

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Юричев И.Н., Бурдюков М.С., Нечипай А.М., Чистякова О.В.

ФГБУ РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Юричев Илья Николаевич

E-mail:ilia-yurichev@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Особую группу в структурном разнообразии неэпителиальных опухолей желудочно-кишечного тракта составляют так называемые гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST, ГИСО), обладающие индивидуальными гистологическими, иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими признаками, особенностями клинического течения и прогноза, требующие особого подхода к выбору тактики лечения. Существование таких опухолей, характеризующихся схожей с рядом других неэпителиальных новообразований ЖКТ манифестацией и отсутствием специфических диагностических признаков при использовании разных методов лучевой визуализации, подчеркивает важность их идентификации на догоспитальном этапе и ценность ЭУС-ТИП — малоинвазивного и безопасного способа получения образцов опухолевой ткани, важного компонента и завершающего этапа комплексной уточняющей диагностики.

В обзоре представлены современные представления о гастроинтестинальных стромальных опухолях ЖКТ. Через призму эпидемиологии, морфологии, лечения и прогноза этих неоднородных по клинической манифестации и течению новообразований рассмотрены возможности, сложности и важность их уточняющей диагностики с использованием комплекса современных визуализирующих технологий, морфологического и иммуногистохимического исследований.

SUMMARY

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) is non-epithelial tumors that differ from the other non-epithelial tumors. Such immunohistochemical, histological, molecular and genetic signs make this type of tumors original and from the other side these signs effect on individual strategy of treatment and prognosis. Endoscopic ultrasonography (EUS) and EUS fine needle aspiration (EUS-FNA) are a safety and effective method of differentiation of non-epithelial tumors that include not only visual modalities but also abilities of sampling of the tissues for morphological examination.

There are new medical diagnostic modalities and conceptions that reflect modern medical trends on GIST in the review.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (gastrointestinal stromal tumors, GIST's, ГИСО) происходят из *muscularis propria* и проявляются как субэпителиальные, внутрискладчатые, а иногда серозные узлы. Они имеют эллиптическую или дольчатую форму, могут иметь ножку, некоторые из них изъязвляются. О злокачественном потенциале опухоли говорят ее размер (более 4 см), нечеткие контуры, анэхогенные либо гиперэхогенные включения при ультразвуковом исследовании, узловатая форма [1].

Термин gastrointestinal stromal tumor (GIST) предложен в 1983 году М. Mazur и Н. Clark для описания лейомиом и лейомиосарком, имеющих признаки гладкомышечной и нейрогенной дифференцировки. В последующем было установлено, что GIST экспрессируют иммуногистохимический маркер CD117. Ключевым моментом в выделении GIST как самостоятельной нозологической единицы стало открытие мутации в гене *c-kit* в некоторых мезенхимальных и нейрогенных опухолях, экспрессирующих маркер CD117. Этот маркер участвует

в активации сложного комплекса внутриклеточных сигналов, результатом которых является стимуляция митотической активности и пролиферации клеток. Таким образом, GIST обладают совокупностью гистологических и иммуногистохимических признаков, которые отличают их от других гладкомышечных и нейрогенных новообразований.

По своему строению стромальные опухоли похожи на клетки, регулирующие перистальтику желудочно-кишечного тракта (Cajal cells), существует теория о возможном происхождении GIST из этих клеток [2]. В составе опухоли обнаруживаются два основных типа клеток: веретенообразные и эпителиоидные, морфологическая картина напоминает гладкомышечную опухоль, но их можно различать при иммунофенотипировании по экспрессии c-kit (CD117) и CD34. Могут обнаруживаться гигантские клетки и коллагеновые пучки [3].

Установлено, что пусковым фактором для развития опухолевой прогрессии является мутация гена c-kit, расположенного в 4-й хромосоме. При наличии мутации образуется мутантный белок — рецептор (СКИТ), запускающий каскад внутриклеточных сигналов, что приводит к стимуляции митотической активности и пролиферации клеток.

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ (РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ) GIST

GIST — наиболее часто встречаемая мезенхимальная опухоль желудочно-кишечного тракта. Ежегодно в мире регистрируется около 10–20 случаев GIST на 1 миллион населения, ГИСО составляют около 1% от всех опухолей ЖКТ. Однако из-за отсутствия единой классификации и неточного определения GIST истинная заболеваемость неизвестна [4].

Распространенность GIST одинакова в разных географических районах и этнических группах населения, но данные о связи заболеваемости с географической распространенностью, расами, национальностью, родом деятельности отсутствуют. Риск развития заболевания резко увеличивается после 40 лет. Около 90% GIST выявляются у лиц старше 40 лет (средний возраст 63 года), однако случаи выявления GIST отмечены во всех возрастных группах, включая детей. Распространенность одинакова между полами, однако имеются исследования, доказывающие преобладание мужчин. По статистике 20–30% опухолей озлокачиваются [5].

ЛОКАЛИЗАЦИЯ, МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ

На ранних стадиях опухоли представлены отграниченным подслизистым узлом, нередко имеющим дольчатое строение и содержащим кистозные полости, заполненные буроватой жидкостью; консистенция опухолей от плотно-эластической до мягкой, студневидной. Типичной локализацией

GIST являются желудок (50–60%), тонкая кишка (30–40%), толстая и прямая кишка (5–10%), пищевод (5%) [6]. Другие менее распространенные локализации GIST вне ЖКТ — брыжейка тонкой кишки, забрюшинное пространство, большой и малый сальники. Однако были описаны редкие случаи ГИСО желчного пузыря, поджелудочной железы, печени, мочевого пузыря [7].

В случаях, когда GIST локализуется вне ЖКТ, опухоль называют экстрагастроинтестинальной стромальной опухолью (EGIST) [8]. В редких случаях опухоль может выявляться в пищеводе, брыжейке, сальнике, забрюшинном пространстве. Опухоли в большинстве случаев растут в виде одного или нескольких сливающихся узлов, исходящих из мышечной оболочки органов желудочно-кишечного тракта. Характерной особенностью макроскопического строения GIST является полость некроза внутри опухоли.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Только у 70% пациентов с GIST имеются какие-либо симптомы, обусловленные наличием опухоли; у 20% клиническая симптоматика отсутствует и ГИСО оказываются случайной диагностической находкой, у 10% больных ГИСО выявляются при аутопсии [9]. Для заболевания отсутствуют специфичные симптомы и признаки, и, как следствие, около 50% GIST к моменту постановки диагноза успевают метастазировать. Клинические проявления GIST бывают обусловлены либо большим объемом опухоли, либо кровотечением, сопровождающим ее распад. Размер около 10% опухолей не превышает 2 см, такие опухоли являются случайной находкой. Эрозия или изъязвление стенки ЖКТ является самой частой причиной кровотечения при ГИСО. Кровотечение в свободную брюшную полость приводит к острой абдоминальной боли, ведет к экстренному хирургическому вмешательству, в то время как кровотечение в просвет ЖКТ сопровождается рвотой с кровью, меленой и анемией. Если опухоль достигает больших размеров, то первыми симптомами могут быть тошнота, рвота, дискомфорт в животе, потеря в весе, быстрая насыщаемость пищей [10].

ДИАГНОСТИКА

Наиболее часто стромальные опухоли диагностируются скрининговыми методами: ультразвуковым, эндоскопическим исследованием. Современными методами выбора для диагностики и оценки эффекта лечения GIST являются компьютерная томография с контрастированием и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Принципы диагностики GIST, лечения и оценки его эффективности активно обсуждаются с 2005 года. В марте 2005 года впервые

опубликованы рекомендации международного соглашения, принятого ведущими специалистами из Европы, Японии, Австралии. В разработке рекомендаций приняли участие морфологи, молекулярные биологи, рентгенологи, хирурги, медицинские онкологи, врачи общей практики. Согласно этим рекомендациям, диагноз GIST должен быть установлен морфологически до начала лечения (хирургического или лекарственного). При обычном морфологическом исследовании большинство GIST могут быть классифицированы как веретенноклеточный (70%), эпителиоидный (20%) и смешанный (10%) варианты. В диагностике GIST желудочно-кишечного тракта важную роль играют эндоскопические исследования: эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, эндоскопическая ультрасонография [11].

Субэпителиальная локализация внутривентрикулярной опухоли ЖКТ предопределяет затруднения морфологической верификации диагноза GIST на догоспитальном этапе: с помощью эндоскопических методов диагноз удается верифицировать лишь в 50% случаев. Небольшие, не дающие клинических симптомов образования чаще всего являются случайными находками при проведении обусловленных другими причинами эндоскопических исследований или лапаротомии. Нередко GIST диагностируется в ходе экстренных операций, выполняемых в связи с перфорацией полого органа или внутренним кровотечением. к моменту диагностирования заболевания у 15–50% больных уже имеются метастазы опухоли, но ее распространение, как правило, ограничено пределами брюшной полости. При этом в 65% случаев выявляются метастазы в печени, в 21% обнаруживается диссеминация по брюшине. Преимущественный тип метастазирования GIST — гематогенный, опухоль метастазирует в печень, брюшину, кости, легкие. Регионарные лимфатические узлы поражаются метастазами редко [12]. В случаях, когда GIST представлены маленькими эзофагогастральными или дуоденальными узлами размером до 2 см, выполнение эндоскопической биопсии может оказаться затруднительным и лапароскопическая или лапаротомическая эксцизия может быть единственным методом морфологической идентификации новообразования. Многие из этих маленьких узлов могут быть представлены GIST с низким риском прогрессирования или являться незлокачественными новообразованиями. В подобных случаях оправданным является выполнение эндоскопической ультрасонографии и последующее активное динамическое наблюдение.

По результатам уточняющей диагностики оцениваются наличие и особенности манифестации первичной опухоли, метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, отдаленных метастазов в соответствии с TNM-классификацией [13]:

- Tx — первичный очаг не может быть оценен
- T0 — нет доказательств первичной опухоли
- T1 — первичная опухоль не более 2 см

- T2 — первичная опухоль размером от 2 до 5 см
- T3 — первичная опухоль размером от 5 до 10 см
- T4 — первичная опухоль более 10 см
- Nx — регионарные лимфоузлы не могут быть оценены

- N0 — нет метастазов в регионарные лимфоузлы
- N1 — есть метастазы в регионарные лимфоузлы
- M0 — нет отдаленных метастазов
- M1 — есть отдаленные метастазы
- M1a — метастазы в легкие
- M1b — метастазы в другие органы

ЭНДОСОНОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ GIST

GIST чаще всего локализуется в четвертом гипоехогенном (мышечном) либо во втором гипоехогенном (в собственной мышечной пластинке слизистой оболочки) слоях стенки ЖКТ. По эхографической картине для GIST характерна гомогенная гипоехогенная структура и четкие границы. О злокачественном потенциале опухоли свидетельствуют ее размер (более 4 см), нечеткие контуры, анэхогенные либо гиперэхогенные включения, узловатая форма. Злокачественный потенциал тем выше, чем большим из числа этих признаков характеризуется новообразование [14]. Японские исследователи [15] обнаружили, что гиперэхогенные включения более 5 мм, кистозные пространства более 5 мм при размерах опухоли более 5 см характерны для GISTs.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

С учетом того, что подозрение на GIST неизбежно возникает и при обнаружении иных неэпителиальных новообразований ЖКТ (лейомиома, шваннома и др.), лучшим способом разрешения дифференциально-диагностических затруднений и в итоге морфологической идентификации опухоли является ЭУС-ТИП. Применение тонкоигольной аспирационной и trucut-биопсии позволяет получить образцы ткани опухоли для морфологического и иммуногистохимического исследований. Важными вопросами, на которые, как правило, отвечает такое исследование полученного путем ЭУС-ТИП биопсийного материала, является различение GIST от других субэпителиальных новообразований ЖКТ и определение потенциала злокачественности GIST [16].

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

При адекватно выполненной trucut-биопсии лишь подтверждение результата морфологического исследования полученных образцов ткани данными иммуногистохимического анализа с исследованием CD117 позволяет объективно судить

о принадлежности новообразования GIST [17]. По данным других авторов [18], при изучении эффективности морфологического и иммуногистохимического исследования, полученного при ЭУС-контролируемой trucut-биопсии, чувствительность в идентификации GIST составила 78,4%; сделан вывод о том, что чувствительность метода зависит от размера, локализации, формы опухоли и слоя стенки, из которого она исходит.

Патологоанатомический диагноз GIST основывается на данных морфологического исследования и иммуногистохимического анализа. В основном встречаются CD117-позитивные GIST, хотя около 5% истинных GIST's могут являться CD117-негативными. Иммуногистохимическое исследование должно быть выполнено без демаскировки антигенов, поскольку это может привести к ложноположительному результату CD117-окрашивания. Митотический индекс (показатель митотической активности ткани или культуры ткани, представляющий собой число делящихся путем митоза клеток из 1000 изученных на гистологическом препарате) имеет прогностическое значение и должен быть выражен числом митозов в полях зрения (50HPF) [19].

В исследовании G.C. Hunt и соавт. [20] была изучена полезность иммуногистохимического исследования с CD117 (c-kit) в определении злокачественного потенциала GIST's. Исследованы 33 опухоли, 14 из которых окрасились CD117-позитивно, 11 — негативно (восемь не окрасившихся образцов были исключены из анализа). Все окрасившиеся образцы принадлежали гипоезогенным (по данным ЭУС) опухолям, а материал для иммуногистохимического исследования был получен либо при ЭУС-ТИП, либо путем эндоскопической диссекции опухоли в подслизистом слое. Хирургическое лечение было проведено у девяти пациентов, у семи из которых образования были CD117-положительными, в том числе у одного из этих пациентов обнаруживалось более 5 митозов/поле зрения. Авторы пришли к выводу, что в отличие от CD117-отрицательных веретеноклеточных опухолей для CD117-положительных GIST's более характерно наличие изъязвления, кистозных включений, размера более 5 см и внепищеводного расположения. Если по результатам ЭУС возникает подозрение о наличии GIST, необходимо выполнение пункции образования с иммуногистохимическим исследованием. CD117-положительные GIST's обладают злокачественным потенциалом, при их обнаружении рекомендуется хирургическое лечение и динамическое наблюдение.

Мутационный анализ для известных мутаций, включая мутации в KIT- и PDGFRA-генах, может подтвердить диагноз GIST в сложных диагностических случаях (в частности, при подозрении на CD117-негативные GIST's) [21]. Кроме того, мутационный анализ имеет предсказывающее и прогностическое значение, поэтому он рекомендован в составе обязательных диагностических исследований для всех случаев GIST. Для обеспечения большей

доступности и качества мутационного анализа необходима централизация молекулярных исследований в рамках наиболее опытной и подготовленной лаборатории.

ТОНКОИГОЛЬНАЯ ПУНКЦИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ

Эффективность ЭУС-ТИП в диагностике GIST, по данным разных авторов, варьирует от 50 до 93% [22]. На эффективность ЭУС-ТИП влияют различные факторы: диаметр используемой иглы, размер опухоли (диагностическая точность при опухолях менее 2 см, от 2 до 4 см и более 4 см составляет соответственно 71, 86 и 100%); информативность гистологического исследования ниже, чем цитологического. [23]. M. Philipper [24] на группе наблюдений, включавшей 47 пациентов с подозрением на GIST, показал, что прогностическая ценность положительного результата составила 100%, этот же показатель составлял 0% при других типах опухоли. GIST были дифференцированы от других мезенхимальных опухолей с чувствительностью 58%, специфичностью 8%. По результатам исследования был сделан вывод о том, что, несмотря на информативность и безопасность ЭУС-ТИП, методика может давать низкие результаты при проведении дифференциального диагноза между различными типами стромальных опухолей; в качестве основной причины столь низкой информативности авторы усматривают недостаточное количество клеточного материала в исследуемых образцах ткани.

Итальянские исследователи [25] опубликовали результаты 13-летнего изучения GIST's у 40 пациентов. Средняя продолжительность динамического наблюдения больных после изначальной идентификации GIST составила 6,6 года (диапазон 3–13 лет). Опухоли локализовались в пищеводе ($n = 31$) и других отделах ЖКТ ($n = 9$). За время наблюдения отсутствовали какие-либо изменения размеров и экзогенности наблюдаемых образований в 95 и 90% соответственно. В одном наблюдении было отмечено повышение экзогенности образования через 2 года динамического наблюдения, в другом случае обнаружено увеличение размера опухоли от 2 см до 2,7 см в течение 3-летнего наблюдения. Авторы пришли к выводу, что большинство GIST's — доброкачественные и медленно растущие, их быстрый и агрессивный рост случается редко. При наблюдении подобных больных целесообразно проведение повторных EUS с интервалом в 1–3 года. у GIST-поражений, не манифестировавших какими-либо изменениями эндосонографической картины в течение 3-летнего периода после их EUS-обнаружения, вряд ли существует риск стать злокачественными, по крайней мере в ближайшие 13 лет.

При локализации узлов в ректальной или ректовагинальной областях стандартным подходом является выполнение биопсии или эксцизии после ультразвукографической оценки независимо от размера опухоли. Это обусловлено высоким риском местного распространения опухоли данной локализации, что критично для выполнения радикального оперативного вмешательства. Тем не менее в случаях с малым объемом поражения альтернативой может стать стратегия динамического наблюдения, обсуждаемая совместно с пациентом [26].

При наличии патологического образования в брюшной полости, не поддающегося эндоскопической оценке, методом выбора является выполнение лапароскопической/ лапаротомической эксцизии. у пациентов с подозрением на метастатическое поражение других органов обоснованным является выполнение биопсии метастатических очагов и, как правило, не возникает необходимость в диагностической лапаротомии [27].

СТАДИРОВАНИЕ, ОЦЕНКА РИСКА РЕЦИДИВА И ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ С GIST

Риск возникновения рецидива GIST может быть оценен на основании некоторых стандартных прогностических факторов: митотический индекс, размер опухоли, локализация опухоли, абластичность краев резекции после хирургического вмешательства, факт разрыва капсулы опухоли (разрыв, возникший спонтанно или в процессе хирургического вмешательства, должен быть зафиксирован как фактор, имеющий крайне неблагоприятное прогностическое значение вследствие контаминации брюшной полости). Отсутствует понимание того, должно ли в случаях разрыва капсулы опухоли заболевание расцениваться как диссеминированное, в подобных ситуациях должны быть сделаны и исследованы смывы брюшной полости [28].

Прогностические значения размера опухоли и ее митотического индекса рассмотрены в Консенсусе по классификации риска (2002 год) [29]. В эпидемиологическом исследовании была установлена корреляция между этими факторами и прогнозом заболевания. Было показано, что у пациентов группы высокого риска прогноз намного хуже, чем в других группах. Группы низкого и очень низкого рисков характеризуются относительно благоприятным прогнозом. Группа промежуточного риска, вероятно, недостаточно хорошо дифференцирована и включает случаи как низкого, так и высокого риска. Предложенная позднее классификация риска в дополнение к митотическому индексу и размеру опухоли как факторам прогноза включает и влияние на прогноз локализации опухолевого очага. Такое решение основывается в том числе и на установленном факте лучшего прогноза GIST, локализующейся в желудке, чем при локализации опухоли в тонкой или прямой кишках. Оценка риска осуществлена

авторами стратификацией наблюдений в оговоренные группы риска, но основывалась на единственном ретроспективном анализе и, следовательно, нуждается в подтверждении.

При оценке распространенности GIST и динамическом наблюдении важно помнить, что распространение опухоли происходит, а рецидивы в большинстве случаев развиваются в брюшной полости и печени. Выполнение компьютерной томографии (КТ) брюшной полости и таза с контрастным усилением является методом выбора для стадирования опухоли и динамического наблюдения за больными. В качестве альтернативного метода диагностики может быть использована магнитно-резонансная томография (МРТ) [30]. В случае ректальной локализации GIST МРТ обеспечивает лучшую оценку и стадирование перед выполнением оперативного вмешательства, чем КТ [31]. К лечебным ответам при терапии больных GIST относят не только полную или частичную регрессию опухолевых очагов, но и стабилизацию заболевания, а также снижение плотности опухолевых очагов по данным компьютерной томографии и снижение метаболической активности по данным протонно-эмиссионной томографии [32]. Выполнение КТ или рентгенографии органов грудной клетки и стандартных лабораторных исследований дополняет план обследования при стадировании заболевания у «бессимптомных пациентов».

Определение накопления ФДГ при ПЭТ-сканировании рекомендовано при планировании хирургического лечения, а также для оценки раннего опухолевого ответа на терапию иматинибом (в том числе в случаях, когда оценка ответа на лечение неоднозначна [33].

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ, РЕЗУЛЬТАТЫ

Хирургический метод остается основным методом лечения при отсутствии признаков диссеминации GIST, однако его эффективность ограничена и определяется локальной распространенностью опухоли и радикальностью операции. При локализованных верифицированных формах GIST показано хирургическое лечение: стандарт хирургического вмешательства — радикальное удаление единым блоком опухолевых очагов с обеспечением морфологически негативных краев резекции. При морфологически позитивных краях показана ререзекция (лимфаденэктомия не выполняется, лапароскопическая хирургия неприемлема) [34].

При локальном поражении частота рецидивов после радикальной операции приближается к 35%, при местно-распространенном заболевании — достигает 90%. Рецидивные опухоли локализуются в основном интраабдоминально. Пятилетняя выживаемость больных после хирургического лечения варьирует от 35 до 65% [35].

Хирургические методы при злокачественных GIST эффективны только как лечение первой линии

при первичных опухолях, однако медиана выживаемости составляет всего 5 лет даже при объективно «полном» удалении опухоли. При рецидиве или метастатическом распространении опухоли хирургические методы неэффективны, проводится специальная лекарственная терапия, учитывающая молекулярно-биологические особенности опухоли [36].

Для улучшения результатов хирургического лечения стромальных опухолей с высоким риском прогрессирования, а также для лечения неоперабельных диссеминированных форм GIST в настоящее время используется иматиниб — препарат, позволяющий блокировать опухолевую прогрессию на молекулярно-генетическом уровне. Иматиниб показал высокую эффективность при GIST: продолжительность жизни больных с диссеминированными опухолями увеличивается более чем в два раза. Препарат ингибирует рецепторы c-kit и приводит к торможению механизмов опухолевой прогрессии, принимается внутрь (пожизненно), обладает низкой токсичностью. Эффективность лечения составляет порядка 50%, стабилизация процесса наблюдается у каждого третьего больного. Среднее время достижения ремиссии при дозе

400 мг/сутки составляет 13 недель, медиана ремиссии — 24 недели [37].

Лечение иматинибом в дозе 400 мг/сутки обычно хорошо переносится пациентами, однако описаны побочные эффекты, такие как периорбитальные отеки, тошнота, мышечные судороги, диарея, головная боль, дерматиты, быстрая утомляемость, витилиго, гипотиреозидизм, кожная пигментация, спонтанные боли в животе [38]. Опухоли больших размеров при проведении терапии могут осложняться желудочно-кишечными или внутрибрюшными кровотечениями, описаны случаи кардиотоксичности [39], нейтропении, лейкопении, развития печеночной недостаточности [40].

Таким образом, возможности и успешность хирургического и специального лекарственного противоопухолевого лечения пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями напрямую зависят от своевременности первичной диагностики, прецизионности комплексной уточняющей диагностики, степени злокачественности опухолей, их местной и общей распространенности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chak A. EUS in submucosal tumors // *Gastrointest Endosc.* — 2002. — Vol. 56, № 4. Suppl. — S43–S48.
2. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (диагностика, лечение): Практические рекомендации. — М., 2008. — 53 с.
3. Sarlomo-Rikala M., Kovatich A., Barusevicius A., Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34 // *Mod. Pathol.* — 1998. — Vol. 11. — P. 728–734.
4. Cichoz-Lach H., Kasztelan-Szczerbińska B., Słomka M. Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment // *Pol. Arch. Med. Wewn.* — 2008. — Vol. 118, № 4. — P. 216–221.
5. Goettsch W.G., Bos S.D., Breekveldt-Postma N. et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: Results of a nationwide study // *Eur. J. Cancer.* — 2005. — Vol. 41. — P. 2868–2872.
6. Corless C.L., Fletcher J.A., Heinrich M.C. Biology of gastrointestinal stromal tumors // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22(18). — P. 3813–3825.
7. Stamatakos M., Douzinas E., Stefanaki S. et al. Gastrointestinal stromal tumor // *World J. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 7. — P. 61; doi:10.1186/1477-7819-7-61.
8. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors — definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis // *Virchows Archiv.* — 2001. — Vol. 438. — P. 1–12.
9. Heinrich M.C., Corless L., Duensing A. et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors // *Science.* — 2003. — Vol. 299. — P. 708–710.
10. Nilsson B.P., Bummig P., Meis-Kindblom J.M. et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era // *Cancer.* — 2005. — Vol. 103. — P. 821–829.
11. Palazzo L., Landi B., Cellier C. et al. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours // *Gut.* — 2000. — Vol. 46. — P. 88–92.
12. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (диагностика, лечение): Практические рекомендации. — М., 2008.
13. TNM classification of malignant tumours // International Union Against Cancer. Available at: <http://www.uicc.org/tnm> 2010.
14. Ponsaing L.G., Kiss K., Loft A. et al. Diagnostic procedures for submucosal tumors in the gastrointestinal tract // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, № 24. — P. 3301–3310.
15. Wada T., Higuchi K., Shiba M. et al. Endoscopic ultrasonographic features predictive of malignancy of gastrointestinal stromal tumors // *Gastrointest. Endosc.* — 2002. — Vol. 55. — AB252.
16. Matsui M., Goto H., Niwa Y. et al. Preliminary results of fine needle aspiration biopsy histology in upper gastrointestinal submucosal tumors // *Endoscopy.* — 1998. — Vol. 30. — P. 750–755.
17. Kaur G., Manucha V., Verma K. Gastrointestinal stromal tumors: Cytomorphologic spectrum in fine needle aspiration smears // *Indian J. Pathol. Microbiol.* — 2010. — Vol. 53, № 2. — P. 271–275.
18. Sepe P.S., Moparty B., Pitman M.B. et al. EUS-guided FNA for the diagnosis of GI stromal cell tumors: sensitivity and cytologic yield // *Gastrointest. Endosc.* — 2009. — Vol. 70, № 2. — P. 254–261. Epub 2009 May 30.
19. Wang X., Mori I., Tang W. et al. Helpful parameter for malignant potential of gastrointestinal stromal tumors (GIST) // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 32, № 9. — P. 347–351.
20. Hunt G.C., Rader A., Faigel D.O. EUS features of CD117 (C-KIT) positive gastrointestinal stromal tumors // *Gastrointest Endosc.* — 2002. — Vol. 55. — AB251.
21. Kim K.H., Nelson S.D., Kim D.H. et al. Diagnostic Relevance of Overexpressions of PKC-θ and DOG-1 and KIT/PDGFRα Gene Mutations in Extragastric Stromal Tumors: A Korean Six-Centers Study of 28 Cases // *Anticancer Res.* — 2012. — Vol. 32, № 3. — P. 923–937.
22. Kim E.Y. (A). Submucosal lesions // *Endosonography* / Hawes R.H., Fockens P. (eds.). — Saunders Elsevier, 2006. — P. 99–110.
23. Wiersema M.J., Vilmann P., Giovannini M. et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment // *Gastroenterology.* — 1997. — Vol. 112. — P. 1087–1095.
24. Philipper M. Prospective comparison of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and surgical histology in upper gastrointestinal submucosal tumors // *Endoscopy.* — 2010. — Vol. 42, № 4. — P. 300–305.
25. Fusaroli P., Khodadadian E., Vallar R. et al. Gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up by EUS up to 13 years // *Gastrointest Endosc.* — 2002. — Vol. 55. — AB252.
26. Kinoshita K., Isozaki K., Tsutsui S. et al. Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy in follow-

- up patients with gastrointestinal stromal tumours // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 15, № 11. — P. 1189–1193.
27. *Rabin I., Chikman B., Lavy R. et al.* Gastrointestinal stromal tumors: A 19 year experience // *IMAJ.* — 2009. — Vol. 11. — P. 98–102.
28. *Joensuu H., Vehtari A., Riihimäki J. et al.* Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts // *Lancet Oncology.* — 2012. — Vol. 13, № 3. — P. 265–274.
29. *Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C. et al.* Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach // *Hum. Pathol.* — 2002. — Vol. 33. — P. 459–465.
30. *Loong H.F.* Gastro-intestinal stromal tumours: a review of current management options // *Hong Kong Med. J.* — 2007. — Vol. 13. — P. 61–65.
31. *Schubert M.L., Moghimi R.* Gastrointestinal stromal tumor (GIST) // *Curr. Treat Option Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 9, № 2. — P. 181–188.
32. *Holdsworth C.H., Badawi R.D., Manola J.B. et al.* CT and PET: early indicators of response to imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor // *AJR.* — 2007. — Vol. 189. — W324–330.
33. *Goerres G.W., Stupp R., Barghouth G. et al.* The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumours: long-term outcome of treatment with imatinib mesylate // *Eur. J Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2005. — Vol. 32, № 2. — P. 153–162.
34. *Rutkowski P., Wozniak A., Debiec-Rychter M. et al.* Clinical utility of the new American Joint Committee on Cancer staging system for gastrointestinal stromal tumors: current overall survival after primary tumor resection // *Cancer.* — 2011. — Vol. 117, № 21. — P. 4916–4924.
35. *Bucher P., Egger J.F. et al.* An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST) // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2006. — Vol. 32, № 3. — P. 310–314.
36. *Aparicio T., Boige V., Sabourin J.C. et al.* Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2004. — Vol. 30(10. — P. 1098–1103.
37. *De Matteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R. et al.* Adjuvant imatinib mesylate after resection of primary gastrointestinal stromal tumor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373. — P. 1097–1104.
38. *Dogan S.S., Esmali B.* Ocular side effects associated with Imatinib Mesylate and Perifosine for gastrointestinal stromal tumor // *Hematol Oncol Clin North Am.* — 2009. — Vol. 23, № 1. — P. 109–114.
39. *Chintalgattu V., Patel S.S., Khakoo A.Y.* Cardiovascular Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors Used for Gastrointestinal Stromal Tumors // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* — 2009. — Vol. 3, № 1. — P. 97–107.
40. *Demetri G.D., M von Mehren., Blanke C.D. et al.* Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 472–480.