

Адьювантная терапия пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями: стратификация больных по группам риска

КОРНИЛОВА А.Г., МОРДАНОВ С.В., ОКСЕНЮК О.С., КОГОНΙΑ Л.М.

Опыт проведения адьювантной терапии больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО) продемонстрировал свою высокую эффективность, позволив увеличить безрецидивную выживаемость пациентов почти в 2 раза. В настоящее время пациенты группы низкого риска после проведения радикального хирургического лечения остаются под динамическим наблюдением, больным ГИСО группы умеренного риска рекомендовано проведение адьювантной терапии иматинибом в течение 1 года, высокого риска — 3 лет. В статье представлен обзор наиболее значимых прогностических факторов, анализ которых позволит клиническому онкологу наиболее точно стратифицировать больных по группам риска и тем самым увеличить эффективность проводимой таргетной терапии.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, адьювантная терапия, группы риска, иматиниб.

Контактная информация:

Корнилова Ануш Григорьевна — онколог МУЗ Подольская городская клиническая больница, аспирант кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», e-mail: doc.kornilova@mail.ru

Морданов Сергей Викторович — к.м.н., заведующий лабораторией медицинской генетики, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Оксенюк Оксана Станисловна — к.м.н., руководитель биохимического отдела Ростовского ЦНИЛ.

Когония Лали Михайловна — д.м.н., профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», e-mail: lali51@yandex.ru

Новые открытия в области молекулярной биологии, иммуногистохимического исследования (ИГХ), изучение прогностически значимых морфологических особенностей строения злокачественных новообразований, а также развитие таргетной терапии позволили разработать и внедрить в клиническую практику новые подходы в дифференциальной диагностике и лечении пациентов с мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) впервые были выделены в отдельную нозологическую единицу лишь в 1983 г. [1]. До этого времени данные новообразования относили к «другим» типам сарком.

ГИСО относятся к числу редких опухолей, составляя 0,1–3% от всех злокачественных новообразований ЖКТ, но при этом на их долю приходится 80% от всех сарком данной локализации [2,3]. Кроме того, многие ГИСО остаются нераспознанными: 20% опухолей выявляются при эндоскопическом исследовании или лучевой диагностике органов брюшной полости; из 100 больных, оперированных по поводу рака желудка, у 35 обнаруживаются микроскопические ГИСО; на каждую 1000 аутопсий приходится 10 нераспознанных ГИСО [4,5].

В ряде клинических исследований была продемонстрирована зависимость эффективности хирургического лечения пациентов

с ГИСО от степени локальной распространенности болезни и радикальности оперативного вмешательства. Так, частота рецидивов при локальном поражении составляет 35%, тогда как при местнораспространенном процессе приближается к 90%. В среднем 5-летняя выживаемость больных после хирургического лечения варьирует от 35% до 65%. В течение двух лет рецидив возникает в 80% наблюдений [6, 7]. В случае рецидива заболевания или при первичном диагностировании неоперабельного/диссеминированного процесса медиана выживаемости составляет 10–20 месяцев [8, 9]. При этом хирургическое удаление рецидивных образований в целом не приводит к улучшению прогноза [10].

Опыт применения системной химиотерапии для лечения данной группы опухолей продемонстрировал отсутствие удовлетворительных результатов. Наиболее часто применялся доксорубицин и дакарбазин. Но ни монохимиотерапия, ни наиболее часто применяющаяся комбинация MAID не были эффективны: уровень ответа, по данным разных авторов, составлял от 0% до 27%, а медиана общей выживаемости — 14–18 месяцев [11, 12, 13].

Открытие основного патогенетического механизма, ответственного за развитие ГИСО, гиперактивации с-KIT рецептора [14, 15], а также результаты предклинических исследований лекарственного средства STI-571 послужили основанием для оценки эффективности таргетного препарата иматиниба и его внедрения в широкую клиническую практику для лечения больных ГИСО, что в свою очередь позволило увеличить продолжительность жизни данной группы пациентов более чем в 2 раза [16, 17].

В рамках крупного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования ACOSOG Z9001, проведенного в США и включавшего 713 пациентов с локализованными формами ГИСО из 230 клиник США и Канады, была доказана эффективность 1-годичной адъювантной терапии после проведения радикального хирургического лечения у данной категории больных [18]. Критериями включения были следующие показатели: возраст пациентов старше 18 лет, опухоль более 3 см в диаметре, CD117-положительная опухоль. Больные были разделены на 2 группы: в первой группе (n=359) в течение года

назначался иматиниб в суточной дозе 400 мг, во второй группе (n=354) назначалось плацебо. Было установлено, что адъювантная терапия иматинибом способствовала улучшению показателей безрецидивной выживаемости с 83% в контрольной группе до 97% в группе послеоперационного лечения [18]. Двухгодичная безрецидивная выживаемость больных с локализованными формами ГИСО с высокой степенью риска оказалась почти в 2 раза выше при приеме иматиниба против плацебо: 77% и 41% соответственно (Таблица 1) [18].

Таблица 1. Двухгодичная безрецидивная выживаемость больных ГИСО в зависимости от степени риска (клиническое исследование III фазы Z9001)

Степень риска	Группа адъювантной терапии иматинибом	Контрольная группа (плацебо)	P
Низкая	98%	98%	0,92
Средняя	98%	76%	0,05
Высокая	77%	41%	<0,0001

Столь значительное различие в безрецидивной выживаемости привело к тому, что организаторами протокола было принято решение об открытии результатов, и пациентам из группы плацебо было предложено лечение иматинибом.

Результаты клинического исследования ACOSOG Z9001 послужили основанием для того, чтобы в 2008 г. в США — а в Европе и России в 2009 г. — иматиниб был одобрен в качестве препарата 1-годичной адъювантной терапии при с-kit+ ГИСО.

Аналогичные результаты были получены в ряде других клинических исследований. В частности, Zhan W. H. и соавт. изучали эффективность адъювантной терапии иматинибом у больных ГИСО с высоким риском рецидива (размер опухоли более 5 см и наличие более 5 митозов в 50 полях зрения при увеличении 400) [19]. В исследование были включены 57 пациентов с ГИСО высокого риска. С 2004 по 2005 гг. всем больным оказано радикальное хирургическое лечение по поводу первичной

опухоли с последующей адьювантной терапией иматинибом в суточной дозе 400 мг. При медиане наблюдения 12 месяцев метастазы появились только у 2 (3,5%) больных. Медиана безрецидивной выживаемости составила 12,8 месяцев [19].

В рамках клинического исследования EORTC 62024, результаты которого были представлены на заседании ASCO-2013, изучалась эффективность адьювантной терапии иматинибом у пациентов с ГИСО высокого и среднего риска в сравнении с хирургическим лечением с последующим динамическим наблюдением. 908 больных ГИСО, включенных в исследование, были разделены на 2 группы по 454 человека в каждой: в одной группе проводилась адьювантная терапия в течение двух лет, во второй группе после хирургического лечения таргетная терапия не проводилась. По итогам исследования 3-летняя безрецидивная выживаемость в группе адьювантного лечения составила 84%, в группе динамического наблюдения — 66%. После завершения программы исследователи пришли к выводу, что адьювантная терапия иматинибом в группах больных ГИСО со средним и высоким рисками должна проводиться более 1 года [20].

В многоцентровом проспективном рандомизированном скандинавском клиническом исследовании SSG XVIII/AIO сравнивались 2 варианта продолжительности адьювантной терапии иматинибом 400 больных ГИСО группы высокого риска. Медиана наблюдения составила 54 месяца. В данном исследовании было выявлено значительное преимущество адьювантной терапии иматинибом в течение 3 лет. 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе, получавшей лечение в течение 3 лет, составила 66% по сравнению с 48% в группе 1-годовой таргетной терапии. 3-летняя безрецидивная выживаемость в группе 3-летней терапии составила 92% по сравнению с 82% в группе 1-годовой терапии. Переносимость терапии иматинибом в целом была хорошей. Доля пациентов, прекративших прием иматиниба в период участия в исследовании по любым причинам, за исключением рецидива ГИСО, составила 26% в группе адьювантной терапии в течение 36 месяцев и 13% в группе больных, принимавших иматиниб в течение 12 месяцев [21].

На основании данного исследования в 2012 г. были внесены изменения в рекомендации ESMO: для больных ГИСО группы высокого риска после проведения радикальной операции рекомендовано проведение адьювантной терапии иматинибом в течение 3 лет [22].

В соответствии с Международной онкологической классификацией различают ГИСО доброкачественные, с не уточненным прогнозом и злокачественные. Существует мнение как о потенциальной злокачественности всех ГИСО, так и о доброкачественном характере опухолей размером до 2 см и с минимальной митотической активностью. В то же время описаны случаи рецидивов и метастазирования ГИСО любых размеров [4].

В настоящее время диагноз ГИСО базируется на морфологических и иммуногистохимических данных. К основным гистологическим типам ГИСО относятся веретенноклеточный (70%), эпителиоидный (20%) и смешанный (10%). В исследовании, проведенном Singler S. и соавт., было выявлено, что 5-летняя безрецидивная выживаемость при веретенноклеточном типе строения ГИСО составила 61%, эпителиоидноклеточном — 33%, а при смешанном — 23% ($p=0,002$) [23].

Объединенная рабочая группа Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health, NIH), созданная для изучения ГИСО, рекомендует использовать систему определения «риска агрессивности», учитывающую только размеры опухоли и число митозов в 50 репрезентативных полях зрения при увеличении 400 (Таблица 2) [24].

Таблица 2. Оценка злокачественного потенциала ГИСО

Уровень риска	Величина опухоли	Митотический индекс
Высокий	не имеет значения	$\geq 10/50$
	≥ 10 см	не имеет значения
	≥ 5 см	$\geq 5/50$
Средний	5–10 см	$\leq 5/50$
	≤ 5 см	6–10/50
Низкий	2–5 см	$\leq 5/50$
Крайне низкий	≤ 2 см	$\leq 5/50$

Таблица 3. Риск прогрессирования ГИСО в зависимости от митотического индекса, размера и локализации опухоли

Митотический индекс (число митозов в 50 полях зрения)	Размер опухоли (см)	Риск рецидива заболевания (%)			
		Желудок	12-перстная кишка	Тонкий кишечник	Прямая кишка
≤ 5	≤ 2	0	0	0	0
	>2, ≤ 5	1,9	8,3	4,3	8,5
	>5, ≤ 10	3,6	*	24	*
	>10	10	34	52	57
>5	≤ 2	*	*	*	54
	>2, ≤ 5	16	50	73	52
	>5, ≤ 10	55	*	85	*
	>10	86	86	90	71

Примечание: * — нет точных данных.

Дифференцируя ГИСО по степени злокачественности, ряд авторов опирается на предложенную Федерацией французских национальных онкологических центров систему критериев, разработанную для гистологической градации сарком, в совокупности с оценкой выраженности клеточного полиморфизма, показателями клеточности опухоли, наличием инвазии в слизистую оболочку и очагов некроза [25].

Вместе с тем в руководствах Европейского общества онкологов (European Society for Medical Oncology, ESMO) и Американской национальной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) отражен тот факт, что еще большей прогностической значимостью обладает локализация первичного опухолевого очага (Таблица 3) [26, 27].

Значение локализации первичной опухоли в качестве прогностического фактора также продемонстрировано в работах М. Miettinen. Автор пришел к выводу, что прогноз хуже у пациентов с локализацией первичной опухоли в кишечнике [24].

В 2008 г. Н. Joensuu с целью уточнения показаний к адъювантной терапии внес предложения по изменению классификации групп риска с учетом локализации первичной опухоли (Таблица 4) [28].

Таблица 4. Риск прогрессирования ГИСО

Риск	Размер опухоли, см	Митотический индекс	Локализация опухоли
Очень низкий	<2	≤5	Любая
Низкий	2.1–5.0	≤5	Любая
Промежуточный	2.1–5.0	>5	Желудок
	<5	6–10	Любая
	5.1–10.0	≤5	Желудок
Высокий	Любой	Любой	Разрыв опухоли
	>10	Любой	Любая
	Любой	>10	Любая
	>5.0	>5	Любая
	2.1–5.0	>5	Вне желудка
	5.1–10.0	≤5	Вне желудка

Вероятность развития рецидива через 2 и 6 лет после радикального хирургического лечения можно вычислить с помощью номограмм, представленных в работе J. S. Gold: оценка риска выполняется по размеру опухоли, ее локализации и митотическому индексу [29].

Кроме того, руководством ESMO признается, что разрыв капсулы опухоли (как спонтанный, так и при выполнении хирургической резекции) является значимым неблагоприятным прогностическим фактором, если учесть

Таблица 5. Клиническое значение различных мутаций генов *c-kit* и *PDGFRa*

Сайт мутации	% от числа всех мутаций	Клиническое значение
<i>c-kit</i> , экзон 11	5–15	Встречается при всех локализациях. Хороший эффект на иматиниб.
<i>c-kit</i> , экзон 9	60–70	Многие опухоли тонкой кишки. Чувствительность меньше, чем при мутации в 11 экзоне. Эффективна эскалация суточной дозы иматиниба до 800 мг.
<i>c-kit</i> , экзон 13	1	Иматиниб эффективен.
<i>c-kit</i> , экзон 17	1	Иматиниб эффективен.
<i>PDGFRa</i> , экзон 12	1	Опухоли локализуются в желудке. Иматиниб эффективен.
<i>PDGFRa</i> , экзон 14	Менее 1	Крайне редкие случаи.
<i>PDGFRa</i> , экзон 18	5	Чаще опухоли желудка. Вариант D842 чувствителен к иматинибу.
«Дикий» тип	10–15	Только 40% опухолей отвечают на иматиниб, выражена первичная резистентность.
ГИСО у детей	3	Мутации в генах <i>c-kit</i> и <i>PDGFRa</i> отсутствуют.
Триада Карнея	Менее 1	Мутации в генах <i>c-kit</i> и <i>PDGFRa</i> отсутствуют.
ГИСО в сочетании с нейрофиброматозом	Менее 1	Мутации чаще отсутствуют, возможна мутация в гене NF1.

сопровождаящую разрыв контаминацию брюшины [27].

Объективными признаками неблагоприятного прогноза на сегодняшний день также признано повышение индекса пролиферации по экспрессии Ki-67 (более 10% ядер, экспрессирующих Ki-67), утрата опухолевыми клетками экспрессии маркеров нейrogenной и гладкомышечной дифференцировок [30].

Необходимость точной стратификации риска рецидива стала особенно острой после внедрения в широкую клиническую практику иматиниба в качестве препарата адьювантной терапии. Согласно современным данным, важнейшим прогностическим фактором является генотип первичной ГИСО, определяющий ответ на терапию иматинибом (Таблица 5) [31, 32, 33, 34].

Стоит отметить, что в современной литературе отражены различные мнения о прогностическом значении мутаций в 11 экзоне КИТ. Ряд авторов связывает данный тип мутаций с высокой степенью злокачественности опухоли [35, 36]. Другие считают, что мутации

в 11 экзоне КИТ часто встречаются в доброкачественных ГИСО [37]. Однако стромальные опухоли ЖКТ с мутацией в 11 экзоне КИТ являются самыми чувствительными к иматинибу: полная регрессия опухоли отмечается в 6% случаев, частичная регрессия — в 61%, стабилизация процесса — в 25% и прогрессирование — в 3% случаев [38, 39].

Терапевтический эффект иматиниба у пациентов с мутацией в 9 экзоне КИТ хуже: в 5% случаев отмечается полная регрессия опухоли, частичная регрессия — в 29%, стабилизация процесса — в 47%, прогрессирование заболевания — в 17% случаев [38, 39]. Эффективность терапии достигается путем увеличения суточной дозы препарата до 800 мг. Следует отметить, что, по данным литературы, нет достоверных различий в выживаемости между больными стромальными опухолями с делециями в 11 и 9 экзонах КИТ [3, 40, 41].

ГИСО с мутацией в 13 экзоне КИТ ассоциированы с более агрессивным течением заболевания, чем ГИСО с мутацией в 17 экзоне у больных стромальными опухолями желудка.

В то же время клиническое течение стромальных опухолей тонкой кишки с мутациями в 13 и 17 экзонах KIT не отличается от других стромальных опухолей данной локализации [42].

ГИСО с PDGFRa мутациями в общем ассоциированы с низкой митотической активностью и более благоприятным клиническим течением. Эти опухоли чаще всего локализованы в желудке [43, 44].

Первичная резистентность к иматинибу отмечается у больных с мутациями в 17 экзоне KIT и в 18 экзоне PDGFRa [38, 39].

В небольших группах больных ГИСО также были продемонстрированы другие клинико-патологические прогностически значимые факторы. Так, по данным исследования Martin J. и соавт., высокая клеточность была независимым фактором низкой 5-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с опухолями средней или низкой клеточности [45]. Hassan I. и соавт. показали в своих работах, что прогноз у пациентов с клиническими симптомами заболевания в момент постановки диагноза был хуже, чем при бессимптомном течении [46].

В настоящее время исследовано прогностическое значение многих других биологических и гистопатологических факторов ГИСО: плоидность ДНК, наличие некроза опухоли, инсулиноподобных факторов роста 1 и 2, экспрессия CD44 и S-100, белок ретинобластомы, степень клеточной атипичности, активность теломеразы, плотность микрососудов и отсутствие экспрессии гена KIT. Но из-за небольшого размера выборок и ретроспективного характера этих исследований затруднительно установить влия-

ние отдельных клинико-патологических факторов на прогноз течения заболевания. К тому же в большинстве наблюдений эти показатели были связаны с другими факторами высокого риска (большой размер опухоли или большое число митозов), что еще более снижало независимость их прогностической значимости.

При промежуточном риске прогрессирования ГИСО подходы к адъювантной терапии в настоящее время не определены. Исследования в этом направлении продолжаются.

На сегодняшний день важность определения факторов риска прогрессирования ГИСО с прогностической целью не вызывает сомнений. Проведено значительное количество клинических исследований, посвященных изучению данных признаков. Суммируя полученные результаты, крупнейшие мировые общества онкологов пришли к выводу, что с целью увеличения продолжительности эффективной терапии и, как следствие, выживаемости пациентов с ГИСО, необходимо учитывать широкий спектр факторов, позволяющих оценить агрессивность опухоли.

Стратификация риска крайне важна для отбора пациентов с ГИСО, которым показана адъювантная терапия иматинибом. Оценка степени риска прогрессирования заболевания, основанная на анализе таких прогностических факторов, как размер новообразования, его локализация, частота митозов, разрыв капсулы опухоли и сайт мутации, позволит проводить более тщательное распределение пациентов по группам риска и, как следствие, увеличить безрецидивную и общую выживаемость больных ГИСО.

Литература

1. Mazur M. T., Clark H. B. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg. Pathol.* — 1983; 7: 507–519.
2. Sarlomo-Rikala M., Kovatich A. J., Barusevicius A. et al. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol.* — 1998; 11 (8): 728–34.
3. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* — 2006; 130: 1466–1478.
4. Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S. et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Human Pathol.* — 2006; 37 (12): 1527–1535.
5. Agaimy A., Wünsch P. H., Hofstaedter F. et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol.* — 2007; 31 (1): 113–20.
6. Ng E. H., Pollock R. E., Munsell M. F. et al. Prognostic factors influencing survival in

- gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg.*— 1992; 215 (1): 68–77.
7. De Matteo R., Lewis J., Leung D., et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surgery.*— 2000; 231: 51–58.
 8. Dougherty M. J., Compton C., Talbert M., Wood W. C. Sarcomas of the gastrointestinal tract. Separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count. *Ann Surg.*— 1991; 214 (5): 569–74.
 9. Plaat B. E., Hollema H., Molenaar W. M. et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol.*— 2000; 18 (18): 3211–20.
 10. Mudan S., Conlon K., Woodruff J. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection. *Cancer.*— 2000; 88: 66–74.
 11. Antman K., Crowley J., Balcerzak S. et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol.*— 1993; 11 (7): 1276–85.
 12. Zalupski M., Metch B., Balcerzak S. et al. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: a Southwest Oncology Group study. *J Nat Cancer Inst.*— 1991; 83 (13): 926–32.
 13. Pithorecky I., Cheney R. T., Kraybill W. G. et al. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol.*— 2000; 7 (9): 705–12.
 14. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. Gain-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.*— 1998; 279: 577–580.
 15. Kindblom L. G., Remotti H. E., Aldenborg F. et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol.*— 1998; 152 (5): 1259–69.
 16. Van den Abbelle A. D. 18-FDG-PET provides early evidence of biological response to STI-571 in patients with malignant gastrointestinal stromal tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol.*— 2001; 20: 362.
 17. Van Oosterom A. T., Judson I. R., Verweij J. et al. Update of phase I study of imatinib (STI 571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumours: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur. J. Cancer.*— 2002; 38: 83–87.
 18. Blackstein M. E., Corless C. L., Ballman K. V. et al. Risk assessment for tumor recurrence after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor: North American Intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. *GI ASCO.*— 2010: 6.
 19. Znah W. H. Efficacy and safety of adjuvant post-surgical therapy with imatinib in patients with high risk of relapsing GIST. *ASCO 2007*, Abstr. 10045.
 20. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC 62024 study protocol. Phase III randomized study of adjuvant imatinib mesylate versus observation only in patients with completely resected localized gastrointestinal stromal tumor at intermediate- or high-risk of relapse. Available at: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/EORTC-62024>
 21. Joensuu H., Eriksson M., Sundby H. K. et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable GIST: a randomized trial. *JAMA.*— 2012; 307 (12): 1265–72.
 22. ESMO Update Clinical Practice Guidelines. *Ann of Oncol.*— 2012; 23, Supplement 7.
 23. Singer S., Rubin B. P., Lux M. L. et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.*— 2002; 20 (18): 3898–905.
 24. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.*— 2001; 438 (1): 1–12.
 25. Guillou L., Coindre J. M. Prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. *Ann Pathol.*— 1997; 17 (6): 375–377.
 26. De Matteo R. P., Gold J. S., Saran L. et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer.*— 2008; 112: 608–615.
 27. ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.— 2010: 147–153.
 28. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.*— 2008; 39 (10): 1411–1419.

29. Gold J. S., Gönen M., Gutiérrez A. et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.*— 2009; 10 (11): 1045–52.
30. Belev B., Brčić I., Prejac J. et al. Role of Ki-67 as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.*— 2013; 19 (4): 523–7.
31. Miettinen M., El-Rifai W. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol.*— 2002; 33: 478–483.
32. Miettinen M., Makhlof H. R., Sobin L. H. et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 906 cases prior to imatinib with longterm follow-up. *Am. J Surg. Pathol.*— 2006; 30: 477–489.
33. Miettinen M., Fetsch J. F., Sobin L. H. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*— 2006; 30: 90–96.
34. Rutkowski P., Nowecki Z., Nyckowski P. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol.*— 2006; 93: 304–311.
35. Tarn C., Merkel E., Canutescu A. A. Analysis of KIT mutations in sporadic and familial gastrointestinal stromal tumors: therapeutic implications through protein modeling. *Clin. Cancer Res.*— 2005; 11: 3668–3677.
36. Lasota J., Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. Department of Soft Tissue Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC. USA *Histopathology.*— 2008: 4–16.
37. Никулин М. П., Стилиди И. С. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО). Эпидемиология, диагностика, современные подходы к лечению. Современная онкология. Экстра выпуск.— 2007: 3–50.
38. Benjamin R. S., Rankin C., Fletcher C. For the Sarcoma Intergroup. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (ST1571) for GIST: Intergroup S0033 early results. *Proc Am Soc Clin Oncol.*— 2003; 22: 814.
39. Raut C. P., Posner M., Desai J. et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J. Clin. Oncol.*— 2006; 15: 2325–31.
40. Miettinen M., Sobin L. H., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach — a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 1756 cases with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.*— 2005; 29: 52–68.
41. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol. J. Pathol.*— 2003; 54: 3–24.
42. Снигур П. В., Анурова О. А. Стромальные опухоли двенадцатиперстной кишки. Хирургия.— 2003; 11: 46–48.
43. Corless C. L., Schroeder A., Griffith D. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J. Clin. Oncol.*— 2005; 23: 5357–5364.
44. Daum O., Grossmann P., Vanecek T. Diagnostic morphological features of PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumors: molecular genetic and histologic analysis of 60 cases of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann. Diagn. Pathol.*— 2007; 11: 27–33.
45. Martin J., Poveda J., Llombart-Bosch A. Deletions affecting codons 557–558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J. Clin. Oncol.*— 2005; 23: 6190–6198.
46. Hassan I., You Y. N., Shyyan R. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol.*— 2008; 15 (1): 52–9.