسة العالمية إلا أنه فرق غير هام لأن مجموع الاستجابة الجزئية مع الاثبات قريب من الدراسة العالمية .

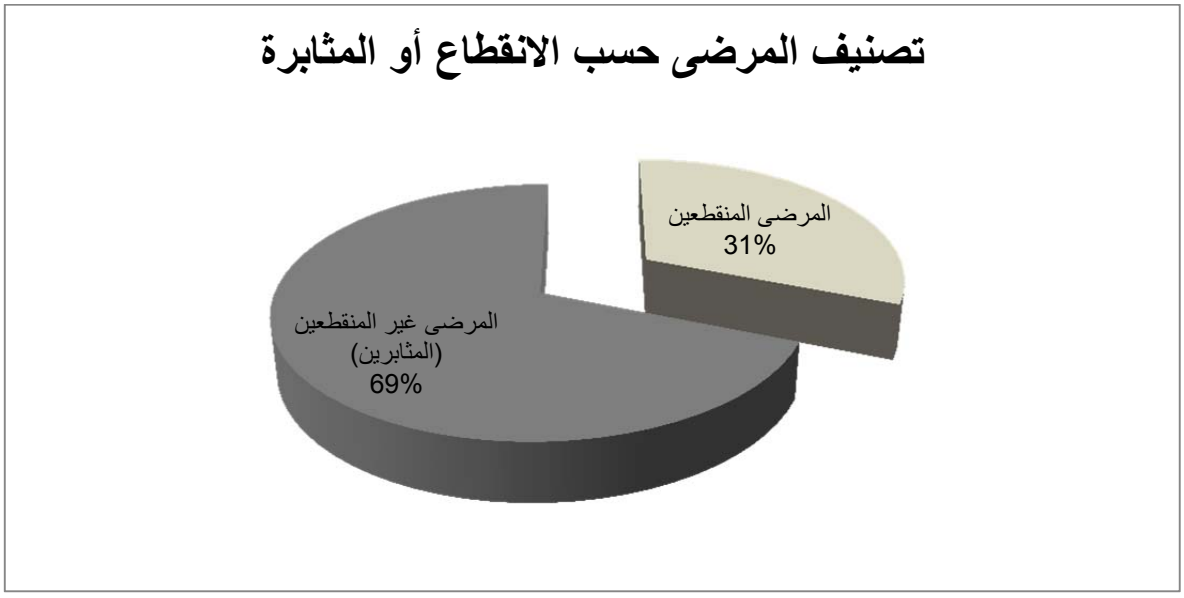
تفصيل الاستجابة حسب المثابرة أو الانقطاع عن الدواء :

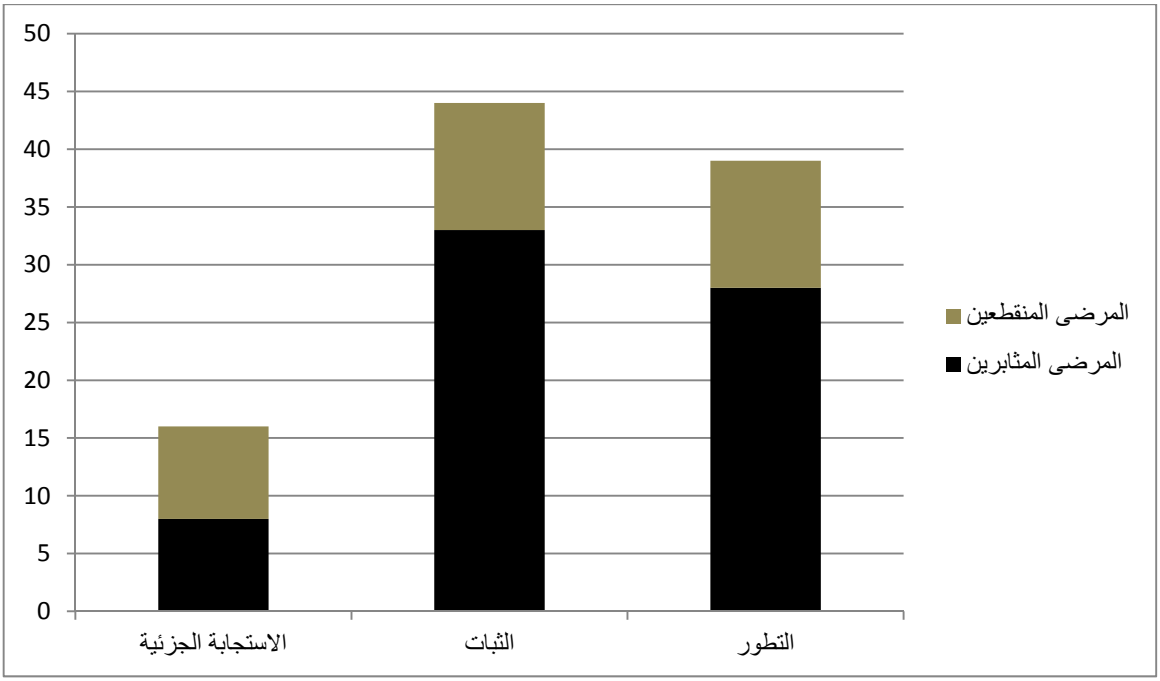
نظراً لكثرة تواتر الانقطاع عن الدواء في القصة الدواية لدى مرضانا فقد تم إدراج هذه الفقرة معتمدين ما يلي :

- **مجموعة المرضى المنقطعين** : هم الذين يوجد في قصتهم الدوائية انقطاع عن العلاج لعدة أشهر متوالية أو متفرقة.

- **مجموعة المرضى المثابرين أو غير المنقطعين :** هم الذين لا يوجد في قصتهم الدوائية انقطاعات دوائية لا متوالية و لا متفرقة.

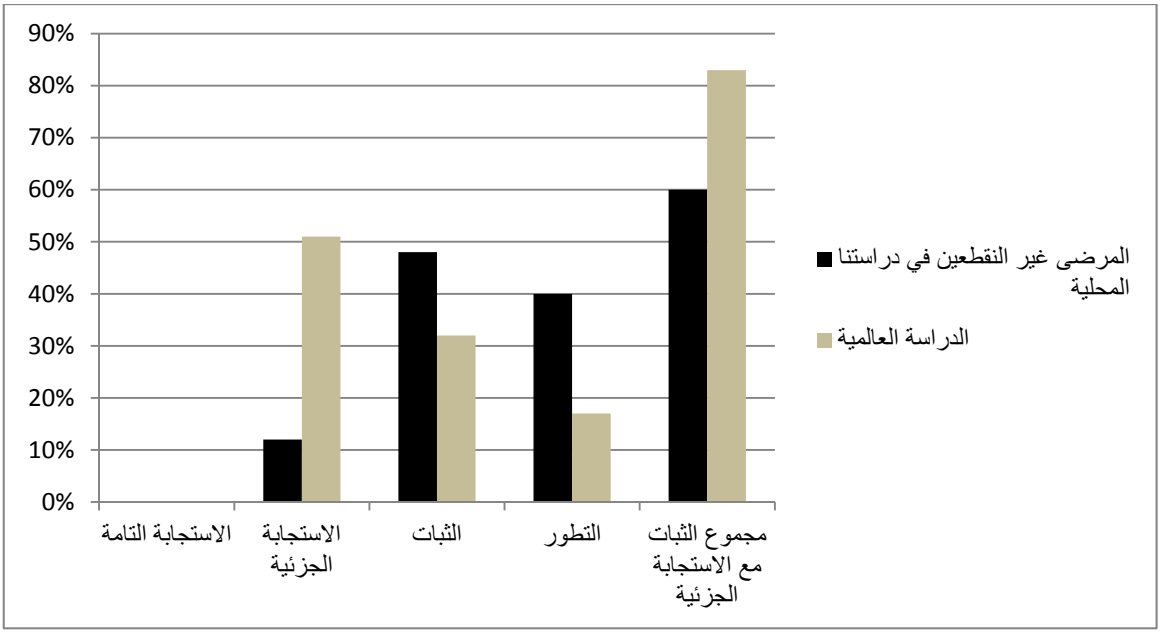
	استجابة جزئية	ثبات	تطور	المجموع
انقطاع	3	4	4	11
لا انقطاع	3	12	10	25
المجموع	6	16	14	36





بمقارنة المرضى الذين لم ينقطعوا (و عددهم 25 مريضاً) مع أمثالهم في الدراسة العالمية - باعتبار أن جميع مرضى الدراسة العالمية لم يرد وجود قصة انقطاع عن الدواء لديهم – نجد ما يلي :

	الاستجابة الجزئية	الثبات	التطور	مجموع الثبات مع الاستجابة الجزئية
المرضى غير المنقطعين	%12	%48	%40	%60
الدراسة الأمريكية الفنلندية	%51	%32	%17	%83

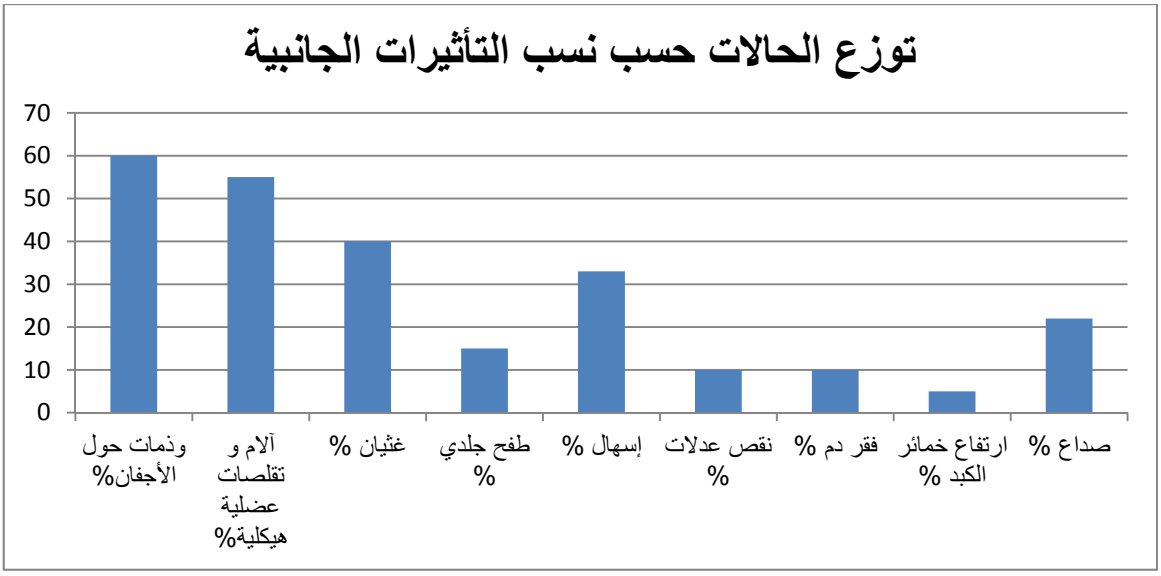


لعل سبب الاختلاف هو اختلاف الطفرة الموجودة في مستقبل ال c KIT بين مرضانا و مرضى الدراسة العالمية إذ لم تذكر الدراسة العالمية طبيعة الطفرات في مرضاها و لا الدراسة المحلية , و لم نجد دراسات عالمية تبين تأثير الانقطاع عن الدواء على الاستجابة و هذه الفقرة أدرجت نظراً لوجود بعض الانقطاعات عن العلاج في مرضانا لأسباب مختلفة منها عدم توفر الدواء أو ظروف المرضى .

10-8 توزع الحالات حسب نسب التأثيرات الجانبية للمعالجة بالإيماتينيب بالجرعة المعيارية(400) ملغ يومياً :

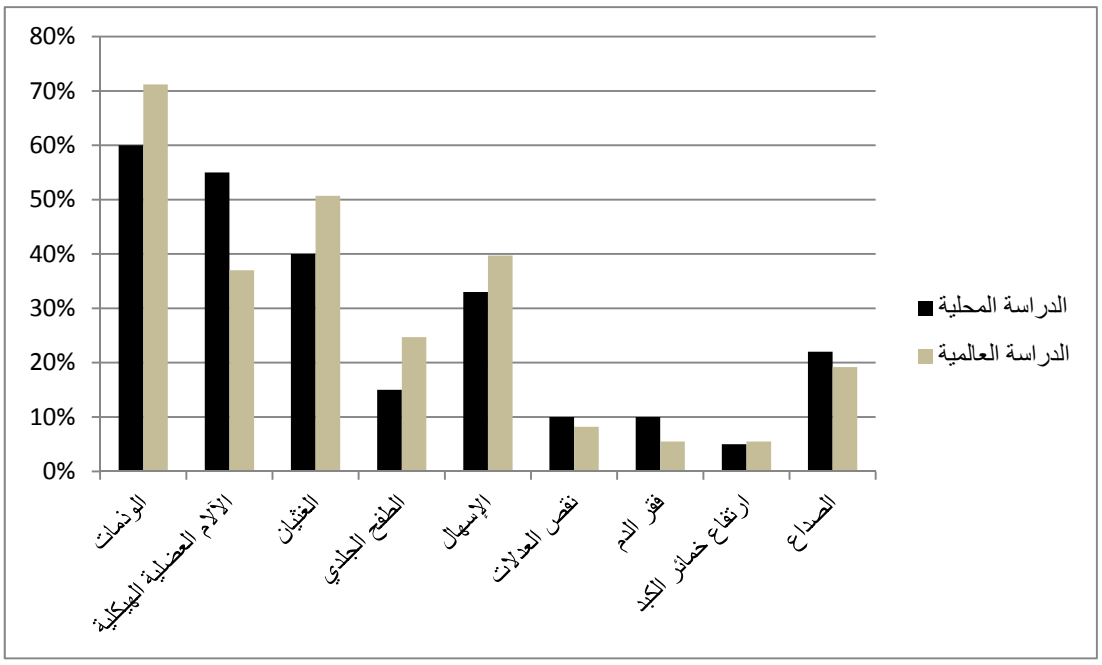
تم مراقبة و توثيق التأثيرات الجانبية في المرضى فتبين :

التأثير الجانبي	وذمات حول الأجفان	آلام و تقلصات عضلية هيكلية	غثيان	طفح جلدي	إسهال	نقص عدلات	فقر دم	ارتفاع خمائر الكبد	صداع
العدد	22	20	14	5	12	4	4	2	8
النسبة	% 60	% 55	% 40	% 15	%33.3	% 10	% 10	% 5	%22.2
الدراسة الأمريكية الفنلندية	%71.2	%37	%50.7	%24.7	%39.7	%8.2	%5.5	%5.5	%19.2



- أكثر هذه التأثيرات كانت خفيفة إلى متوسطة الشدة (grade I - II) .
- أكثرها تواردا كانت الوذمات حول الأجفان 60% و الآلام العضلية الهيكلية 55% و الغثيان 40% .
- قلما نشاهد الطفح أو التثبيط النقوي أو ارتفاع خمائر الكبد .
- كما أننا لم نشاهد في دراستنا أبداً النزف داخل البطن كتأثير جانبي للمعالجة و الذي شوهد بنسبة 5% في الدراسة الأمريكية الفنلندية .

المقارنة مع النتائج العالمية من ناحية التأثيرات الجانبية للدواء :



- التأثيرات الجانبية كما ذكرنا مقدماً كانت في دراستنا خفيفة إلى متوسطة (grade I-II) و

هي كذلك كانت في الدراسة العالمية .

- **الوذمات :** شكلت الوذمات عرضاً بارزاً لدينا 60% و كذلك في الدراسة العالمية 72% و سببها في الأغلب تطور قصور في القلب .
- **الآلام العضلية الهيكلية :** كانت شائعة أيضاً لدينا 55% بينما في الدراسة العالمية 37% .
- **الإسهال :** كان شائعاً في الدراسة العالمية 39.7% و في دراستنا أيضاً 33.3% .
- **الطفح الجلدي :** كان لدينا 15% بينما كان في الدراسة العالمية 24.7% .
- **الصداع :** كان 19.2% في الدراسة العالمية بينما في مرضانا 22.2%.
- **نقص العدلات و ارتفاع خمائر الكبد :** كانت النسب متقاربة إلى حد ما مع الدراسة العالمية .

إذاً يوجد بعض الفروق الصغيرة في التأثيرات الجانبية بين مرضانا و مرضى الدراسة العالمية

الاستنتاج :

- أكدت الدراسة الفائدة الهامة للإيماتينيب في علاج مرضى ورم خلايا اللحمة في السبيل الهضمي GIST على الرغم من وجود فرق في نسب الاستجابة على الإيماتينيب 400 ملغ يومياً بين مرضانا و مرضى الدراسة العالمية فالاختلاف لا يكون هاماً إذا قارنا مجموع الاستجابة الجزئية مع الثبات بين الدراستين .
- كما أننا لاحظنا من خلال الدراسة أن التأثيرات الجانبية للدواء هي في معظم الحالات خفيفة و عابرة و متحملة من قبل المرضى .

التوصيات :

- نوصي بإعطاء الإيماتينيب 400 ملغ يومياً لمرضى ورم خلايا اللحمة قي السبيل الهضمي المتقدم موضعياً أو النقيلي
- نوصي باستخدام جهاز ال Pet scan في التشخيص و المتابعة إذ لوحظ عدم استخدامه نظراً لعدم توفره محلياً و هذه النقطة تعتبر عاملاً سلبياً في التشخيص و المتابعة نظراً للدور الرئيسي لل Pet scan حيث يعتبر الوسيلة المعتمدة لتحديد طبيعة العلاج و مراقبة الاستجابة بناءً على معطياته .
- أهمية الالتزام بمواعيد الدواء إذ لوحظ وجود فترات من الانقطاع تمتد أحياناً لعدة شهور في مرضانا لأسباب شتى كما ذكر سابقاً.

ملحق 1

لمحة عن الدراسة الأمريكية الفنلندية (Demetri 2002) :

مقدمة :

يشكل تفعيل مستقبل ال KIT تيروزين كيناز حجر الأساس في الإمراضية في ورم خلايا اللحمة في السبيل الهضمي . إيماتينيب ميزيلات (Imatinib Mesylate) المثبط الانتقائي لسبيل التيروزين كيناز قد أظهر فعالية مضادة لهذا النوع من الأورام في التجارب قبل السريرية و السريري البدئية .

الطرائق :

تجربة عشوائية randomized , متعددة المراكز multicenter مفتوحة open label , لتقييم فعالية الإيماتينيب Imatinib في مرضى ورم خلايا اللحمة في السبيل الهضمي المتقدم .

تم تقييم الفعالية المضادة للورم و أمان المعالجة و تحملها , كما تم تقييم الحرائك الدوائية في تحت قسم من المرضى .

تم تقييم استجابة الورم على الإيماتينيب بعد شهر , ثم ثلاثة أشهر ثم ستة أشهر ثم كل ستة أشهر و إذا دعت الحاجة , و تصنيف الاستجابة تم بالاعتماد على معايير مجموعة South West Oncology Group و التي تعتمد على الطبقي المحوري فقط CT أو على الرنين المغناطيسي MRI و التصنيف كان كالتالي :

- **استجابة تامة (CR)(complete response)** : و تعني اختفاء جميع الآفات التي يمكن مشاهدتها و قياسها
- **استجابة جزئية (PR)(Partial response)** : نقص أكثر أو يساوي 50% من مجموع أقطار الآفات المقيسة مع عدم ظهور آفات جديدة أو تطور في الآفات القديمة .
- **ثبات (SD)(Stable Disease)** : لا استجابة تامة و لا جزئية و لا تطور في المرض .
- **تطور غي المرض (PD)(Progression Disease)** : زيادة أكثر أو يساوي 50% أو أكثر من 10سم من مجموع أقطار الآفات المقيسة أو ظهور آفات جديدة أو عدم قدرة

المرضى على المراجعة للتقييم بسبب تقدم المرض لديهم .

جمبع الحالات تم توثيقها بالتصوير المتكرر كل 4 إلى 12 أسبوع

المدة المستغرقة لفشل العلاج Time to treatment failer هي المدة بين أول جرعة إيماتينيب و حصول أول تطور للمرض أو الموت لأي سبب أو الخروج من الدراسة لأي سبب

تم إجراء التلوينات المناعية لل CD117 على خزعات الورم قبل البدء بالعلاج و بعده لملاحظة حصول الطفرات على بروتين ال KIT phosphoprotein .

النتائج :

تم تعشية 147 randomized مريض لتلقي الإيماتينيب يومياً بجرعة 400 ملغ (73 مريض) أو 600 ملغ (74 مريض)

- 79 مريض (53.7 %) كان لديهم استجابة جزئية.
- 41 مريض (27.9 %) كان لديهم ثبات في المرض.
- لم يصل أي مريض إلى استجابة تامة على المعالجة.
- متوسط فترة الاستجابة لم يتم تحديدها بعد متابعة استمرت 24 أسبوع من الاستجابة .
- التعنيد المبكر على الإيماتينيب شوهد في 20 مريض (3.6 %).
- المعالجة كانت محتملة من المرضى رغم وجود وذمات خفيفة إلى متوسطة و كذلك الإسهال و التعب كانا شائعين .
- النزف الهضمي أو داخل البطني حصل في 5% من المرضى .
- لم يكن هناك فرق واضح في الاستجابة و التأثيرات السمية بين كلا الجرعتين .
- امتصاص الإيماتينيب كان جيداً و حرائكه الدوائية مشابهة للتي سجلت على مرضى الابيضاض النقوي المزمن CML .

الخلاصة :

- الإيماتينيب حقق استجابة في نصف المرضى النقائليين وغير الجراحيين المتقدمين
- التثبيط الانتقائي لسبيل ال KIT يشكل معالجة واعدة للمرضى المتقدمين و المعندين على المعالجة الكيماوية الاعتيادية .

ملحق 2

الموافقة المستنيرة للدخول بالبحث

هذه الورقة موجهة لمرضى ورم خلايا اللحمة في السبيل الهضمي GIST المراجعين لعيادة الأورام الهضمية في مشفى البيروني الجامعي .

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن استجابة ورم خلايا اللحمة في السبيل الهضمي GIST للإيماتينيب (400 ملغ يومياً)، وندعوك للمشاركة في هذا البحث، ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

- في حال موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة سيتم بدء المعالجة السابقة لك. سيساعدنا ذلك على تدبير مرضك بشكل أفضل.
- الإجراءات المطلوبة لن تشكل أية خطورة على حياتك.
- إن العلاج المستخدم هو من أفضل العلاجات المستخدمة عالميا وفق دراسات عالمية عديدة .
- المعلومات المأخوذة عنك ستبقى سرية ولن يطلع عليها أحد سوى القائمين على الدراسة.
- أخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في الدراسة لن تؤثر على تدبير مرضك خلال إقامتك بالمشفى.

في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة:

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه، وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة، لذلك أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشارك: .....

توقيع المشارك: .....

ملحق 3

استمارة الدراسة العملية

- **رقم الأضبارة في مشفى البيروني الجامعي :**
- **تاريخ اكتشاف المرض و البدء بالعلاج :**
- **العمر :**
- **الجنس**: - ذكر - أنثى
- **توضع المرض لحظة التشخيص قبل البدء بالعلاج :** - المعدة - الأمعاء - البيريتون - الثرب - الكبد
- **الأعراض :** - لا عرضي - انسداد أمعاء - إقياء دموي - براز زفتي - فقد شهية - نقص وزن - كتلة بطن - ألم بطني مبهم
- **موضع النقائل :** - الكبد - البيريتوان - الرئة - العقد اللمفية -الثرب
- **الاستقصاءات الطبية :**

- PET scan - CT scan - إيكو البطن و الحوض - التنظير الهضمي العلوي - التنظير الهضمي السفلي

- **كيفية أخذ الخزعة :** - FNA - التنظير - استئصالية جراحية
- **الحالة الجراحية قبل البدء بالعلاج :** - غير جراحي - أجرى جراحة تصغير للورم
- **الانقطاع عن العلاج :** - يوجد قصة انقطاع - لا يوجد قصة انقطاع
- **الاستجابة للمعالجة :** - استجابة تامة - استجابة جزئية - ثبات - تطور

ملحق 4

قائمة المراجع الخاصة بالدراسة العملية

1- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows Arch 2001; 438:1.

2- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. Hum Pathol 1999; 30:1213.

3- Robin BP, heinrick MC,Conless CC (2007) Gastrointestinal stromal tumour . lancet 369 , 1731-41

4- Okubo K, Yamao K Nakamura T (2004)Endoscopic ultrasound-guidedfine needle aspiration biopsy for the diagnosis of gastrointestinal tumours in the stomach J Gastroenterol 39 , 747 -53

5-Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. Am J Gastroenterol 2005; 100:162.

6- US population data from the US Census bureau, 2008 www.census.gov/popest/states/NST-ann-est.html (Accessed on March 08, 2011).

7-Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol 2002; 33:459.

8 -Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD. Molecular Insights into the Histogenesis and Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors. Int J Surg Pathol 2000; 8:5.

9- Medeiros F, Corless CL, Duensing A, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. Am J Surg Pathol 2004; 28:889.

10- Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. Am J Surg Pathol 2006; 30:90.

11- Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, et al. Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. Clin Cancer Res 2008; 14:4550.

12- Pappo AS, Janeway KA. Pediatric gastrointestinal stromal tumors. Hematol Oncol Clin North Am 2009; 23: Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human

gastrointestinal stromal tumors. Science 1998; 279:577.15.

13- Chou FF, Eng HL, Sheen-Chen SM. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: analysis of prognostic factors. Surgery 1996; 119:171.

14- Call J, Walentas CD, Eickhoff JC, Scherzer N. Survival of Gastrointestinal Stromal Tumor Patients in the Imatinib Era, Life Raft Group Observational Registry. BMC Cancer. 2012; 12:90 (ISSN: 1471-2407).

15- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002; 347:472.

16 - Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002; 347:472.

17- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998; 279:577.

18- Lux ML, Rubin BP, Biase TL, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. Am J Pathol 2000; 156:791.

19- Andersson J, Sjögren H, Meis-Kindblom JM, et al. The complexity of KIT gene mutations and chromosome rearrangements and their clinical correlation in gastrointestinal stromal (pacemaker cell) tumors. Am J Pathol 2002; 160:15.

20 - Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol 2003; 21:4342

21- Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. J Clin Oncol 2008; 26:5360.

22- Verweij J, van Oosterom A, Blay JY, et al. Imatinib mesylate (STI-571 Glivec, Gleevec) is an active agent for gastrointestinal stromal tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. Results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. Eur J Cancer 2003; 39:2006.

23- Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. American Joint Committee On Cancer (AJCC), 7th Edition, 2010, Page 175;178.

المراجع الخاصة بالمقدمة النظرية (ملحق 5)

References.

1 Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD. **Molecular Insights into the Histogenesis and Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors.** International Journal of Surgical Pathology 2000; 8:5.

2 Miettinen M, Lasota J. **Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis.** Department of Soft Tissue Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 20306-6000, USA. (miettinen@afip.osd.mil). Virchow's Archive: an international journal of pathology. 2001; 438(1):1-12 (ISSN: 0945-6317). PMID: 11213830.

3 Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. **Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology.** Department of Soft Tissue Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 20306-6000, USA. Human Pathology 1999; 30(10):1213-20 (ISSN: 0046-8177). PMID: 10534170.

4 Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. **Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome.** University of Florida, Gainesville, USA. Modern Pathology 2000; 13(5):577-85 (ISSN: 0893-3952). PMID: 10824931.

5 Medeiros F; Corless CL; Duensing A; Hornick JL; Oliveira AM; Heinrich MC; Fletcher JA; Fletcher CD. **KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications.** Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital & Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA. American Journal of Surgical Pathology 2004; 28(7):889-94 (ISSN: 0147-5185). PMID: 15223958.

.

6 Tran T, Davila JA, El-Serag HB. **The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000.** Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, USA. American Journal of Gastroenterology 2005; 100(1):162-8 (ISSN: 0002-9270). PMID: 15654796.

7 Fletcher CD; Berman JJ; Corless C; Gorstein F; Lasota J; Longley BJ; Miettinen M; O'Leary TJ; Remotti H; Rubin BP; Shmookler B; Sobin LH; Weiss SW. **Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach.** Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston MA 02115, USA. Human Pathology 2002; 33(5):459-65 (ISSN: 0046-8177). PMID: 12094370.

8 US population data from the US Census bureau, 2012. (www.census.gov/popest/states/NST-ann-est.html). (

9 Accessed on May 17, 2013).

10 Nilsson B; Bümming P; Meis-Kindblom JM; Odén A; Dortok A; Gustavsson B; Sablinska K; Kindblom LG. **Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era, a population-based study in western Sweden.** Department of Surgery, The Lundberg Laboratory for Cancer Research, Sahlgrenska Academy at the University of Göteborg, Göteborg, Sweden. Cancer 2005; 103(4):821-9 (ISSN: 0008-543X). PMID: 15648083.

11 Tzen CY; Wang JH; Huang YJ; Wang MN; Lin PC; Lai GL; Wu CY; Tzen CY. **Incidence of gastrointestinal stromal tumor: a retrospective study based on immunohistochemical and mutational analyses.** Department of Pathology, Mackay Memorial Hospital, Taipei. (jeffrey@ms2.mmh.org.tw). Digestive Diseases and Sciences 2007; 52(3):792-7 (ISSN: 0163-2116). PMID: 17253141.

12 Kawanowa K; Sakuma Y; Sakurai S; Hishima T; Iwasaki Y; Saito K; Hosoya Y; Nakajima T; Funata N. **High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach.** Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo, Japan. Human Pathology 2006; 37(12):1527-35 (ISSN: 0046-8177). PMID: 16996566.

13 Agaimy A; Wünsch PH; Hofstaedter F; Blaszyk H; Rümmele P; Gaumann A; Dietmaier W; Hartmann A. **Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations.** Institute of Pathology, Klinikum Nürnberg, Prof.-Ernst-Nathan-Strasse 1, 90419 Nuremberg, Germany. (abbas.agaimy@klinikum-nuernberg.de). American Journal of Surgical Pathology 2007; 31(1):113-20 (ISSN: 0147-5185). PMID: 17197927.

14 Broudy VC. **Stem cell factor and hematopoiesis.** Department of Medicine, University of Washington, Seattle 98195-7710, USA. Blood 1997; 90(4):1345-64 (ISSN: 0006-4971). PMID: 9269751.

15 Maeyama H; Hidaka E; Ota H; Minami S; Kajiyama M; Kuraishi A; Mori H; Matsuda Y; Wada S; Sodeyama H; Nakata S; Kawamura N; Hata S; Watanabe M; Iijima Y; Katsuyama T. **Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene.** Department of Gastroenterology, Nagano Red Cross Hospital, Nagano, Japan. Gastroenterology 2001; 120(1):210-5 (ISSN: 0016-5085). PMID: 11208730.

16 Janeway KA; Liegl B; Harlow A; Le C; Perez-Atayde A; Kozakewich H; Corless CL; Heinrich MC; Fletcher JA. **Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors.** Department of Medicine, Children's Hospital Boston, MA, USA. (katherine.janeway@childrens.harvard.edu). Cancer Research 2007; 67(19):9084-8 (ISSN: 0008-5472). PMID: 17909012.

17 Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. **Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases.** Department of Soft Tissue Pathology Armed Forces Institute of Pathology, 6825 16th Street NW, Bldg. 54 Rm. G090, Washington, DC 20306-6000, USA. (miettinen@afip.osd.mil). American Journal of Surgical Pathology 2006; 30(1):90-6 (ISSN: 0147-5185). PMID: 16330947.

18 Mussi C; Schildhaus HU; Gronchi A; Wardelmann E; Hohenberger P. **Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1.** Department of Surgery, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Germany. Clinical Cancer Research 2008; 14(14):4550-5 (ISSN: 1078-0432). PMID: 18628470.

19 Heinrich MC; Corless CL; Duensing A; McGreevey L; Chen CJ; Joseph N; Singer S; Griffith DJ; Haley A; Town A; Demetri GD; Fletcher CD; Fletcher JA. **PDGFRα activating mutations in gastrointestinal stromal tumors.** Department of Medicine, Department of Pathology, Oregon Health & Science University Cancer Institute and Portland VA Medical Center, Portland, OR 97201, USA. (heinrich@ohsu.edu). Science 2003; 299(5607):708-10 (ISSN: 1095-9203). PMID: 12522257.

20 Hirota S; Ohashi A; Nishida T; Isozaki K; Kinoshita K; Shinomura Y; Kitamura Y. **Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors.** Department of Pathology, Osaka University Medical School, Suita, Japan. (hiros@patho.med.osaka-u.ac.jp). Gastroenterology 2003; 125(3):660-7 (ISSN: 0016-5085). PMID: 12949711.

23(23):5357-64 (ISSN: 0732-183X). PMID: 15928335.

21 Wang JH, Lasota J, Miettinen M. **Succinate Dehydrogenase Subunit B (SDHB) Is Expressed in Neurofibromatosis 1-Associated Gastrointestinal Stromal Tumors (Gists): Implications for the SDHB Expression Based Classification of Gists.** Journal of Cancer 2011; 2:90.

22 Pappo AS, Janeway KA. **Pediatric gastrointestinal stromal tumors.** Department of Pediatrics, Texas Children's Cancer Center, 6621 Fannin Street, CC1510.00, Houston, TX 77030, USA. (aspappo@txccc.org). Hematology and Oncology Clininics of North America 2009; 23(1):15-34, vii (ISSN: 1558-1977).PMID: 19248968.

23 Janeway KA; Kim SY; Lodish M; Nosé V; Rustin P; Gaal J; Dahia PL; Liegl B; Ball ER; Raygada M; Lai AH; Kelly L; Hornick JL; O'Sullivan M; de Krijger RR; Dinjens WN; Demetri GD; Antonescu CR; Fletcher JA; Helman L; Stratakis CA. **Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRα mutations.** Department of Pediatric Hematology-Oncology, Dana Farber Cancer Institute and Children's Hospital, Boston, MA 02115, USA. (kjaneway@partners.org). Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2011; 108(1):314-8 (ISSN: 1091-6490). PMID: 21173220.

24 Stratakis CA, Carney JA. **The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications.** Section on Endocrinology & Genetics, Program on Developmental Endocrinology & Genetics, NICHD, NIH, Building 10, CRC, Room 1-3330, 10 Center Dr., MSC1103, Bethesda, MD 20892, USA. (stratakc@mail.nih.gov). Journal of Internal Medicine 2009; 266(1):43-52 (ISSN: 1365-2796). PMID: 19522824.

25 Matyakhina L; Bei TA; McWhinney SR; Pasini B; Cameron S; Gunawan B; Stergiopoulos SG; Boikos S; Muchow M; Dutra A; Pak E; Campo E; Cid MC; Gomez F; Gaillard RC; Assie G; Füzesi L; Baysal BE; Eng C; Carney JA; Stratakis CA. **Genetics of carney triad: recurrent losses at chromosome 1 but lack of germline mutations in genes associated with paragangliomas and gastrointestinal stromal tumors.** Section on Endocrinology and Genetics, Developmental Endocrinology Branch, National Institute of Child

Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892, USA. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007; 92(8):2938-43 (ISSN: 0021-972X). PMID: 17535989.

26 Newman PL, Wadden C, Fletcher CD. **Gastrointestinal stromal tumours: correlation of immunophenotype with clinicopathological features.** Department of Histopathology, St Thomas's Hospital, London, U.K.. The Journal of Pathology 1991; 164(2):107-17 (ISSN: 0022-3417). PMID: 1649285.

27 Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. **Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT).** Department of Soft Tissue Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, District of Columbia 20306-6000, USA. Modern Pathology 2000; 13(10):1134-42 (ISSN: 0893-3952). PMID: 11048809.

Kitamura Y. **Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors.** Department of Pathology, Osaka University Medical School, Yamada-oka 2-2, Suita 565, 28 29 Miettinen M, Lasota J. **Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites.** Department of Soft Tissue Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 20306-6000, USA. (miettinen@afip.osd.mil). Seminars in Diagnostic Pathology 2006; 23(2):70-83 (ISSN: 0740-2570). PMID: 17193820.

30 Huang HY; Li CF; Huang WW; Hu TH; Lin CN; Uen YH; Hsiung CY; Lu D. **A modification of NIH consensus criteria to better distinguish the highly lethal subset of primary localized gastrointestinal stromal tumors: a subdivision of the original high-risk group on the basis of outcome.** Department of Pathology, Chang Gung Memorial Hospital-Kaohsiung Medical Center, Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung. Surgery 2007; 141(6):748-56 (ISSN: 0039-6060). PMID: 17560251.

31 Rubin BP; Singer S; Tsao C; Duensing A; Lux ML; Ruiz R; Hibbard MK; Chen CJ; Xiao S; Tuveson DA; Demetri GD; Fletcher CD; Fletcher JA. **KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors.** Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis Street, Boston, MA 02115, USA. Cancer Research 2001; 61(22):8118-21 (ISSN: 0008-5472). PMID: 11719439.

32 Emile JF; Théou N; Tabone S; Cortez A; Terrier P; Chaumette MT; Julié C; Bertheau P; Lavergne-Slove A; Donadieu J; Barrier A; Le Cesne A; Debuire B; Lemoine A; **Clinicopathologic, phenotypic, and genotypic characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors.** Pathology Department, Ambroise Paré Hospital, Boulogne, France. (francois.emile@apr.ap-hop-paris.fr). Clinical Gastroenterology and Hepatology 2004; 2(7):597-605 (ISSN: 1542-3565). PMID: 15224284.

33 Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M. **Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas.** Department of Soft Tissue Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 20306-6000, USA. American Journal of Pathology 1999; 154(1):53-60 (ISSN: 0002-9440). PMID: 9916918.

34 Yamamoto H; Tobo T; Nakamori M; Imamura M; Kojima A; Oda Y; Nakamura N; Takahira T; Yao T; Tsuneyoshi M. **Neurofibromatosis type 1-related gastrointestinal stromal tumors: a special reference**

to loss of heterozygosity at 14q and 22q. Department of Anatomic Pathology, Pathological Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan. (hidetaka@surgpath.med.kyushu-u.ac.jp). Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2009; 135(6):791-8 (ISSN: 1432-1335). PMID: 19020900.

35 Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. **Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature.** Department of Soft Tissue Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, 6825 16th Street NW, Bldg. 54, Rm. G090, Washington, DC 20306-6000, USA. (miettinen@afip.osd.mil). American Journal of Surgical Pathology 2005; 29(10):1373-81 (ISSN: 0147-5185). PMID: 16160481.

36 Pantaleo MA; Astolfi A; Indio V; Moore R; Thiessen N; Heinrich MC; Gnocchi C; Santini D; Catena F; Formica S; Martelli PL; Casadio R; Pession A; Biasco G. **SDHA loss-of-function mutations in KIT-PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors identified by massively parallel sequencing.** Department of Hematology and Oncological Sciences "L.A.Seragnoli," Sant'Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy. (maria.pantaleo@unibo.it). Journal of National Cancer Institute 2011; 103(12):983-7 (ISSN: 1460-2105). PMID: 21505157.

.

37 Wang L, Vargas H, French SW. **Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors: a study of 27 cases.** Departments of Pathology, University of California at Los Angeles, Harbor Medical Center, Torrance, CA, USA. Archives of Pathology and Laboratory Medicine 2000; 124(10):1471-5 (ISSN: 0003-9985). PMID: 11035578.

38 Miettinen M, Kopczynski J, Makhlouf HR, Sarlomo-Rikala M; Gyorffy H; Burke A; Sobin LH; Lasota J. **Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases.** Department of Soft Tissue Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 20306-6000, USA. (miettinen@afip.osd.mil). American Journal of Surgical Pathology 2003; 27(5):625-41 (ISSN: 0147-5185). PMID: 12717247.

39 Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV, Neuhaus SJ; Clark MA; Thomas JM; Judson I. **Gastrointestinal stromal tumours.** The British Journal of Surgery 2004; 90(1):126 (ISSN: 0007-1323). PMID: 14716811.

40 DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS; Woodruff JM; Brennan MF. **Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival.** Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York City, New York 10021, USA. Annals of Surgery 2000; 231(1):51-8 (ISSN: 0003-4932). PMID: 10636102.

41 Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. **Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up.** Departments of Soft Tissue Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 20306-6000, USA. American Journal of Surgical Pathology 2005; 29(1):52-68 (ISSN: 0147-5185). PMID:

15613856.

42 Miettinen M, Makhlouf H, Sobin LH, Lasota J. **Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and .molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up.** Department of Soft Tissue Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 20306-6000, USA. (miettinen@afip.osd.mil). American Journal of Surgical Pathology 2006; 30(4):477-89 (ISSN: 0147-5185). PMID: 16625094.

43 Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH; O'Leary TJ. **Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site.** Department of Cellular Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 20306-6000, USA. American Journal of Surgical Pathology 1999; 23(1):82-7 (ISSN: 0147-5185). PMID: 9888707**.**

44 American Joint Committee on Cancer. **American Joint Committee on Cancer Staging Manual,** 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.175.

45 Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Debiec-Rychter M; Woźniak A; Limon J; Siedlecki J; Grzesiakowska U; Kakol M; Osuch C; Polkowski M; Głuszek S; Zurawski Z; Ruka W. **Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor.** Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma, M. Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Roentgena 5, 02-781, Warsaw, Poland. (rutkowskip@coi.waw.pl). Annals of Surgical Oncology 2007; 14(7):2018-27 (ISSN: 1068-9265). PMID: 17473953.

46 Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, Pink D; Ströbel P; Wardelmann E; Reichardt P. **Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour.** Division of Surgical Oncology and Thoracic Surgery, Oncology and Palliative Care, Helios Medical Centre, Bad Saarow, Germany. (peter.hohenberger@umm.de). British Journal of Surgery 2010; 97(12):1854-9 (ISSN: 1365-2168). PMID: 20730857.

47 Joensuu H. **Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor.** Department of Oncology, Helsinki University Central Hospital, FIN-00029 Helsinki, Finland. (heikki.joensuu@hus.fi). Human Pathology 2008; 39(10):1411-9 (ISSN: 1532-8392). PMID: 18774375.

48 Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K; Ito T; Nomura T; Matsuda H; Kitamura Y. **Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors.** Department of Surgery I, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan. Cancer Research 1999; 59(17):4297-300 (ISSN: 0008-5472). PMID: 10485475.

49 Kim TW, Lee H, Kang YK, Choe MS; Ryu MH; Chang HM; Kim JS; Yook JH; Kim BS; Lee JS. **Prognostic significance of c-kit mutation in localized gastrointestinal stromal tumors.** Section of Oncology/Hematology, Department of Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea. Clinical Cancer Research 2004; 10(9):3076-81 (ISSN: 1078-0432). PMID: 15131046.

50 Antonescu CR, Sommer G, Sarran L, Tschernyavsky SJ; Riedel E; Woodruff JM; Robson M; Maki R; Brennan MF; Ladanyi M; DeMatteo RP; Besmer P. **Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors.** Department of Pathology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,

and Molecular Biology Program, Sloan-Kettering Institute, New York, New York, 10021, USA. (antonesc@mskcc.org). Clinical Cancer Research 2003; 9(9):3329-37 (ISSN: 1078-0432). PMID: 12960119.

51 Bachet JB, Hostein I, Le Cesne A, Brahimi S; Beauchet A; Tabone-Eglinger S; Subra F; Bui B; Duffaud F; Terrier P; Coindre JM; Blay JY; Emile JF. **Prognosis and predictive value of KIT exon 11 deletion in GISTs.** EA4340 Epidémiologie et Oncogénesè des Tumeurs Digestives, Faculté de Médecine PIFO, UVSQ, Guyancourt, France.British Journal of Cancer 2009; 101(1):7-11 (ISSN: 1532-1827). PMID: 19536093.

52 Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, Wasag B; Verweij J; Brown M; Dimitrijevic S; Sciot R; Stul M; Vranck H; Scurr M; Hagemeijer A; van Glabbeke M; van Oosterom AT. **Use of c-KIT/PDGFRA mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group.** Department of Human Genetics, Oncology and Pathology, UZ Gasthuisberg, Catholic University of Leuven, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium. European Journal of Cancer 2004; 40(5):689-95 (ISSN: 0959-8049). PMID: 15010069.

53 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: (www.nccn.org). (Accessed on October 13, 2013).

54 Chou FF, Eng HL, Sheen-Chen SM. **Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: analysis of prognostic factors.** Department of Surgery, Chang Gung Medical School, Chang Gung Memorial Hospital at Kaohsiung, Taiwan, R.O.C. Surgery 1996; 119(2):171-7 (ISSN: 0039-6060). PMID: 8571202.

55 Pink D, Schoeler D, Lindner T, Thuss-Patience PC; Kretzschmar A; Knipp H; Vanhoefer U; Reichardt P. **Severe hypoglycemia caused by paraneoplastic production of IGF-II in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a report of two cases.** Journal of Clinical Oncology 2005; 23(27):6809-11 (ISSN: 0732-183X). PMID: 16170199.

56 Liegl B, Hornick JL, Lazar AJ. **Contemporary pathology of gastrointestinal stromal tumors.** Department of Pathology, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 25, A 8036 Graz, Austria. Hematology/Oncology Clinics of Northern America 2009; 23(1):49-68, vii-viii (ISSN: 1558-1977). PMID: 19248970.

57 Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ; Carr NJ; Emory TS; Sobin LH. **Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases.** Department of Soft Tissue Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 20306-6000, USA. American Journal of Surgical Pathology 1999; 23(9):1109-18 (ISSN: 0147-5185). PMID: 10478672.

58 Gasparotto D, Rossi S, Bearzi I, Doglioni C; Marzotto A; Hornick JL; Grizzo A; Sartor C; Mandolesi A; Sciot R; Debiec-Rychter M; Dei Tos AP; Maestro R. **Multiple primary sporadic gastrointestinal stromal tumors in the adult: an underestimated entity.** Experimental Oncology I, CRO National Cancer Institute, Aviano, Italy. Clinical Cancer Research 2008; 14(18):5715-21 (ISSN: 1078-0432). PMID: 18779314.

59 Lee SH, Ha HK, Byun JY, Kim AY; Cho KS; Lee YR; Park HW; Kim PN; Lee MG; Auh YH. **Radiological features of leiomyomatous tumors of the colon and rectum.** Department of Diagnostic Radiology, Asan

Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea. Journal of Computer Assisted Tomography 2000; 24(3):407-12 (ISSN: 0363-8715). PMID: 10864076.

61 Gayed I, Vu T, Iyer R, Johnson M; Macapinlac H; Swanston N; Podoloff D. **The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors.** Department of Nuclear Medicine, M.D. Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston, Texas 77030, USA. (lgayed@di.mdacc.tmc.edu). Journal of Nuclear Medicine 2004; 45(1):17-21 (ISSN: 0161-5505). PMID: 14734662.

62 Van den Abbeele AD. **The lessons of GIST, PET and PET/CT: a new paradigm for imaging.** Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts 02115, USA. (abbeele@dfci.harvard.edu). The Oncologist 2008; 13 Suppl 2:8-13 (ISSN: 1083-7159). PMID: 18434632.

63 Sepe PS, Brugge WR. **A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors.** Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA. Nature Reviews of Gastroenterology and Hepatology 2009; 6(6):363-71 (ISSN: 1759-5053). PMID: 19365407.

64 Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P; Ducreux M; Le Cesne A; Bonvalot S. **Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours.** Department of Medicine, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France. European Journal of Surgical Oncology 2004; 30 (10):1098-103 (ISSN: 0748-7983). PMID: 15522557.

65 Everett M, Gutman H. **Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: analysis of outcome with respect to surgical margins and technique.** Department of Surgery B, Surgical Oncology Service, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah Tiqwa, Israel. Journal of Surgical Oncology 2008; 98(8):588-93 (ISSN: 1096-9098). PMID: 19072850.

, Yamadaoka, Suita, Osaka, Japan. Surgical Endoscopy 2007; 21(6):875-8 (ISSN: 1432-2218). PMID: 17180273.

Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. **Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors.** Division of Gastrointestinal and Minimally Invasive Surgery, Department of Surgery, Carolinas Medical Center, 1000 Blythe Boulevard, Charlotte, NC 28203, USA. Annals of Surgery 2006; 243(6):738-45; discussion 745-7 (ISSN: 0003-4932). PMID: 16772777.

66 Karakousis GC, Singer S, Zheng J, Gonen M; Coit D; DeMatteo RP; Strong VE. **Laparoscopic versus open gastric resections for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a size-matched comparison.** Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, USA. Annals of Surgical Oncology 2011; 18(6):1599-605 (ISSN: 1534-4681). PMID: 21207158.

67 Melstrom LG, Phillips JD, Bentrem DJ, Wayne JD. **Laparoscopic versus open resection of gastric gastrointestinal stromal tumors.** Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, USA. American Journal of Clinical Oncology 2012; 35(5):451-4 (ISSN: 1537-453X). PMID: 21552096.

68 Nguyen SQ, Divino CM, Wang JL, Dikman SH. **Laparoscopic management of gastrointestinal stromal tumors.** Department of Surgery, Division of General Surgery, Mount Sinai School of Medicine, 5 E. 98th Street, 15th Floor, Box 1259, New York, NY 10029-6574, USA. (celia.divino@mountsinai.org).

Surgical Endoscopy 2006; 20(5):713-6 (ISSN: 1432-2218). PMID: 16502196.

69 Oida Y, Motojuku M, Morikawa G, Mukai M; Shimizu K; Imaizumi T; Makuuchi H. **Laparoscopic-assisted resection of gastrointestinal stromal tumor in small intestine.** Department of Surgery, Tokai University School of Medicine, Bohseidai, Isehara, Kanagawa, 259-1193, Japan. (oida.yasuhisa@hachioji-hosp.tokai.ac.jp). Hepatogastroenterology 2008; 55(81):146-9 (ISSN: 0172-6390). PMID: 18507095.

70 Akwari OE, Dozois RR, Weiland LH, Beahrs OH. **Leiomyosarcoma of the small and large bowel.** Cancer 1978; 42:1375.

71 Besana-Ciani I, Boni L, Dionigi G, Benevento A; Dionigi R. **Outcome and long term results of surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST).** Department of Surgery, University of Insubria, Varese, Italy. Scandinavian Journal of Surgery 2003; 92(3):195-9 (ISSN: 1457-4969). PMID: 14582540.

72 Manouras A, Pappas A, Katergiannakis V, Filis K; Chrysikos J; Pattas M; Genetzakis M; Tsekouras D; Lagoudianakis E. **Gastrointestinal stromal tumors of the rectum: report of five cases.** First Department of Propaedeutic Surgery, Hippocrateion Hospital, University of Athens, Athens Medical School, Athens, Greece. (amanouras@hippocratio.gr). Acta gastro-enterologica Belgica 2009; 72(2):257-61 (ISSN: 0001-5644). PMID: 19637785.

73 Otani Y, Furukawa T, Yoshida M, Saikawa Y; Wada N; Ueda M; Kubota T; Mukai M; Kameyama K; Sugino Y; Kumai K; Kitajima M. **Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases.** Department of Surgery, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan. (otani@saitama-med.ac.jp). Surgery 2006; 139(4):484-92 (ISSN: 0039-6060). PMID: 16627057.

74 Gronchi A, Raut CP. **The combination of surgery and imatinib in GIST: a reality for localized tumors at high risk, an open issue for metastatic ones.** Annals of Surgical Oncology 2012; 19(4):1051-5 (ISSN: 1534-4681). PMID: 22207052.

75 Chacón M, Roca E, Huertas E, Loria FS; Domenechini E. **CASE 3. Pathologic complete remission of metastatic gastrointestinal stromal tumor after imatinib mesylate.** Department of Medical and Surgical Oncology, Alexander Fleming Institute, Buenos Aires, Argentina. Journal of Clinical Oncology 2005; 23(7):1580-2 (ISSN: 0732-183X). PMID: 15735135.

76 Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, Lang H; Grabellus F; Antoch G; Niebel W; Erhard J; Ebeling P; Zeth M; Taeger G; Seeber S; Flasshove M; Schütte J. **Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib.** Department of Internal Medicine (Cancer Research), University of Essen Medical School, Essen, Germany. International Journal of Cancer 2005; 117(2):316-25 (ISSN: 0020-7136). PMID: 15900603.

77 Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A; Reichardt P; Blay JY; Issels R; van Oosterom A; Hogendoorn PC; Van Glabbeke M; Bertulli R; Judson I. **Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial.** Department of Medical Oncology, Erasmus University Medical Centre, Groene Hilledijk 301, 3075 EA Rotterdam, Netherlands. (j.verweij@erasmusmc.nl). Lancet 2004; 364(9440):1127-34 (ISSN: 1474-547X). PMID: 15451219.

78 Zalinski S, Palavecino M, Abdalla EK. **Hepatic resection for gastrointestinal stromal tumor liver**

metastases. Department of Surgical Oncology, University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Boulevard, Unit 444, Houston, TX 77030, USA. Hematology and Oncology Clinics of North America 2009; 23(1):115-27, ix (ISSN: 1558-1977). PMID: 19248975.

79 Dileo P, Randdhawa R, vanSonnenberg E, et al. **Safety and effiacy of percutaneous radio-frequency ablation (RFA) in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) with cloan evolution of lesions refractory to imatinib mesylate (IM) (Abstract).** Journal of Clinical Oncology 2004; 22:820a.

80 DeMatteo RP, Shah A, Fong Y, Jarnagin WR; Blumgart LH; Brennan MF. **Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver.** Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10021, USA. Annals of Surgery 2001; 234(4):540-7; discussion 547-8 (ISSN: 0003-4932). PMID: 11573047.

81 Pawlik TM, Vauthey JN, Abdalla EK, Pollock RE; Ellis LM; Curley SA. **Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver.** Department of Surgical Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston 77030, USA. Archives of Surgery 2006; 141(6):537-43; discussion 543-4 (ISSN: 0004-0010). PMID: 16785353.

82 Nunobe S, Sano T, Shimada K, Sakamoto Y; Kosuge T. **Surgery including liver resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors or gastrointestinal leiomyosarcomas.** Department of Surgery, National Cancer Center, Tokyo,, Japan. Japanese Journal of Clinical Oncology 2005; 35(6):338-41 (ISSN: 0368-2811). PMID: 15928191.

Rutkowski P, Nyckowski P, Grzesiakowska U, Nowecki ZI; Nasierowska-Guttmejer A; Pienkowski A; Dudek K; Krawczyk M; Ruka W. **The clinical characteristics and the role of surgery and imatinib treatment in patients with liver metastases from c-Kit positive gastrointestinal stromal tumors (GIST).** Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma, M. Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, 02-781 Warsaw, Poland. (rutkowskip@coi.waw.pl). Neoplasma 2003; 50(6):438-42 (ISSN: 0028-2685). PMID: 14689066.

83 Xia L, Zhang MM, Ji L, Li X; Wu XT. **Resection combined with imatinib therapy for liver metastases of gastrointestinal stromal tumors.** Department of Gastrointestinal Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, PR China. Surgery Today 2010; 40(10):936-42 (ISSN: 1436-2813). PMID: 20872196.

84 Kingham TP, DeMatteo RP. **Multidisciplinary treatment of gastrointestinal stromal tumors.** Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 303 E. 60th Street, Apt 28E, NY, NY 10022, USA. (kinghamt@mskcc.org). The Surgical Clinics of North America 2009; 89(1):217-33, x (ISSN: 0039-6109). PMID: 19186237.

85 van Oosterom AT, Judson IR, Verweij J, Stroobants S; Dumez H; Donato di Paola E; Sciot R; Van Glabbeke M; Dimitrijevic S; Nielsen OS. **Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group.** Department of Oncology, Catholic University Hospital, Leuven, Belgium. (allan.vanoosterom@uz.kuleuven.ac.be). European Journal of Cancer 2002; 38 Suppl 5:S83-7 (ISSN:

0959-8049). PMID: 12528778.

86 Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG; Findlay M; Reichardt P; Issels R; Judson I; Schoffski P; Leyvraz S; Bui B; Hogendoorn PC; Sciot R; Blay JY. **Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial.** Department of Medicine, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France. (lecesne@igr.fr). Journal of Clinical Oncology 2009; 27(24):3969-74 (ISSN: 1527-7755). PMID: 19620483.

87 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH; Sargent D; Ford R; Dancey J; Arbuck S; Gwyther S; Mooney M; Rubinstein L; Shankar L; Dodd L; Kaplan R; Lacombe D; Verweij J. **New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).** National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group, 10 Stuart Street, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada. (eeisenhauer@ctg.queensu.ca). European Journal of Cancer 2009; 45(2):228-47 (ISSN: 1879-0852). PMID: 19097774.

88 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J; Kaplan RS; Rubinstein L; Verweij J; Van Glabbeke M; van Oosterom AT; Christian MC; Gwyther SG. **New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada.** European Organization for Research and Treatment of Cancer, Brussels, Belgium. (pth@eortc.be). Journal of the National Cancer Institute 2000; 92(3):205-16 (ISSN: 0027-8874). PMID: 10655437.

89 Shankar S, van Sonnenberg E, Desai J, Dipiro PJ; Van Den Abbeele A; Demetri GD. **Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate.** Department of Radiology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, Mass, USA. (shankars@ummhc.org). Radiology 2005; 235(3):892-8 (ISSN: 0033-8419). PMID: 15833985.

90 Dileo P, Randhawa R, van Sonnenberg E, et al. **Safety and efficacy of percutaneous radio-frequency ablation in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) with clonal evolution of lesions refractory to imatinib mesylate (Abstract).** Proceedings of American Society of Clinical Oncology 2004; 22:820a.

91 Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA; Burgess MA; Patel SR; Chen LL; Podoloff DA; Benjamin RS. **Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria.** Division of Diagnostic Imaging and Department of Sarcoma Medical Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA. (hchoi@mdanderson.org). Journal of Clinical Oncology 2007; 25(13):1753-9 (ISSN: 1527-7755). PMID: 17470865.

92 Judson I, Ma P, Peng B, Verweij J; Racine A; di Paola ED; van Glabbeke M; Dimitrijevic S; Scurr M; Dumez H; van Oosterom A. **Imatinib pharmacokinetics in patients with gastrointestinal stromal tumour: a retrospective population pharmacokinetic study over time. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group.** Royal Marsden Hospital, Fulham Road, London, SW3 6JJ, UK. (ian.judson@icr.ac.uk). Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2005; 55(4):379-86 (ISSN: 0344-5704). PMID: 15592836.

Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD; von Mehren M; Joensuu H; McGreevey LS; Chen CJ; Van den Abbeele AD; Druker BJ; Kiese B; Eisenberg B; Roberts PJ; Singer S; Fletcher CD; Silberman S; Dimitrijevic S; Fletcher JA. **Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor.** R&D-19 3710 SW US Veterans Hospital Rd, Portland, OR 97207, USA. (heinrich@ohsu.edu). Journal of Clinical Oncology 2003; 21(23):4342-9 (ISSN: 0732-183X). PMID: 14645423.

93 Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A; McGreevey L; Harrell P; Shiraga S; Bainbridge T; Morich J; Heinrich MC. **PDGFRα mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib.** Department of Pathology, Division of Hematology and Oncology, Oregon Health & Science University Cancer Institute, Portland, OR 97201, USA. Journal of Clinical Oncology 2005; 23(23):5357-64 (ISSN: 0732-183X). PMID: 15928335.

94 Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D; Borden EC; Fletcher CD; Ryan CW; von Mehren M; Blanke CD; Rankin C; Benjamin RS; Bramwell VH; Demetri GD; Bertagnolli MM; Fletcher JA. **Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group.** Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine and Cell and Developmental Biology, Portland Veterans Affairs Medical Center and Oregon Health and Science University Cancer Institute, Portland, OR 97239, USA. (Heinrich@ohsu.edu). Journal of Clinical Oncology 2008; 26(33):5360-7 (ISSN: 1527-7755). PMID: 18955451.

95 Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C, et al. **Comparison of two doses of imatinib in the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): a meta-analysis based on 1,640 paitnets (Abstract).** Journal of Clinical Oncology 2007; 25:546s.

96 Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B; Duffaud F; Delbaldo C; Adenis A; Viens P; Rios M; Bompas E; Cupissol D; Guillemet C; Kerbrat P; Fayette J; Chabaud S; Berthaud P; Perol D. **Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group.** Unité INSERM U590 Centre Léon Bérard & Université Claude Bernard Lyon I & Hopital Edouard Herriot, Lyon, France. (blay@lyon.fnclcc.fr). Journal of Clinical Oncology 2007; 25(9):1107-13 (ISSN: 1527-7755). PMID: 17369574.

97 Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A; Rios M; Bertucci F; Duffaud F; Chevreau C; Cupissol D; Cioffi A; Emile JF; Chabaud S; Pérol D; Blay JY. **Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial.** Institut Gustave Roussy, Villejuif, France. (lecesne@igr.fr). Lancet Oncology 2010; 11(10):942-9 (ISSN: 1474-5488). PMID: 20864406.

98 Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Simes J; Le Cesne A; Reichardt P; Issels R; Judson IR; van Oosterom AT; Blay JY. **Predicting toxicities for patients with advanced gastrointestinal stromal tumours treated with imatinib: a study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Italian Sarcoma Group, and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (EORTC-ISG-AGITG).** EORTC Data Center, Av. E. Mounier, 83, Bte 8, B1200, Brussels, Belgium. (martine.vanglabbeke@eortc.be). European Journal of Cancer 2006; 42(14):2277-85 (ISSN: 0959-8049).

PMID: 16876399.

99 Berman E, Nicolaides M, Maki RG, Fleisher M; Chanel S; Scheu K; Wilson BA; Heller G; Sauter NP. **Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate.** Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY 10021, USA. (bermane@mskcc.org). New England Journal of Medicine 2006; 354(19):2006-13 (ISSN: 1533-4406). PMID: 16687713.

100 Joensuu H, Reichardt P. **Imatinib and altered bone and mineral metabolism.** New England Journal of Medicine 2006; 355(6):628; author reply 628-9 (ISSN: 1533-4406). PMID: 16903020.

101 Owen S, Hatfield A, Letvak L. **Imatinib and altered bone and mineral metabolism.** New England Journal of Medicine 2006; 355(6):627; author reply 628-9 (ISSN: 1533-4406). PMID: 16899786.

102 Ferrero D, Pogliani EM, Rege-Cambrin G, Fava C; Mattioli G; Dellacasa C; Campa E; Perfetti P; Fumagalli M; Boccadoro M. **Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity.** Divisione di Ematologia dell'Università degli Studi di Torino, Molinette Hospital, Turin, Italy. (daferrero@yahoo.com). Haematologica 2006; 91(6 Suppl):ECR27 (ISSN: 1592-8721). PMID: 16785130.

103 Khakoo AY, Steinert DM, Patel SR, et al. **Rare incidence of congestive heart failure (CHF) in gastrointestinal stromal tumor (GIST) and other sarcoma patients receiving imatinib mesylate (IM) therapy (Abstract).** Journal of Clinical Oncology 2007; 25:551s.

104 Rutkowski P, Ruka W. **Emergency surgery in the era of molecular treatment of solid tumours.** Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma, M Sklodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology, Warsaw, Poland. (rutkowskip@coi.waw.pl). Lancet Oncology 2009; 10(2):157-63 (ISSN: 1474-5488). PMID: 19185833.

105 Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A; Reichardt P; Blay JY; Schlemmer M; Van Glabbeke M; Brown M; Judson IR. **Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg.** Department of Medical Oncology, Division of Haematology and Medical Oncology, Peter MacCallum Cancer Centre, Locked Bag 1, A'Beckett Street, Melbourne, Vic. 8006, Australia. (john.zalcberg@petermac.org). European Journal of Cancer 2005; 41(12):1751-7 (ISSN: 0959-8049). PMID: 16098458.

106 Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S, Pauls K, Thomas N; Schildhaus HU; Heinicke T; Speidel N; Pietsch T; Buettner R; Pink D; Reichardt P; Hohenberger P. **Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate.** Department of Pathology, University of Bonn Medical School, Bonn, Germany. (eva.wardelmann@ukb.uni-bonn.de). Clinical Cancer Research 2006; 12(6):1743-9 (ISSN: 1078-0432). PMID: 16551858.

107 Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, Demetri GD; Joensuu H; Roberts PJ; Eisenberg BL; von Mehren M; Fletcher CD; Sandau K; McDougall K; Ou WB; Chen CJ; Fletcher JA. **Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors.** Division of Hematology/Oncology, Department of Pathology, Oregon Health & Science University Cancer Institute, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA. (Heinrich@ohsu.edu). Journal of Clinical Oncology 2006; 24(29):4764-74 (ISSN: 1527-7755). PMID: 16954519.

108 Debiec-Rychter M, Cools J, Dumez H, Sciot R; Stul M; Mentens N; Vranckx H; Wasag B; Prenen H;

Roesel J; Hagemeijer A; Van Oosterom A; Marynen P. **Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants.** Center for uman Genetics, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium. Gastroenterology 2005; 128(2):270-9 (ISSN: 0016-5085). PMID: 15685537.

Demetri GD, Heinrich MC, Fletcher JA, Fletcher CD; Van den Abbeele AD; Corless CL; Antonescu CR; George S; Morgan JA; Chen MH; Bello CL; Huang X; Cohen DP; Baum CM; Maki RG. **Molecular target modulation, imaging, and clinical evaluation of gastrointestinal stromal tumor patients treated with sunitinib malate after imatinib failure.** Clinical Cancer Research 2009; 15(18):5902-9 (ISSN: 1078-0432). PMID: 19737946.

109 Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR; Harlow A; Griffith D; Town A; McKinley A; Ou WB; Fletcher JA; Fletcher CD; Huang X; Cohen DP; Baum CM; Demetri GD. **Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor.** Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine and Cell and Developmental Biology, Portland Veterans Affairs Medical Center and Oregon Health and Science University Cancer Institute, Portland, OR 97239, USA. (Heinrich@ohsu.edu). Journal of Clinical Oncology 2008; 26(33):5352-9 (ISSN: 1527-7755). PMID: 18955458.

110 Rutkowski P, Bylina E, Klimczak A, Switaj T; Falkowski S; Kroc J; Lugowska I; Brzeskwiniewicz M; Melerowicz W; Osuch C; Mierzejewska E; Wasielewski K; Woźniak A; Grzesiakowska U; Nowecki ZI; Siedlecki JA; Limon J. **The outcome and predictive factors of sunitinib therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after imatinib failure - one institution study.** Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma, Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center, Warsaw, Poland. (rutkowskip@coi.waw.pl). BMC Cancer 2012; 12:107 (ISSN: 1471-2407). PMID: 22439647.

111 Demetri GD, Garrett CR, Schöffski P, Shah MH; Verweij J; Leyvraz S; Hurwitz HI; Pousa AL; Le Cesne A; Goldstein D; Paz-Ares L; Blay JY; McArthur GA; Xu QC; Huang X; Harmon CS; Tassell V; Cohen DP; Casali PG. **Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure.** Center for Sarcoma and Bone Oncology, Ludwig Center at Dana-Farber/Harvard Cancer Center, Dana-Farber Cancer Institute, 450 Brookline Ave., Dana 1212, Boston, MA 02215, USA. (gdemetri@partners.org). Clinical Cancer Research 2012; 18(11):3170-9 (ISSN: 1078-0432). PMID: 22661587.

112 George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A; Stephenson P; Deprimo SE; Harmon CS; Law CN; Morgan JA; Ray-Coquard I; Tassell V; Cohen DP; Demetri GD. **Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure.** Center for Sarcoma and Bone Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA 02115, USA. (suzanne_george@dfci.harvard.edu). European Journal of Cancer 2009; 45(11):1959-68 (ISSN: 1879-0852). PMID: 19282169.

113 Guo T, Hajdu M, Agaram NP, Shinoda H; Veach D; Clarkson BD; Maki RG; Singer S; Dematteo RP; Besmer P; Antonescu CR. **Mechanisms of sunitinib resistance in gastrointestinal stromal tumors harboring KITAY502-3ins mutation: an in vitro mutagenesis screen for drug resistance.** Departments of Pathology, Medicine, and Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Sloan-Kettering Institute, New York, NY 10021, USA. Clinical Cancer Research 2009; 15(22):6862-70 (ISSN:

1078-0432). PMID: 19861442.

114 Patel TV, Morgan JA, Demetri GD, George S; Maki RG; Quigley M; Humphreys BD. **A preeclampsia-like syndrome characterized by reversible hypertension and proteinuria induced by the multitargeted kinase inhibitors sunitinib and sorafenib.** Journal of National Cancer Institute 2008; 100(4):282-4 (ISSN: 1460-2105). PMID: 18270341.

115 Desai J, Yassa L, Marqusee E, George S; Frates MC; Chen MH; Morgan JA; Dychter SS; Larsen PR; Demetri GD; Alexander EK. **Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors.** Brigham and Women's Hospital, Dana Farber Cancer Institute, and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA. Annals of Internal Medicine 2006; 145(9):660-4 (ISSN: 1539-3704). PMID: 17088579.

116 Wolter P, Stefan C, Decallonne B, Dumez H; Bex M; Carmeliet P; Schöffski P. **The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation.** Department of General Medical Oncology, University Hospital Gasthuisberg, Catholic University Leuven, Leuven Cancer Institute, Herestraat 49, Leuven B-3000, Belgium. (Pascal.Wolter@uz.kuleuven.be). British Journal of Cancer 2008; 99(3):448-54 (ISSN: 1532-1827). PMID: 18665181.

117 Mannavola D, Coco P, Vannucchi G, Bertuelli R; Carletto M; Casali PG; Beck-Peccoz P; Fugazzola L. **A novel tyrosine-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake.** Department of Medical Sciences, University of Milan and Endocrine Unit, Fondazione Policlinico Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, 20122 Milan, Italy. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007; 92(9):3531-4 (ISSN: 0021-972X). PMID: 17595247.

118 Torino F, Corsello SM, Longo R, Barnabei A; Gasparini G. **Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy.** Medical Oncology Division, San Filippo Neri Hospital, Rome, Italy. Nature Reviews of Clinical Oncology 2009; 6(4):219-28 (ISSN: 1759-4782). PMID: 19333228.

119 Grossmann M, Premaratne E, Desai J, Davis ID. **Thyrotoxicosis during sunitinib treatment for renal cell carcinoma.** Endocrine Unit, Austin Health, Victoria, Australia. Clinical Endocrinology (Oxf) 2008; 69 (4):669-72 (ISSN: 1365-2265). PMID: 18394019.

Faris JE, Moore AF, Daniels GH. **Sunitinib (Sutent®)-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a case report.** Thyroid 2007; 17:1147.

120 Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM; Zurakowski D; Nguyen L; Woulfe K; Pravda E; Cassiola F; Desai J; George S; Morgan JA; Harris DM; Ismail NS; Chen JH; Schoen FJ; Van den Abbeele AD; Demetri GD; Force T; Chen MH. **Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib.** Department of Cardiology, Children's Hospital Boston and Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA. Lancet 2007; 370(9604):2011-9 (ISSN: 1474-547X). PMID: 18083403.

121 US Food and Drug Administration. (Http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm224050.htm).

122 Raut CP. Morgan JA, Quigley MT, et al. **Perioperative sunitinib dosing around extensive resections of imatinib-resistant metastatic gastrointestinal stromal tumors (Abstract).** Journal of

clinical oncology 2007; 25:555s.

123 Sawaki A, Nishida T, Doi T, Yamada Y; Komatsu Y; Kanda T; Kakeji Y; Onozawa Y; Yamasaki M; Ohtsu A. **Phase 2 study of nilotinib as third-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor.** Department of Gastroenterology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan. (asawaki@aichi-cc.jp). Cancer 2011; 117(20):4633-41 (ISSN: 1097-0142). PMID: 21456006.

124 Reichardt P, Blay JY, Gelderblom H, Schlemmer M; Demetri GD; Bui-Nguyen B; McArthur GA; Yazji S; Hsu Y; Galetic I; Rutkowski P. **Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib.** HELIOS Klinikum Bad Saarow, Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg, Bad Saarow, Germany. (peter.reichardt@helios-kliniken.de). Annals of Oncology 2012; 23(7):1680-7 (ISSN: 1569-8041). PMID: 22357255.

125 Kim KP, Ryu MH, Yoo C, Ryoo BY; Choi DR; Chang HM; Lee JL; Beck MY; Kim TW; Kang YK. **Nilotinib in patients with GIST who failed imatinib and sunitinib: importance of prior surgery on drug bioavailability.** Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2011; 68(2):285-91 (ISSN: 1432-0843). PMID: 20957481.

Dewaele

126 Kindler HL, Campbell NP, Wroblewski K, et al. **Sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): Final results of a University of Chicago Phase II Consortium trial (Abstract 10009).** Journal of Clinical Oncology 2011.

127 Park SH, Ryu MH, Ryoo BY, Im SA; Kwon HC; Lee SS; Park SR; Kang BY; Kang YK. **Sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors who failed two or more prior tyrosine kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group.** Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Sungkyunkwan University Samsung Medical Center, Seoul, South Korea. Investigational New Drugs 2012; 30(6):2377-83 (ISSN: 1573-0646). PMID: 22270258.

128 Italiano A, Cioffi A, Coco P, Maki RG; Schöffski P; Rutkowski P; Le Cesne A; Duffaud F; Adenis A; Isambert N; Bompas E; Blay JY; Casali P; Keohan ML; Toulmonde M; Antonescu CR; Debiec-Rychter M; Coindre JM; Bui B. **Patterns of care, prognosis, and survival in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) refractory to first-line imatinib and second-line sunitinib.** Institut Bergonié, Bordeaux, France. (italiano@bergonie.org). Annals of Surgical Oncology 2012; 19(5):1551-9 (ISSN: 1534-4681). PMID: 22065192.

129 George S, Wang Q, Heinrich MC, Corless CL; Zhu M; Butrynski JE; Morgan JA; Wagner AJ; Choy E; Tap WD; Yap JT; Van den Abbeele AD; Manola JB; Solomon SM; Fletcher JA; von Mehren M; Demetri GD. **Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial.** Center for Sarcoma and Bone Oncology, Dana-Farber Cancer Institute D1212, 450 Brookline Ave, Boston, MA, USA. (suzanne_george@dfci.harvard.edu). Journal of Clinical Oncology 2012; 30(19):2401-7 (ISSN: 1527-7755). PMID: 22614970.