

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

А.В. Прохоров¹, А.О. Гладышев², Л.А. Курсакова², В.П. Зубович³

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

²Минский городской клинический онкологический диспансер, г. Минск

³Городское клиническое патологоанатомическое бюро, г. Гродно

Ключевые слова: гастроинтестинальная стромальная опухоль, CD-117 (c-kit), гливек.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли являются мезенхимальными новообразованиями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характерной особенностью которых является экспрессия маркера CD117 (c-kit). Проанализированы результаты лечения 25 пациентов с различными мезенхимальными опухолями ЖКТ, находившихся на лечении в Минском городском клиническом онкологическом диспансере за период с 2007 по 2010 год. Диагноз GIST был верифицирован по результатам гистологического исследования и иммуногистохимического анализа при наличии экспрессии опухолевыми клетками иммуногистохимического маркера CD117 (c-kit). Проанализированы различные гистологические варианты GIST. Хирургический метод является основным и ведущим в лечении стромальных новообразований. Химиотерапия используется при диссеминации опухолевого процесса. Улучшения отдаленных результатов лечения можно ожидать при использовании таргетного препарата иматиниб (Glivec).

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR: PATOGENESIS, CLINICS, DIAGNOSTICS, TREATMENT

A.V. Prohorov, A.O. Gladyshev, L.A. Kursakova, V.P. Zubovich

Key words: gastrointestinal stromal tumor, CD-117 (c-kit), glivec

Annotation: Gastrointestinal stromal tumors are mesenchymal tumors of gastrointestinal tract which characteristic feature is expression of CD117 (c-kit) marker. Were analyzed results of treatment of 25 patients with various mesenchymal tumors of gastrointestinal tract, which were treated in MCCOD in period between 2007 and 2010 years. Diagnosis GIST was verified according results of histological researches and immunohistochemical tests, with expression of tumors cells with immunohistochemical marker CD117 (c-kit). Were analyzed various histological variants of GIST. Surgical method is basic and leading method in stromal tumors treatment. Chemotherapy is used for dissemination of tumor process. Improvements of treatment long-term results can be expected on application of preparations Glivec.

ВВЕДЕНИЕ

По данным литературы мезенхимальные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляют 1–3 % от всех новообразований ЖКТ и в основном представлены гастроинтестинальными стромальными опухолями, лейомиомами, лейомиосаркомами и шванномами [1, 2, 3]. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (Gastrointestinal Stromal Tumor — GIST) относительно недавно вошли в международную классификацию опухолей. В 1983 году М. Mazur и Н. Clark, используя методы иммуногистохимической диагностики опухолей, впервые обнаружили группу новообразований, имеющих признаки гладкомышечной и нейрогенной дифференцировки [1, 2, 3, 4]. Для обозначения этих новообразований они использовали термин гастроинтестинальных стромальных опухолей.

В настоящее время к GIST относят мезенхимальные новообразования ЖКТ, характерной осо-

бенностью которых является экспрессия маркера CD117 (c-kit) и непостоянная экспрессия маркеров CD-34 (70%), SMA (гладкомышечный актин) (20–30 %), десмина (<5%) и белка S-100 (10%) [5, 6].

Сходный иммунофенотипический профиль имеют клетки-пейсмейкеры ЖКТ, известные как интерстициальные клетки Кайяла (Cajal), ответственные за перистальтику ЖКТ, в связи с чем, существует гипотеза о возможном происхождении стромальных опухолей из данных клеток [3]. Этой гипотезе противоречат случаи выявления GIST за пределами ЖКТ. Возможно, правильнее предполагать наличие каких-либо клеток-предшественников, распределение которых в организме неизвестно, однако говорить об окончательном решении вопросов гистогенеза GIST преждевременно.

В развитии GIST ключевая роль отводится мутации протоонкогена c-kit и последующими структурными изменениями трансмембранного тиро-

зинкиназного рецептора III типа (kit), который контролирует митотическую активность и дифференцировку клеток. Активация kit-рецептора опухолевых клеток определяется экспрессией иммуногистохимического маркера CD117 (протеин тирозинкиназного рецептора) [3,7].

В связи с особенностями биологического «поведения», метастазирования и отсутствием критериев степени злокачественности GIST они не включены в международную классификацию TNM, что не позволяет стадировать течение заболевания, планировать тактику лечения, составлять прогноз и оценивать результаты лечения. Следовательно, все GIST следует рассматривать как потенциально агрессивные [2, 8]. Ни одна стромальная опухоль ЖКТ не является истинно доброкачественной, что требует клинического наблюдения за больным неопределенно длительное время.

Наиболее достоверными критериями для определения биологического «поведения» опухоли являются размер и митотическая активность. Дополнительными прогностически значимыми морфологическими критериями являются высокая клеточность, наличие изъязвления слизистой оболочки, очаги некроза и кровоизлияний [3, 9, 10].

Стромальные опухоли диагностируются в любом отделе ЖКТ — от нижней трети пищевода до прямой кишки, но, чаще всего, встречаются в желудке и тонкой кишке и обычно опухоль развивается в подслизистом слое. Описан рост GIST в сальнике и брыжейке, а также в забрюшинном пространстве, желчном и мочевом пузыре, червеобразном отростке, поджелудочной и предстательной железе [1, 2]. Макроскопически стромальные опухоли ЖКТ обычно имеют пестрый вид за счет участков некрозов, цвет может варьировать от серо-белого до разных оттенков красного, достигая красно-коричневого. Благодаря хорошему кровоснабжению во время оперативного вмешательства капсула опухоли нередко выглядит багрово-красной. Размеры стромальных опухолей ЖКТ могут варьировать от нескольких миллиметров до гигантских, практически выполняющих всю брюшную полость. Экзоорганный рост является характерной особенностью злокачественных стромальных опухолей ЖКТ. GIST может быть представлена в виде одиночного или множественных узлов, четко отграниченных от окружающих тканей. По мере роста узлы часто сливаются в единый бугристый конгломерат, что характерно для злокачественных новообразований. Чем выше потенциал злокачественности новообразования, тем чаще в нем встречаются кровоизлияния, некрозы и формирование полостей. Опухоль может прорасти в близлежащие органы и ткани [2, 3].

До 50 % GIST обладают высоким потенциалом к гематогенному и имплантационному метаста-

зированию. Чаще всего поражаются печень и брюшина, реже первичная опухоль метастазирует в легкие, плевру, кости, в единичных случаях — в головной мозг. Лимфогенное метастазирование для GIST не характерно [1, 2, 3, 5, 7]. В большинстве случаев GIST развивается у лиц старше 50 лет. До 40 лет эти опухоли обнаруживаются редко.

Хирургический метод является основным и ведущим в лечении стромальных новообразований. Лучевая терапия не назначается в связи с низкой эффективностью метода при лечении данной патологии. Химиотерапия используется при диссеминации опухолевого процесса. По данным литературы при неоперабельных и диссеминированных GIST отмечается крайне низкая эффективность традиционных цитостатиков [2]. В последнее десятилетие в качестве химиотерапии первой линии успешно используется таргетный препарат иматиниб (Glivec) — конкурентный ингибитор рецепторных тирозинкиназ, к которым относится c-kit. Общая эффективность иматиниба (вплоть до обратного развития метастазов) при лечении больных GIST по данным литературы составляет около 65 % [2, 11, 12, 13, 14, 15]. Таким образом, в настоящее время, вопросы этиологии, канцерогенеза, диагностики, хирургического и комплексного лечения GIST остаются предметом дальнейшего изучения. В связи с этим целью нашего исследования явился анализ результатов диагностики и лечения пациентов со стромальными новообразованиями желудочно-кишечного тракта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты лечения пациентов с мезенхимальными опухолями ЖКТ, находившихся на лечении в Минском городском клиническом онкологическом диспансере (МГКОД) за период с 2007 по 2010 год. В исследование были включены 25 пациентов с различными мезенхимальными опухолями, из которых подавляющее большинство больных (21) составили пациенты с ГИСТ. Их средний возраст составил 59,7 года. Среди пациентов с ГИСТ мужчин было 8, женщин — 13, что составило 38,1 и 61,9 % соответственно.

Сроки наблюдения за пациентами составили от 2 до 36 месяцев. Диагноз GIST был верифицирован по результатам гистологического исследования и иммуногистохимического анализа при наличии экспрессии опухолевыми клетками иммуногистохимического маркера CD117 (c-kit). В случае сомнительной реакции принималось во внимание наличие, а также степень экспрессии маркера CD34. Проанализированы различные гистологические варианты GIST.

Для оценки биологического поведения GIST была использована система оценки риска прогрессирования GIST по M. Miettinen и соавт. [9,10].

Клиническая оценка материалов проводилась на основании сбора анамнеза у больных, изучения историй болезни, амбулаторных карт, протоколов операций, выписных эпикризов и других материалов. Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 25 наблюдаемых нами пациентов наиболее часто мезенхимальные опухоли локализовались в желудке (17 наблюдений), преимущественно в теле и антральном отделе органа. Из них GIST были верифицированы в 14 случаях и в 3 — лейомиомы. В тонкой кишке было диагностировано 5 стромальных опухолей. В 1 наблюдении GIST располагалась в 12-ти перстной кишке, в 2 случаях — в тощей кишке и в 2 наблюдениях — в подвздошной кишке. В одном случае была выявлена лейомиосаркома двенадцатиперстной кишки. У одной пациентки GIST располагалась в сигмовидной кишке, в одном наблюдении имела место опухоль брюшинного пространства интимно связанная с прямой кишкой (Таблица 1). Таким образом, из 25 наблюдений мезенхимальных опухолей ЖКТ GIST встретилась у 21 пациента (84%). При этом в 19 случаях имела место первичная опухоль, в 1 — рецидивная и в 1 — метастатическая. Лейомиома была верифицирована у 3 пациентов (12%), лейомиосаркома — у 1 (4%).

Следует отметить, что в 2-х случаях имело место наличие первично-множественных синхронных опухолей: в одном случае выявлено сочетание GIST антрального отдела желудка с раком тела желудка, во втором случае интраоперационно были диагностированы карциноидная опухоль тела желудка и GIST тонкой кишки. У одной пациентки были верифицированы метастазы GIST в печень через 8 лет после резекции желудка в общехирургическом стационаре. Пациентка с опухолью брюшинного пространства оперирована в МГКОД по поводу рецидива GIST через 8

лет после удаления первичной опухоли в педиатрическом отделении по месту жительства.

Все пациенты были госпитализированы в хирургические отделения МГКОД в плановом порядке. На амбулаторном и стационарном лечении 100 % случаев выполнено углубленное обследование органов ЖКТ (УЗИ и КТ органов брюшной полости, ФГДС, рентгенография желудка и толстой кишки с исследованием пассажа глотки, колоноскопия и ирригоскопия). Одновременно выполнена диагностика неэпителиальных опухолей ЖКТ представляет определенные трудности в связи с редкостью данной патологии и отсутствием характерной клинической картины, в частности, наиболее частыми предоперационными диагнозами являлись «внебрюшинная опухоль брюшинного пространства», «подслизистая опухоль желудка или кишечника».

Клинические проявления стромальных опухолей ЖКТ разнообразны и неспецифичны и зависят, в основном, от неопределенных болей и дискомфорта в брюшной полости, ухудшения самочувствия, диспепсическим расстройством ЖКТ. У пациентов, включенных в данное исследование, болевой синдром наблюдался в 12 случаях (48 %), причем чаще всего боль локализована в эпигастрии и носила ноющий характер. Первично опухоль определялась в 5 случаях: у 4 пациентов с опухолью 20 см и более и у 1 больного с опухолью брюшинного пространства, у которого первичная опухоль и рецидив были диагностированы при ректальном осмотре. У 4-х пациентов была диагностирована анемия легкой степени тяжести, что потребовало интраоперационной гемостазиса у 3х из них, 4 больных предъявляли жалобы на общую слабость. У 2 пациентов и место бессимптомное течение болезни. Опухоль тощей кишки размером 4 см в диаметре была диагностирована во время оперативного вмешательства

Таблица 1

Распределение мезенхимальных опухолей ЖКТ в зависимости от локализации и гистологического строения

Локализация опухоли / Гистологическая форма	Желудок	Тонкая кишка	Толстая кишка (сигмовидная кишка)	Брюшинное пространство	Всего
GIST	14 (82,3 %)	5 (83,3 %)	1 (100 %)	1 (100 %)	21 (84 %)
Лейомиома	3 (17,7 %)	-	-	-	3 (12 %)
Лейомиосаркома	-	1 (16,7 %)	-	-	1 (4 %)
Всего	17 (100 %)	6 (100 %)	1 (100 %)	1 (100 %)	25 (100 %)

ства по поводу карциноидной опухоли желудка. Следует отметить, что у одной пациентки с GIST, в связи с расширением желудка и смещением органа к входу в малый таз, опухоль была выявлена при гинекологическом осмотре. Рассмотренные случаи подтверждают данные литературы о том, что GIST чаще всего не имеют специфических симптомов и выявляются как случайная находка при обследовании или во время оперативного вмешательства по поводу другой патологии.

На данный момент нет четкой и обоснованной тактики оперативного лечения GIST. По данным литературы хирургическое лечение подразумевает радикальное удаление опухоли без широкой лимфодиссекции, поскольку метастазирование в регионарные лимфатические узлы отмечается крайне редко.

В нашем исследовании из 21 пациента с GIST хирургическому лечению в МГКОД подверглось 20 человек. Не была оперирована пациентка с множественными метастазами GIST в печени, появившимися через 8 лет после дистальной резекции желудка. Энуклеация опухоли выполнена в 5 случаях, в 4-х из них при расположении опухоли в желудке и в одном случае — в луковице 12-ти перстной кишки. Клиновидная резекция желудка выполнена в 2-х случаях. У 3-х больных выполнена резекция тонкой кишки, у одной больной - резекция сигмовидной кишки с опухолью. В одном случае резекция тонкой кишки выполнена одновременно с проксимальной резекцией желудка по поводу карциноидной опухоли антрального отдела. Гастрэктомия торакоабдоминальным доступом выполнена в 2-х случаях. В четырех случаях выполнены комбинированные оперативные вмешательства (с удалением селезенки, резекцией диафрагмы, резекцией хвоста поджелудочной железы, поперечно-ободочной кишки, аппендэктомией). Виды выполненных операций и их результаты представлены в таблице 2. Результаты лечения (от 2 до 36 месяцев) прослежены у 21 наблюдаемых

больных с GIST. Среди них от генерализации опухолевого процесса, а именно метастазов в печени в сроки 2, 10 и 96 месяцев после операции умерло 3-е больных (14,28 %). Локальный рецидив через 8 лет отмечен в одном случае (7,14 %) после удаления забрюшинной стромальной опухоли. У 4-х пациентов хирургическое лечение было дополнительно различными схемами химиотерапии. У 2-х пациентов с прогрессированием опухолевого процесса (метастазы в печени) проводились паллиативные курсы полиохиомотерапии (ПХТ) цисплатином, доксорубицином, дакарбазином. Достоверного клинического эффекта от ПХТ данными препаратами не получено. Больные погибли от прогрессирования опухолевого процесса. В настоящее время 2 пациента получают адьювантную монотерапию гливеком в течение 3 и 8 месяцев соответственно, признаков прогрессирования опухоли нет.

В гистологической структуре выделяют, как правило, 3 варианта GIST: веретеновидно-клеточный, эпителиоидно-клеточный и смешанно-клеточный тип опухоли. В нашем исследовании преобладал веретеновидно-клеточный вариант GIST (16 случаев, 76,19 %) (рис. 1). В 4-х наблюдениях (19,05 %) встретилось смешанно-клеточное строение опухоли (рис. 2) и в 1 наблюдении — эпителиоидно-клеточный (4,76 %) (рис. 3).

Веретеновидно-клеточный тип строения GIST характеризуется вытянутыми, с нечеткими границами клетками. Ядра клеток могут выглядеть мноморфными, овальными или удлинёнными с центральным расположением везикулярного хроматина. Опухоль, как правило, имеет пучковое строение с формированием коротких вихреобразных или ритмичных структур. Микроскопически опухоль имеет вид новообразований периферических нервов, либо напоминает лейомиому.

Эпителиоидно-клеточный тип строения GIST характеризуется клетками, формирующими гнездовые или альвеолярные структуры, часто — вокруг

Таблица 2
Виды выполненных операций и их результаты при GIST

Виды оперативных вмешательств	Первичная операция	Локальный рецидив	Генерализация процесса
Энуклеация опухоли	5 (23,8 %)	-	-
Клиновидная резекция желудка	2 (9,52 %)	-	-
Резекция кишечника	4 (19,05 %)	-	-
Дистальная субтотальная резекция желудка	3 (14,3 %)	-	1 (33,3 %)
Гастрэктомия (по Гэрлоку)	2 (9,52 %)	-	-
Комбинированная операция	4 (19,05 %)	-	2 (66,7 %)
Удаление опухоли забрюшинного пространства	1 (4,76 %)	1 (100 %)	-
ВСЕГО	21 (100 %)	1 (100 %)	3 (100 %)

сосудов. Клетки имеют полигональную или округлую форму с бледной цитоплазмой. Ядра клеток обычно мономорфные (округлые или овальные) с центральным или краевым расположением в клетке. По периферии опухоли с эпителиоидно-клеточным вариантом GIST встречаются очаги ядерной атипии с гиперхромными ядрами. В опухоли могут присутствовать веерообразные структуры, характерные для опухолей периферических нервов.

Смешанно-клеточный вариант строения отличается не только наличием вышеперечисленных признаков обоих вариантов, но и частым присутствием в опухоли участков со строением, характерным для других неэпителиальных опухолей (фиброзная гистиоцитома, фиброма, саркома). Чаще оба варианта строения GIST плавно переходят друг в друга.

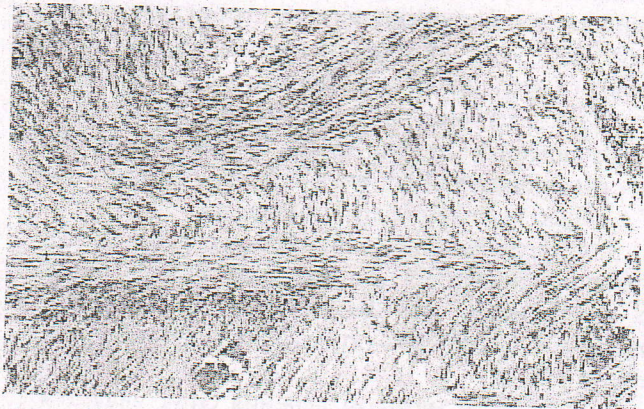


Рисунок 1 — Веретенновидно-клеточный тип строения GIST (пациент Ц.И.И., № 276-85/10, GIST желудка, окраска гематоксилином и эозином, увеличение микроскопа 400)



Рисунок 2 — Смешанно-клеточный тип строения GIST (пациент Н.В.В., № 100998-101011/08, GIST тонкой кишки, окраска гематоксилином и эозином, увеличение микроскопа 400)

Согласно Международной классификации опухолей ЖКТ 3-го пересмотра, выделяют: доброкачественную GIST, GIST с неуточненным потенциалом злокачественности, злокачественную GIST [9,10]. Среди пациентов исследуемой группы злокачественный GIST выявлен в 12-ти случаях (57,2 %), в 2-х случаях (9,5 %) — GIST с неопределенным потенциалом злокачественности, в 7-ти случаях (33,3 %) — доброкачественный вариант GIST.

Изменения в строении и различные включения не зависели от микроскопического строения опухоли; в большинстве случаев это были воспалительная или только лимфоцитарная инфильтрация, ангиоматоз, кровоизлияния, миксоматоз. Часто описываемые в литературе эозинофильные структуры опухолей в виде узелков и глобул [9, 10], в нашем материале не встретились.

Некрозы и выраженная клеточная атипия, как признак худшего прогноза GIST, обнаружены в 3-х случаях опухолей тонкого и толстого кишечника. К неблагоприятному прогностическому фактору также следует относить инвазию и изъязвление слизистой оболочки поражённого органа [9, 10, 16]. Этот признак, в том числе и мышечная инвазия, был выявлен нами в 7-ми наблюдениях. В четырех случаях (GIST сигмовидной кишки и желудка) опухоль проросла мышечную и серозную оболочки с распространением на соседние органы и ткани. Митотический индекс как прогностический признак, оценивался для каждой отдельно взятой опухоли. Безусловным критерием злокачественности является наличие метастазов.

Для оценки биологического поведения GIST мы использовали систему оценки риска прогрессирования GIST по М. Miettinen и соавт. [9, 10], учитывающую митотический индекс и размер опухоли (таблица 3).

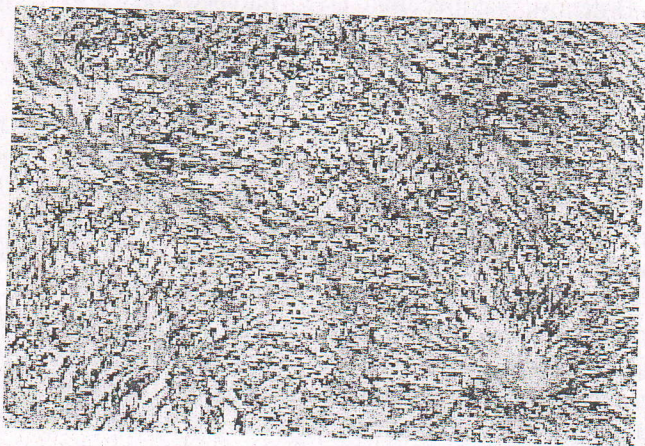


Рисунок 3 — Эпителиоидно-клеточный тип строения GIST (пациент С.В.Б., № 52539-61/07, GIST желудка, окраска гематоксилином и эозином, увеличение микроскопа 400)

Таблица 3
Оценка риска прогрессирования GIST

Риск прогрессирования	Размер опухоли	Митотический индекс (кол-во митозов на 50 п/з при ув. × 400)
Очень низкий риск	< 2 см	< 5 / 50
Низкий риск	2 – 5 см	< 5 / 50
	< 5 см	6 – 10 / 50
0	5 – 10 см	< 5 / 50
	> 10 см	Любое количество митозов
Высокий риск	Любой размер	> 10 / 50
	> 5 см	> 5 / 50

Наши исследования продемонстрировали, что диагноз GIST при типичной макро- и микроскопической картине может быть предварительно поставлен и на основании рутинного исследования. Но во всех случаях необходимо последующее проведение иммуногистохимического исследования, которое может иметь значение не столько для подтверждения диагноза, сколько для определения показаний к назначению таргетной терапии.

Для диагностики GIST и дифференцировки их с лейомиомами в некоторых случаях выполнялось ИГХИ с использованием маркеров kit-рецептора CD117 (протеин тирозинкиназного рецептора, маркер стволовых клеток) и CD34 (маркер эндотелиального фактора роста; экспрессируется кроветворными стволовыми клетками и эндотелием сосудов). В четырёх случаях из 25 экспрессия CD117 не наблюдалась, а дополнительное окрашивание с использованием SMA (гладкомышечный актин) и NSE (нейрон-специфическая энолаза) позволило поставить в трёх случаях из этих четырёх диагноз лейомиомы и лейомиосаркомы. А в одном случае отмечалась положительная реакция с CD34 и NSE. Следует отметить, что CD117 и CD34 не являются специфичными маркерами для GIST. Известно, что 1 – 5 % этих опухолей являются CD117 — негативными.

В целом, экспрессия CD117 наблюдалась в 69 % GIST. CD34 выявлен в 61,5 %. Положительная реакция на SMA наблюдалась в 31 %. На белок нейrogenных опухолей S100 экспрессии не получено ни в одной из 6-ти выполненных ИГХИ с использованием S100, а экспрессия Vim (белок промежуточных филаментов мезенхимальных клеток) отмечена в 100 % случаев. Экспрессия NSE отмечена также в 100 % случаев выполненных ИГХИ.

По данным литературы, частота экспрессии различных иммуногистохимических маркеров отличается в зависимости от локализации опухоли, ее гистологического варианта, размеров. Поэтому дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск корреляций между морфологическими, иммунофенотипическими и прогностическими характеристиками GIST.

ВЫВОДЫ

1. GIST являются самой частой стромальной опухолью желудочно-кишечного тракта.

2. Диагностика стромальных опухолей ЖКТ не должна основываться только на «гистологической очевидности». Верификация всех стромальных опухолей ЖКТ требует выполнения иммуногистохимического исследования с оценкой экспрессии CD-117, CD34-антигена, S-100 протеина, десмина, и гладкомышечного актина (SMA). Молекулярная диагностика показана пациентам негативным по CD-117 с целью выявления мутаций c-kit.

3. Определение биологического потенциала должно основываться на комплексе гистологических критериев с учетом клинических данных, прежде всего, размера опухоли, с определением степени риска.

4. Основным методом лечения GIST является хирургический. При до- и интраоперационном отсутствии данных о потенциале злокачественности стромальной опухоли стандартом операции должно быть радикальное удаление опухоли единым блоком с морфологически негативными краями резекции.

5. Улучшения отдаленных результатов лечения можно ожидать при использовании таргетного препарата иматиниб (Glivec).

Список использованных источников

1. Дубова Е.А., Щеголев А.И., Мишнев О.Д., Кармазановский Г.Г. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (лекция). // Медицинская визуализация №1 — 2007 г. — С. 25–31.
2. Мацко Д.Е. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта. — М, 2008 г.
3. Снигур П.В. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М, 2004.
4. Казанцева И.А. Морфологические особенности GIST. / Материалы выездной школы 16–18.10.2006 «Актуальные проблемы диагностики и лечения стромальных опухолей ЖКТ (GIST). // Современная онкология (экстравыпуск). — 2007. — С. 50–78.

Оригинальные статьи

5. Никулин М.П., Стилиди И.С. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST). Эпидемиология, диагностика, современные подходы в лечении / Материалы выездной школы 16–18.10.2006 «Актуальные проблемы диагностики и лечения стромальных опухолей ЖКТ (GIST) // Современная онкология (экстравыпуск). — 2007. — С. 3–49 (частота злокачественности).
6. World Health organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System / Edited by S.R. Hamilton L.A. Aaltonen. — Lyon, 2000. — p. 314.
7. Рябцева С.Н., Рогов Ю.И. Гастроинтестинальные стромальные опухоли желудка с различными вариантами гистологического строения: описание случая. // Онкологический журнал, Т.2, №4 (8), 2008 г. — С. 75–81.
8. Fletcher C.D., Berman J.J. // Hum/Pathol. — 2002. — Vol. 33. — P. 459–465.
9. Miettinen M., Lasota J. // Arch Pathol Lab Med. — 2006. — Vol. 130. — p. 1466–1478.
10. Miettinen M., Sobin L.H., Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT) // Mod. Pathol. — 2000. — 13(10). — P. 1134–1142.
11. Мещеряков А.А. // Современная онкология. — 2002. — Т.4, №1. — С. 9–11.
12. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. — 2-е изд. // Под ред. Н. И. Переводчиковой. — М., 2005. — С. 253–254.
13. Шубина Д.А., Жукова Л.Г., Мещеряков А.А. Таргетная терапия GIST. Гливік при метастатических и неоперабельных GIST. / Материалы выездной школы 16–18.10.2006 «Актуальные проблемы диагностики и лечения стромальных опухолей ЖКТ (GIST) // Современная онкология (экстравыпуск). — 2007. — С. 100–106.
14. Bauer S., Corless C.L., Heinrich M.C. et al. // Cancer Chemother. Pharmacol. — 2003. — Vol. 51. — P. 261–265.
15. Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D. et al. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 472–480.
16. Hirota S. et al. // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115 — p. 1090–5.