

تومورهای استرومال دستگاه گوارش

مروری بر مقالات و منابع پزشکی

دکتر ژامک خورگامی*، دکتر حسین محمودزاده*، عیسی خواهشی**،

محمد جواد باقری**، دکتر علی امینیان***

چکیده:

زمینه و هدف: تومورهای استرومال دستگاه گوارش شایعترین تومورهای مزانشیمال دستگاه گوارش هستند. این تومورها به نسبت تومورهای منشاء گیرنده از مخاط، شیوع کمی دارند، بنابراین مطالعات و مدارک موجود کمتری در این خصوص وجود دارد. در این مقاله به جمع‌بندی مطالعات موجود در این بررسی پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها: در تهیه این مقاله از میان ۲۲۵۷ مقاله یافت شده در بانک‌های اطلاعاتی، ۱۵۸ مقاله مرتبط انتخاب و بررسی شد. در نهایت ۵۸ مورد آن جمع‌بندی و مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: بروز حداکثر تومورهای استرومال دستگاه گوارش در دهه پنجم و ششم زندگی می‌باشد. این تومورها از سلول‌های گانگلیونی مزانتريک دیواره دستگاه گوارش منشاء می‌گیرند. اکثر این تومورها آنتی‌ژن CD34 و C-Kit را بروز می‌دهند که بروز این آنتی‌ژن، امکان افتراق این تومورها را از سایر تومورهای مزانشیمال فراهم می‌سازد. تظاهرات بالینی این تومورها اختصاصی نبوده و شایعترین علامت بالینی آن‌ها خونریزی گوارشی طول کشیده می‌باشد. بررسی آندوسکوپی و آندوسونوگرافی در تشخیص این ضایعات کمک‌کننده می‌باشند.

نتیجه‌گیری: رزکسیون کامل تومور توسط جراحی مهمترین پایه درمانی در بیماران مبتلا به تومورهای استرومال دستگاه گوارش می‌باشد. Imatinib با مهار تیروزین کیناز داخل سلولی یک درمان مؤثر دارویی در درمان این بیماران با تومورهای پیشرفته و متاستاتیک می‌باشد، که هم به عنوان درمان قبل از جراحی و هم مکمل جراحی استفاده می‌شود.

واژه‌های کلیدی: تومورهای استرومال، دستگاه گوارش

زمینه و هدف

نامیده می‌شوند، شایعترین تومورهای مزانشیمال دستگاه گوارش هستند. این گروه از تومورها براساس یافته‌های

تومورهای استرومال دستگاه گوارش (Gastrointestinal Stromal Tumors) که به اختصار GIST

نویسنده پاسخگو: دکتر ژامک خورگامی

تلفن: ۸۴۹۰۲۴۵۰

Email: khorgami@tums.ac.ir

* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعتی

** دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعتی

*** استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی (ره)

تاریخ وصول: ۱۳۸۷/۰۷/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۹/۱۰

واکنش این فاکتور با رسپتور مربوطه، منجر به تولید سیگنال‌های داخل سلولی می‌شود که رونویسی ژنی، تکثیر سلولی و پدیده آپوپتوز را تحت تأثیر قرار می‌دهد.^{۱۳} مشخص شده است که اکثریت تومورهای GIST حاوی موتاسیون‌هایی در DNA هستند که فرم جهش یافته C-Kit را بیان می‌کنند که این فرم جهش یافته رسپتور، می‌تواند دائماً حتی بدون حضور لیگاند (یا فاکتور مربوطه) فعال باشد. این فعال بودن پیوسته منجر به رشد غیرقابل کنترل سلولی و توقف پدیده آپوپتوز می‌گردد که به عنوان دلیل عمده ایجاد این تومورها عنوان می‌گردد. بنابراین، مثبت بودن رنگ‌آمیزی با آنتی‌بادی علیه C-Kit (یا همان آنتی‌بادی علیه CD117)، به عنوان استاندارد طلایی تشخیص ایمونوهیستوشیمی تومورهای GIST می‌باشد.^{۱۴} مطالعه‌ای در خصوص مقایسه مارکرهای آنتی‌ژنی بین تومورهای GIST و تومورهای منفرد فیبروزی (Solitary Fibrous Tumors)، نشان داده که CD117 در ۱۰۰٪ تومورهای GIST بروز یافته ولی در هیچ کدام از تومورهای فیبروزی منفرد دیده نشده است. سایر مارکرها به درصد‌های متفاوتی در هر دو گروه دیده شدند.^{۱۵} نکته دیگر این‌که در ۳۰٪ تومورهای GIST موتاسیون‌های فعال کننده‌ای در رسپتور فاکتور رشد مشتق از پلاکت آلفا (PDGF- α) مشاهده شده است.^{۱۶}

مورفولوژی

تومورهای GIST از لحاظ مورفولوژی یکسان نیستند. در حدود ۷۰٪ از موارد، تومورهای GIST متشکل از سلول‌های دوکی شکل هستند و در حدود ۳۰٪ از آن‌ها، متشکل از سلول‌های اپی‌تلیوئید که گرد و چند وجهی هستند، می‌باشند. ۱۰٪ باقیمانده مخلوطی از سلول‌های دوکی و اپی‌تلیوئید که پلئومورفیک نامیده می‌شوند، می‌باشند.^{۱۰}

اپیدمیولوژی

با توجه به اطلاعات در دسترس، شیوع تومورهای GIST حدود ۲۰ تا ۴۰ مورد در هر میلیون نفر در سال می‌باشد که البته این میزان در جمعیت‌های مختلف تفاوت دارد.^{۱۰} با توجه به اطلاعات گرفته شده از کشورهای مختلف میزان بروز این تومورها ۴ تا ۵ مورد جدید در هر میلیون نفر در سال می‌باشد که البته این میزان می‌تواند در برخی جمعیت‌ها بیشتر باشد.^{۱۷}

اختصاصی ایمونوفلورسنت، با سایر تومورهای غیراپی‌تلیالی دستگاه گوارش مانند: لیومیوسارکوما، نوروما و نوروفیبروما تفاوت دارند. این تومورهای استرومایی، کمتر از یک درصد کل تومورهای دستگاه گوارش را تشکیل می‌دهند.^{۷-۹}

مواد و روش‌ها

مقالات مرتبط با استفاده از کلمات جستجوی «تومور»، «استرومال»، «دستگاه گوارش» و «GIST» در بانک‌های اطلاعاتی مدلاین (Medline)، کاکرین (Cochrane) و امبیس (Embase) جستجو شد. از میان ۲۲۵۷ مقاله یافت شده، ۱۵۸ مقاله مرتبط با موضوع انتخاب شد. در بررسی بیشتر، مقالات با زبان‌های غیر انگلیسی، موارد گزارش موردی (Case Report) بدون اطلاعات جامع و مقالات با بحث در مورد تومورهای استرومال خارج از دستگاه گوارش حذف شدند. در نهایت ۵۸ مقاله مورد استفاده و جمع‌بندی قرار گرفتند.

یافته‌های ایمونوهیستوشیمی

بر پایه مطالعات ایمونوهیستوشیمی، GIST از سلول‌های گانگلیونی مزانتریک دیواره دستگاه گوارش، که سلول‌های بینابینی کاجال (Cajal cells) نامیده می‌شوند، منشأ می‌گیرند. سلول‌های کاجال سلول‌های با خاصیت پیسمیکری هستند که ویژگی‌های سلول‌های عضلانی صاف و سلول‌های عصبی اتونوم دیواره دستگاه گوارش را دارا هستند و حرکات روده به ویژه امواج دودی آهسته را تنظیم می‌کنند. بر طبق یک تئوری، GIST از سلول‌های بنیادی چند ظرفیتی CD34 که در حین تبدیل به سلول‌های پیسمیکر دیواره روده دچار ترانسفورماسیون بدخیم شده‌اند، ایجاد می‌شوند.^{۹و۸}

با توجه به یافته‌های ایمونوهیستوشیمی حدود ۶۰ تا ۷۰٪ از تومورهای GIST آنتی‌ژن CD34 را بروز می‌دهند که بروز این آنتی‌ژن امکان افتراق تومورهای GIST را از تومورهای با منشأ عضله صاف و همچنین شوانوم، فراهم می‌سازد. اما اکثریت تومورهای GIST (۹۵٪)، رسپتور C-Kit با خاصیت تیروزین کینازی که CD117 نامیده می‌شود را بیان می‌کنند. C-Kit، یک پروتئین غشایی با وزن ۱۴۵ کیلودالتون است که علاوه بر خاصیت تیروزین کینازی، به عنوان رسپتور برای فاکتور سلول بنیادی (Stem Cell Factor) عمل می‌کند.^{۱۳-۱۰و۴}

شیوع تومورهای GIST از لحاظ جنسی در مردان و زنان تقریباً مشابه است. این تومورها معمولاً در افراد بالای ۵۰ سال دیده می‌شوند ولی باید توجه داشت که بروز حداکثر این تومورها در دهه پنجم و ششم زندگی می‌باشد. در برخی مطالعات، بیشترین بازه سنی تشخیص این تومورها در بین سنین ۵۵ تا ۶۳ سال می‌باشد.^{۱۸}

در حدود ۱۰٪ بیماران با تومور GIST، بدخیمی‌های دیگری از جمله کارسینوم سلول شفاف کلیه، پستان، معده و ریه نیز دیده شده است. همچنین گزارشات اندکی از گروهی از تومورهای GIST با زمینه خانوادگی وجود دارد که مصداق آن را می‌توان در خانواده‌های با زمینه بیماری نوروفیبروماتوز نوع I یافت که ریسک بروز تومور GIST در اعضاء این خانواده‌ها بالاتر می‌باشد.^{۱۹}

ریسک فاکتورها

حالت‌های جهش ژنی به عنوان ریسک فاکتور بالقوه تومورهای GIST مطرح شده است. در موارد نادری، تومورهای GIST در بسیاری از اعضاء یک خانواده مشاهده شده است.^۹ فاکتور سن نیز به عنوان ریسک فاکتور این تومورها مطرح است، زیرا اکثریت بیماران تشخیص داده شده سن بالای ۵۰ سال دارند.^{۲۰}

تظاهرات بالینی

بیشتر از ۸۰٪ این تومورها به طور اولیه در دستگاه گوارش دیده می‌شوند و حدود ۱۰٪ از این تومورها به طور اولیه در فضای خلف صفاقی و لگن دیده شده‌اند. حدود ۴۰٪ تا ۷۰٪ از تومورهای GIST در معده و معمولاً در فوندوس معده یافت می‌شوند که این مقدار، تنها ۱٪ تا ۳٪ از نئوپلاسم‌های معده را تشکیل می‌دهند. در حدود ۲۰٪ تا ۵۰٪ از تومورهای GIST در روده کوچک و به طور معمول در ژژنوم دیده می‌شوند. تنها حدود ۵٪ از این تومورها در روده بزرگ و رکتوم و کمتر از ۵٪ این تومورها در مری دیده می‌شوند.^{۲۱} البته به طور پراکنده تومورهای GIST به طور نایب در دستگاه تناسلی، لگن، آپاندیس، کیسه صفرا، مزانتر و یا امینتوم دیده شده‌اند.^{۲۲-۲۶}

تظاهرات بالینی این تومورها اختصاصی نبوده و بستگی به محل وجود تومور دارد. حدود ۱۰٪ تا ۳۰٪ این تومورها کاملاً بدون علامت هستند به طوری که تصادفاً در حین مداخلات اندوسکوپی، رادیولوژیک و نیز مداخلات جراحی یافت

می‌شوند. شایعترین علامت بالینی تومور GIST که در حدود ۵۰٪ بیماران دیده می‌شود، خونریزی گوارشی طول کشیده می‌باشد. سایر علائم شامل درد شکمی (در حدود ۲۰٪ تا ۵۰٪ بیماران)، سیری زودرس، نفخ و ایلئوس (در حدود ۱۰٪ تا ۳۰٪ بیماران) و نیز آئمی با منشأ نامشخص، کاهش وزن، استفراغ و حتی شکم حاد می‌باشد.^{۲۷-۲۹} گاهی این تومورها در معاینات بالینی به صورت یک توده شکمی یافت می‌شوند.

تومورهای GIST موجود در مری معمولاً کوچک و بدون علامت هستند، ولی تومورهای بزرگتر می‌توانند تظاهرات دیسفاژی، اودینوفاجی، درد خلف جناغ، همتز و کاهش وزن را داشته باشند. در ضمن می‌توانند به طور تصادفی به عنوان یک سایه مدیاستینال غیرطبیعی در عکس قفسه سینه نمایان گردند. تومورهای GIST واقع در معده می‌توانند باعث بروز درد اپیگاستریک، بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ و کاهش وزن گردند. تومورهای GIST واقع در روده کوچک معمولاً با درد شکمی، علایم انسداد نسبی یا خونریزی گوارشی تظاهر می‌یابند و گاهی نیز علایم کولیک صفاوی را تقلید می‌نمایند. تومورهای واقع در قسمت دوم دئودنوم ممکن است سبب بروز زردی گردند. ضایعات روده بزرگ خود را با درد شکمی و تغییر عادات روده‌ای نشان می‌دهند. در ضمن این تومورها ممکن است موجب انسداد و با احتمال کمتر پرفوراسیون شده و در نتیجه علایم شکم حاد را نشان دهند.^{۳۰-۳۲}

متاستاز تومورهای GIST معمولاً به حفره شکم محدود هستند. در ۵۴٪ موارد، متاستاز به کبد که می‌تواند به صورت ایزوله در کبد و یا به همراه ضایعات گسترش یافته در داخل صفاق باشد. ضایعات متاستاتیک تومور GIST در کبد، معمولاً متعدد و بزرگ هستند و در هر دو لوب کبد یافت می‌شوند. دومین محل شایع متاستاز، صفاق می‌باشد. تومورهای GIST به ندرت به ریه‌ها (معمولاً تومورها رکتوم)، پرده پلور و استخوان‌ها متاستاز می‌دهند.^{۳۳،۳۴} معمولاً، هیچ‌گونه متاستازی در لنف نودهای منطقه‌ای دیده نشده است، بنابراین در حین انجام جراحی تومورهای GIST، به طور معمول لنفادنکتومی لازم نیست.^{۳۴}

تشخیص

روش‌های تشخیصی مختلفی در مورد تومورهای GIST وجود دارد. ضایعات تومورال کوچک و بدون علامت به طور

در حالی که هیچ کدام از پروتئین‌های ۱۰۰-PS و دسمین در تومورهای GIST بروز نمی‌یابند و این دو می‌توانند در افتراق این تومورها مورد استفاده قرار گیرند.^{۲۹،۳۸،۳۹}

اسکن FDG-PET نیز می‌تواند به عنوان یک روش تشخیصی مفید و کمک کننده در کنار سایر روش تشخیصی تومورهای GIST مورد استفاده قرار گیرد.^{۴۰}

پیش‌آگهی

برای تعیین پیش‌آگهی تومورهای GIST باید مداخلات تشخیصی شامل گرافی قفسه سینه، سونوگرافی، سی‌تی‌اسکن و اندوسونوگرافی شکم انجام گیرند تا گسترش تومور را رد یا تأیید کرده و همچنین موقعیت تومور و ارتباط آن را با ساختارهای اطراف مشخص سازند. در حدود ۲۰٪ از تومورهای بدخیم GIST وقتی تشخیص داده می‌شوند که به طور گسترده‌ای پخش شده‌اند. این حالت به خصوص در مورد ضایعات کوچک GIST بوده که برای مدت طولانی بدون علامت بوده‌اند و به طور تصادفی کشف شده‌اند. مدت زمان متوسط برای ظاهر شدن بالینی تقریباً ۴ تا ۶ ماه می‌باشد و مدت زمان متوسط برای گسترش پراکنده تومور ۲ سال می‌باشد. تومورهای بدون علامت، در بیشتر موارد مربوط به تومورهای معده و دئودنوم می‌باشد. بیشترین زمان بقاء در میان تومورهای GIST، مربوط به تومورهای معده می‌باشد. نکته دیگر این که، تومورهای GIST بدخیم در قسمت‌های دیستال لوله گوارش بیشتر می‌باشند.^{۳۴،۳۵}

پروگنوز تومورهای GIST وابسته به اندازه تومور و تعداد میتوز در هر میدان میکروسکوپی است. تومورهای با اندازه کمتر از ۲ سانتی‌متر و میتوز کمتر از ۵ عدد در میدان میکروسکوپی ۵۰، به طور معمول خوش‌خیم بوده و پیش‌آگهی خوبی دارند. تومورهای با اندازه بین ۲ تا ۵ سانتی‌متر و میتوز کمتر از ۵ عدد، درجه بدخیمی پائینی دارند. تومورهای با اندازه کمتر از ۵ سانتی‌متر و میتوز ۶ تا ۱۰ و یا با اندازه ۵ تا ۱۰ سانتی‌متر و میتوز کمتر از ۵ تا، درجه بدخیمی متوسطی دارند. تومورهای با اندازه بزرگتر از ۱۰ سانتی‌متر و با هر تعداد میتوز و تومورهای با میتوز بالای ۱۰ و با هر اندازه‌ای، درجه بدخیمی بالایی دارند. در ضمن تومورهای بدخیم GIST در خانم‌ها نسبت به آقایان پروگنوز بهتری دارند.^{۱،۹} بیماران مبتلا به تومور GIST پیشرفته بقایی حدود ۹ تا ۲۰ ماه خواهند داشت.

معمول به طور تصادفی در حین اعمال آندوسکوپی به دلایل مختلف یافت می‌شوند. بنابراین آندوسکوپی یکی از روش‌های تشخیصی و نیز بررسی تومورهای GIST می‌باشد. در مطالعات آندوسکوپی، معمولاً تومورهای GIST به صورت تغییرات زیر مخاط دیده می‌شوند که به صورت برجستگی در لومن لوله گوارش دیده می‌شوند. مخاط پوشاننده تومور ممکن است، سالم باشد ولی می‌تواند کمی فرو رفته و یا حتی زخمی باشد. در ضمن عکس ساده قفسه سینه می‌تواند در کنار آندوسکوپی، به ویژه در تومورهای بزرگ GIST واقع در مری کمک کننده باشد. یافته‌های سی تی اسکن این تومورها را به صورت توده‌های توپر (Solid) نشان می‌دهند که با ماده حاجب وریدی تقویت می‌شوند.^{۳۶،۳۷} در کنار آندوسکوپی و سی تی اسکن، آندوسونوگرافی نیز نقش برجسته‌ای در روند تشخیصی این تومورها دارد. به طور کلی، در آندوسونوگرافی تومورهای GIST به صورت توده هیپواکو با منشاءگیری از لایه‌های عضلانی (به طور معمول عضله مخاطی یا لایه عضلانی اصلی) مشخص می‌شوند. الگوهای مطرح کننده پتانسیل بدخیم بودن تومورهای GIST شامل «اندازه بیش از ۴ سانتی‌متر، حاشیه نامنظم، حضور کیست و اکوی غیرهموژن» به خوبی در آندوسونوگرافی مشخص می‌شوند.^۱

باید توجه داشت که تشخیص نهایی و قطعی بر مبنای آزمایشات هیستولوژیکی نمونه بیوپسی گرفته شده از تومور می‌باشد. نمونه بیوپسی می‌تواند تحت آندوسکوپی و نیز اندوسونوگرافی انجام شود. مطالعات ایمونوهیستوشیمی بر روی نمونه‌های بیوپسی، بروز مارکرهای CD117 (که در بیش از ۹۰٪ موارد مثبت می‌باشد و حساس‌ترین نشانگر است)، CD34 و نیز نشانگر دیگری به نام α-SMA (α-Smooth Muscle Actin) را نشان می‌دهد. نکته مهم اینکه مارکرهای CD34 و α-SMA می‌توانند در موارد قلیلی که سلول‌های مورد بیوپسی برای CD117 منفی هستند، مفید واقع گردند.^{۳۷،۳۸}

در ضمن بیان پروتئین ۱۰۰-PS و نیز پروتئین دسمین باید مورد توجه قرار گیرد. چرا که این دو پروتئین (یا آنتی‌ژن) در تومورهای مزانشیمال غیر از GIST بروز می‌یابند، به طوری که مثبت بودن پروتئین ۱۰۰-PS تومورهای با منشاء نورورژنیک و به طور اختصاصی شوانوم را مطرح و تأیید می‌کند و از طرف دیگر مثبت بودن برای آنتی‌ژن دسمین، تومورهای با منشاء میوژنیک به ویژه لیومیوسارکوما را مطرح می‌سازد؛

درمان

کلاً در درمان تومورهای GIST سه روش مطرح می‌باشد: جراحی، درمان‌های هوشمند (Targeted Therapy) و ترکیبی از جراحی و درمان‌های هوشمند. در مجموع جراحی به عنوان مهمترین پایه درمانی در بیماران مبتلا به GIST شناخته می‌شود. در کسانی که تومور آنها قابل جراحی نبوده یا متاستاز دارند از درمان‌های هوشمند یا گاهی درمان ترکیبی استفاده می‌شود. شیمی‌درمانی‌های رایج که در سارکوم‌های نسج نرم مورد استفاده قرار می‌گیرند، در بیماران مبتلا به GIST کارآیی چندانی ندارند. همچنین استفاده از رادیوتراپی هم در مبتلایان با GIST اثرات محدودی دارد.

جراحی: رزکسیون کامل تومور توسط جراحی هنوز هم مهمترین پایه درمانی در بیماران مبتلا به GIST می‌باشد. Wedge Resection یا Segmental Resection با حاشیه سالم در معده و روده باریک به عنوان درمان‌های جراحی برای این تومورها مطرح می‌باشد.^{۴۱} در تحقیقی بر روی بیمارانی که تحت رزکسیون کامل جراحی قرار گرفته بودند، میزان بقاء حدود ۶۶ ماه برآورد شد. این میزان سه برابر افرادی است که تحت رزکسیون ناکامل قرار گرفته بودند (۲۲ ماه).^{۴۲} با این وجود حدود ۹۰٪ بیماران جراحی شده در یک پیگیری ۶۸ ماهه دچار عود تومور (موضعی، داخل شکمی و یا متاستاز) شدند.^{۴۱} قبل از ظهور و کاربرد وسیع داروی Imatinib، از جراحی در برداشتن برخی متاستازها (متاستاز به کبد) نیز استفاده می‌شد که میزان بقاء بیماران بعد از جراحی ۹۰٪ در سال اول و ۵۸٪ در سال سوم بوده است.^{۴۳} همچنین یکی دیگر از راه‌های از بین بردن متاستازهای کبدی، آمبولیزاسیون شریان هیپاتیک می‌باشد.^{۴۵ و ۴۴} این روش در بیماران مقاوم به Imatinib مدنظر قرار می‌گیرد.

درمان‌های هوشمند: دانستن حساسیت GIST به داروهای مهارکننده تیروزین کیناز توانست راه درمانی وسیعی بر روی درمان این تومور باز کند.^{۴۷ و ۴۶} در تحقیقی که بر روی بیماران مبتلا به لوسمی مزمن انجام شد اثر Imatinib بر روی این نوع سرطان مشخص شد و به این ترتیب مشخص شد که Imatinib باعث مهار تیروزین کیناز داخل سلولی می‌شود.^{۴۸} دسترسی زیستی (Bioavailability) این داروی خوراکی حدود ۹۷٪ می‌باشد.^{۴۹} حداکثر غلظت دارو در سرم بیمار

حدود ۴ ساعت بعد از مصرف است و نیمه عمر دارو ۲۵ ساعت بوده و توسط کبد متابولیزه می‌شود.^{۵۰} در درمان دارویی GIST داروهای شیمی‌درمانی رایج در سارکوم‌های نسج نرم اثر بسیار کمی دارند به طوری که حدود ۳٪ بیماران مبتلا به GIST به Doxorubicin پاسخ می‌دهند.^{۵۱} همچنین حدود ۱۳٪ از بیماران مبتلا به GIST به Ifosfamid پاسخ نشان داده‌اند.^{۵۱} حال آنکه میزان پاسخ‌دهی تومور به Imatinib به حدی بوده که حتی به عنوان راهی برای افتراق GIST از سارکوم‌های نسج نرم داخل شکمی به کار می‌رود. به طوری که در یک مطالعه، ۶۳٪ بیماران مبتلا به GIST پاسخ نسبی به Imatinib نشان می‌دهند، در ۱۹٪ موارد تومور پیشرفت نداشته و تنها در ۱۲٪ تومور پیشرفت کرده است.^{۵۲} در مطالعه دیگری، ۴٪ بیماران پاسخ کامل داشتند، ۶۷٪ پاسخ نسبی و در ۱۸٪ بیماری بدون پیشرفت بوده است. در ۱۱٪ موارد هم بیماری پیشرفت نشان داده است.^{۵۳}

درباره دوز تجویزی دارو و عوارض آن در مطالعات انجام‌شده دیده شد که حداکثر دوز درمانی که توسط بیماران تحمل می‌شود ۸۰۰mg/day می‌باشد و در دوزهای بالاتر بیماران دچار عوارض غیرقابل قبول دارو می‌شوند.^{۵۴} درباره تأثیر دوز درمانی دارو بر روی بیماری، دو مطالعه فاز سه انجام گرفته است که متأسفانه نتایج آنها با یکدیگر همخوانی ندارند. در این دو مطالعه تلاش شده است تا بر روی حداکثر دوز درمانی دقت شود. به گروهی ۴۰۰ میلی‌گرم و گروه دیگر ۸۰۰ میلی‌گرم روزانه Imatinib داده شد. در مطالعه اول که توسط مرکز مطالعات سارکوماي آمریکاى شمالی و مرکز سرطان‌شناسی کانادا انجام شد، نتایج تحقیقات نشان داد که تفاوتی بین بقاء دو گروه وجود ندارد.^{۵۵} و میزان بقاء دوسالانه آنها هم ۵۰٪ و ۵۳٪ به ترتیب برای دریافت‌کنندگان ۴۰۰mg/day و ۸۰۰mg/day می‌باشد.^{۵۶} ولی در مطالعه دوم که توسط ایتالیا، استرالیا و [European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)] انجام شد میزان بقاء دوساله دو گروه حدوداً ۱۰٪ متفاوت بود و گروهی که ۸۰۰mg/day دارو دریافت می‌کردند بقاء بیشتری داشتند.^{۵۷}

در تحقیقی که توسط کارآزمایی US-Finland انجام شد مشخص گردید که تحمل بیماران به Imatinib عمدتاً مناسب است، اما واقعیت این است که گاه در بیماران عوارضی ایجاد می‌شود که مرتبط به مصرف این دارو می‌باشد. شایعترین این عوارض عبارتند از ادم دور چشم، تهوع، اسهال، درد عضلانی،

بحث و نتیجه گیری

تومورهای GIST شایعترین تومورهای مزانشیمال دستگاه گوارش هستند. این تومورها از سلول‌های گانگلیونی مزانتریک دیواره دستگاه گوارش منشاء می‌گیرند. اکثر این تومورها آنتی‌ژن CD34 و C-Kit را بروز می‌دهند که بروز این آنتی‌ژن امکان افتراق این تومورها را از سایر تومورهای مزانشیمال فراهم می‌سازد. بروز حداکثر این تومورها در دهه پنجم و ششم زندگی می‌باشد. رزکسیون کامل تومور توسط جراحی مهمترین پایه درمانی در بیماران مبتلا به GIST می‌باشد. Imatinib با مهار تیروزین کیناز داخل سلولی یک درمان مؤثر دارویی در درمان این بیماران با تومورهای پیشرفته و متاستاتیک می‌باشد که هم به عنوان درمان قبل از جراحی و هم مکمل جراحی استفاده می‌شود.

ضعف، راش‌های جلدی، سردرد و درد شکمی. در برخی مطالعات شایعترین عارضه این دارو آنمی بوده است. اما در ۲۱٪ از بیماران، عوارض دارو جدی است. ۵٪ این بیماران دچار خونریزی‌های داخل صفاقی می‌شوند که احتمالاً به خاطر نکروز شدید تومورهای داخل شکمی می‌باشد.^{۵۷}

ترکیب جراحی و درمان‌های هوشمند: در واقع محل اصلی استفاده از Imatinib در بیماران غیرقابل جراحی یا بیمارانی است که دارای متاستاز شده‌اند. مطالعات نشان داده‌اند که در تومورهای غیرقابل جراحی استفاده از Imatinib به عنوان درمان نئوادجوانت (Neoadjuvant) باعث افزایش میزان بقای بیماران می‌شود. نیز استفاده از Imatinib بعد از جراحی به عنوان درمان ادجوانت باعث اختلاف معنی‌داری در میزان بقای بیماران می‌شود.^{۵۸}

Abstract:

Gastrointestinal Stromal Tumors

Review of Literature

Khorgami Zh. MD^{}, Mahmoodzadeh H. MD^{*}, Khareshi I^{**}, Bagheri M.J^{**}, Aminian A. MD^{***}*

Introduction & Objective: Gastrointestinal stromal tumors are the most common mesenchymal tumors of gastro intestinal tract. These tumors have lower prevalence compared to tumor arising from mucosa. So there is less evidence about them. This article tries to summarize present studies in this area.

Materials & Methods: Among 2257 articles found in medline, 158 articles were selected because of their more relevance. After more evaluation, 58 papers were used for our summary.

Results: The incidence of gastrointestinal stromal tumors is mostly in the fifth and sixth decades of life. These tumors originate from mesenteric ganglion cells. Most of these tumors express C-kit and CD34 antigens, which enable differentiation of these tumors from other mesenchymal tumors. Clinical manifestation of these tumors is not specific and the most common manifestation is long-lasting gastrointestinal bleeding. Endoscopic and endosonographic evaluations are helpful in diagnosis of these lesions.

Conclusions: Complete surgical resection of these tumors is the basis of treatment. Imatinib which inhibits intracellular tyrosine kinase, is an effective medical treatment, and is used in patients with unresectable or metastatic tumors, both as neoadjuvant and as adjuvant treatment.

Key Words: Stromal Tumor, Gastrointestinal System

^{*}
Assistant Professor of General Surgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Shariati Hospital, Tehran, Iran

^{**}
Medical Students, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

^{***}
Assistant Professor of General Surgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran,

References:

1. Ando N, Goto H, Niwa, et al. The diagnosis of GI stromal tumors with Eus-guided fine needle Aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc.* 2002; 55: 37-43.
2. Crosby JA, Catton CN, Davis A, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 500 cases from a prospective database. *Ann Surg oncol.* 2001; 8: 50-59.
3. Cheukw, Lee KC, Chan JKC. C-Kit immunohistochemical staining in the cytologic diagnosis of metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Acta Cytol.* 2000; 4: 679-685.
4. Duffaud F, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncology.* 2003; 65: 187-197.
5. Miettinen M, El-Rifaj EL, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol.* 2002; 33: 478-483.
6. Ruka W, Rutkowski P, Nowecki ZI, et al. Imatinib mesilate inhibitor kinazy ty-rozynowej W Leczenin nowot worow zrebu przewodu pokar mowego-gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Wspot onkol.* 2002; 6: 562-569.
7. Czupryniak L, Sporny S, Kuroszczyk J, Drzewoski J. Cystic gastrointestinal stromal tumor. *Med Sci Monit.* 1999; 5: 770-773.
8. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTS): a review. *Eur J Cancer.* 2002; 38 (suppl 5): S 39- S 51.
9. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum pathol.* 2002; 33: 459-465/ 10: 81-89.
10. Zawisza A, Milewski J, Rydzewska G. Nowotwory stroma Ine przewodu pokar-mowego. In: Maleckapanas E, Rydze wska G, eds. *Wybrane zagdnienia gastroenterologii praktycznej.* Poznan, Termedia, 2007: 103-113.
11. George S, Desai J. Management of gastrointestinal stromal tumors in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Curr Treat options oncol.* 2002; 3: 489-496.
12. Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M. Gastro-intestinal stromal tumors: value of CD34 antigen in their identification and separation from the leiomyomas and schwannomas. *Am J surg pathol* 1995; 19: 207-16.
13. Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH. CD34 immuno expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract and in mesenteric fibromatosis. *Histopathology* 1994; 25: 469-73.
14. Davila RE, Faigel Do. GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc.* 2003; 58: 80-88.
15. Shid ham et al, immuno profiles of GIST and SFT. 1192 *Arch pathol Lab Med-Vol 126*, October 2002.
16. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-10.
17. Conolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg.* 2003; 90: 1178-1186.
18. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 162-168.
19. Yantiss RK, Rosenberg AE, Sarran L, et al. multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis: a pathologic and molecular study. *Mod pathol.* 2005; 18: 475-484.
20. American Cancer Society. What are gastrointestinal stromal tumors? Available at: http://www.cancer.org/docroot/CRI-2-4/1x_what_Are_Gastrointestinal_stromal_tumors_asp?rnav=cri. Accessed April 23, 2008.
21. Popiela T, Kulig J, Stachura J, et al. Nowotwory przewoda pokarmowego. In: kontarek J, ed. *Gastroenterologia ihepatologia kliniczna.* Warszawa, PZWL, 2006: 435.
22. Raka W, Rutkowski P, Szawlowski A, et al. Wspolczesne postepowanie u chorych na miesaki podscieliskowe przewodu pokarmowego (GIST-gastrointestinal stromal tumors). *Nowotwory.* 2003; 53: 537-542.
23. Belics Z, Csapo Z, Szabo I, et al. Large gastrointestinal stromal tumor presenting as an ovarian tumor. A case report. *J Reprod Med.* 2003; 48: 655-658.
24. Zigelboim I, Henao G, Kund A, et al. Gastrointestinal stromal tumor presenting as a pelvic mass. *Gynecol oncol.* 2003; 91: 630-635.
25. Carlomagno G, Beneduce PA. A gastrointestinal stromal tumor (GIST) masquerading as an ovarian mass. *World J Surg oncol.* 2004; 2:15.
26. Cai N, Morgenstern N, Wasserman P. A case of omental gastrointestinal stromal tumor and association with history of melanoma. *Diagn Cytopathol.* 2003; 28: 342-344.
27. Kim HC, Lee JM, Kim SH, et al. Primary gastrointestinal stromal tumors in the omentum and mesentery: CT findings and pathologic correlation. *Am J Rentgenol.* 2004; 182: 1463-1467.
28. Glaszek S, Karcz W, Matykiewicz J, et al. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Pol.* 2004; 11: 17-21.
29. Perego M, Strada E, Alvisic, et al. Gastrointestinal stromal tumor as the cause of intestinal hemorrhage: description of a clinical case. *Ann Ital Med Int.* 1998; 13: 125-127.

30. La cchetta MC, Liberati G, Petracchia L, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a seldom diagnosed cause of severe anemia. *Dig Dis Sci.* 2005; 50: 815-819.
31. D Amato G, Steinert DM, Mc Aaliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer control.* 2005; 12: 44-56.
32. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J, "Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 case with long-term follow-up", *Am J surg pathol.* 2005; 29: 52-68.
33. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Esophageal Stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24: 211-222.
34. Ruka W, Rutkouski P, Nowecki 2I, et al. Miesak: Podscieliskowe przewodu pokawmo-wego (GIST)-Zalecenia postepowania diagnostyczno-terapeutycznego. Rejestr Kliniczny GIST: www.coi.waw.PI/miesaki.
35. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med.* 2003; 349: 1423-1432.
36. Ghanem N, Altehoefer C, Furtwangler A, et al. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol.* 2003; 13: 1669-1678.
37. Tako H, Yamahira K, Doi I, Watanabe T. Gastrointestinal stromal tumor of the retro peritoneum: CT and MRI findings. *Eur Radiol.* 2004; 14: 1926-1929.
38. Hasegawa T, Matsuno Y, Shimod T, et al. Gastrointestinal stromal tumor: consistene CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB1-grade. *Hum pathol.* 2002; 33: 669-676.
39. Debiec- Rychter M, wasag B, Stal M, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTS) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity. *J Pathol.* 2004; 202: 430-438.
40. Surgar I, Forgacs B, Istran G, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Hepatogastroenterology.* 2005; 52: 409-413.
41. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, et al. prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas: implications for surgical managements and staging. *Annm surg.* 1992, 215: 68-77.
42. Dematteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred GIST: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2001; 231: 57-58.
43. Demetteo RP, shah A, Fong Y, et al. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann surgery* 2007; 234: 540-548.
44. Martigit GM, Zukiwski AA, Salem PA, et al. Regression of hepatic metastaesos from gastrointestinal leiomyosarcoma after hepatic arterial shemo embolization. *Cancer;* 1991; 68: 321-323.
45. Marligit GM, Zuk wiski AA, Ellis LM, et al. Gastrointestinal leiomyosarcoma metastatic to the liver. Durable tumor regression by hepatic chemo embolization infusion with cisplatin and vinblastin. *Cancer.* 1995; 75: 2083-2088.
46. Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosin kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J clin inrest.* 2000; 105: 3-7.
47. Lydon NB, Druker BJ. Lessons learned from development of imatinib. *Leuk Res.* 2004; 28: S 29-38.
48. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. effects of selector inhibitors of the Abl tyrosin kinase on the groth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med.* 1996; 2: 561-566.
49. Peng B, Dutrei x c, Mehring G, et al. Absolute bioavailability of imatinib (Glivec) orally versus intravenous infusion. *J clin pharmucd.* 2004; 44: 758-762.
50. Le coutre P, Kreuzer KA, Pursche S, et al. pharmacokinetics and cellular uptake of imatinib and its main metabolite CGP 14588. *Cancer chemother pharmacol.* 2004; 53: 375-323.
51. Patel SR, Legha SS, Salem PA, et al. Evaluation of ifosfamide in metastatic leiomyosarcomos of GI origin. *Proc Annu Meet Am SOC clin oncol.* 1991; 37: 352. Abstract 1252.
52. Von Mehren M, Blanke C, Joensuu H, et al. High incidence of durable responses induced by imatinib mesylate (Gleevec) in patients with unresectable and metastatic GIST, *Proc Annu Meet Am SOC clin oncol.* 2002. Abstract 1608.
53. Verweij J, Casali J, Zakbery A, et al. Early efficacy comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced GISTs: interim results of a randomized phase III trial from the EORTC- STBSE. ISG and AGITG. *Proc Annu Moet Am SOC clin oncol.* 2003. Abstract 3272.
54. Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD. et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced GISTs: *N Engl J Med.* 2002; 347: 472-480.
55. Benjamin RS, Rankin C, Fletcher C, et al. Phase III dose randomized study of imatinib mesylate for GIST: intergroup S0033 early results. *Proc Annu Meet Am SOC clin oncol.* 2003. Abstract 3272.
56. Rankin C, Van Mehren M, Blanke C, et al. Dose effect if imatinib (IM) in patients with Metastatic GIST- a pahse III sarcoma group study S0033. *Proc Annu Meet AM SOC clin oncol.* 2004. Abstract 2005.
57. Casali PG, verweij J, Zalberg A, et al. Imatinib 400 vs 800 mg daily in patients with GIST: a randomized Phase III trial from the EORTC soft Tissue and Bone sarcoma group. The Italian sarcoma group and the Australasian Gastrointestinal trial

نشریه جراحی ایران، دوره ۱۶، شماره ۳، سال ۱۳۸۷

group. A toxicity report. Proc Annu Meet Am SOC
Clin oncol. 2002. Abstract 1650.
58. Patel S. A phase III Randomized double-Blind
study of Adjuvant STI571 (Gleevec) versus placebo in

patients following the Resection of primary GIST.
Available at http://utm_ext_01a.mdacc.tmc.edu/dept/prot/clinicaltrials/wp/nsf/Index//D02-491. Accessed December 8, 2004.