

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-249-253>



Перспективы химиотерапии гастроинтестинальных стромальных опухолей толстой кишки

А.Р. Мухамедияров¹, Л.И. Баширова^{2}, А.И. Максютлова³, А.Т. Гаттарова³*

¹ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Россия, Москва

* **Контакты:** Баширова Линара Ирековна, e-mail: lindadeireko.lb@gmail.com

Мухамедияров Али Рифович — онкологическое отделение
Баширова Линара Ирековна — кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, orcid.org/0000-0001-5370-7796
Максютова Альбина Ильшатовна — врач-ординатор
Гаттарова Аделя Тимуровна — врач-ординатор

Аннотация

Гастроинтестинальные стромальные опухоли — наиболее распространенная первичная мезенхимальная опухоль желудочно-кишечного тракта. По данным статистики, ежегодная заболеваемость в России составляет 13 больных на 1 млн жителей, что в среднем составляет около 2000 больных в год, в США регистрируется от 3000 до 4000 больных в год. В статье представлены общие и частные вопросы заболеваемости и смертности от гастроинтестинальных стромальных опухолей, причины частой неэффективности хирургической и таргетной терапии, предложены варианты комбинированного лечения пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями. С развитием иммуногистохимического анализа лечение данных опухолей эволюционировало вместе с терапией, направленной против специфичных KIT/PDGFRα протоонкогенов. Использование низкомолекулярных ингибиторов киназы совершило революцию в терапии. Однако по-прежнему только полное хирургическое удаление гастроинтестинальных стромальных опухолей толстой кишки позволяет увеличить общую безрецидивную выживаемость. В оперативном лечении можно выделить три основных подхода: начальный этап лечения, если опухоль резектабельна и имеет небольшие размеры; хирургическое лечение после неoadъювантной терапии; симптоматическое лечение, так называемая debulking surgery. Адъювантная таргетная терапия иматинибом позволяет добиться высокого общего объективного ответа. Применение химиотерапии иматинибом обуславливает в большинстве случаев эффективность и радикальность хирургического лечения. В целом проблема лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей толстой кишки далека от своего окончательного решения и требует тщательного изучения и объективной оценки всех технических и тактических подходов в свете отдаленных результатов.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, желудочно-кишечные болезни, адъювантная химиотерапия, иматиниб, протоонкогена белки c-kit

Для цитирования: Мухамедияров А.Р., Баширова Л.И., Максютлова А.И., Гаттарова А.Т. Перспективы химиотерапии гастроинтестинальных стромальных опухолей толстой кишки. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(3):249–253. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-249-253>

Prospects of Chemotherapy for Gastrointestinal Stromal Colon Tumours

Alik R. Mukhamediyarov —
Oncology Department
Linara I. Bashirova —
Department of Pharmacology
with a course of Clinical
Pharmacology, orcid.org/0000-0001-5370-7796
Albina I. Maksyutova —
Resident
Adel T. Gattarova — Resident

Alik R. Mukhamediyarov¹, Linara I. Bashirova^{2}, Albina I. Maksyutova³, Adel T. Gattarova³*

¹ Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre, Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Linara I. Bashirova, e-mail: lindadeireko.lb@gmail.com

Abstract

Gastrointestinal stromal tumours are the most common primary mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract. According to statistical data, the annual incidence of this pathology in Russia comprises 13 patients per 1 million inhabitants, i.e. about 2,000 patients per year on average. In the United States, 3,000–4,000 cases are registered every year. This article discusses general and specific issues associated with morbidity and mortality from gastrointestinal stromal tumours, as well as reasons for the low efficacy of surgical and targeted therapies. Methods for combined treatment of patients with gastrointestinal stromal tumours are proposed. The treatment of such pathologies has evolved with the development of immunohistochemical analytical procedures and therapies against KIT/PDGFRα-specific proto-oncogenes, as well as the emergence of low-molecular kinase inhibitors. However, the probability of non-recurrence survival can only be increased by complete surgical removal of gastrointestinal stromal colon tumours. In the surgical treatment, three main approaches are defined: the initial stage of treatment, provided that the tumour is resectable and has a small size; surgical treatment after neoadjuvant therapy; symptomatic treatment, so-called ‘debulking surgery’. Adjuvant targeted therapy with Imatinib provides for a high objective response. The use of Imatinib chemotherapy determines the efficacy and radicality of surgical treatment in most cases. In general, the question of treating gastrointestinal stromal colon tumours is still relevant, requiring further research and objective evaluation of all technical and tactical approaches in the context of distant results.

Keywords: gastrointestinal stromal tumours, gastrointestinal diseases, adjuvant chemotherapy, Imatinib, proto-oncogene proteins c-kit

For citation: Mukhamediyarov A.R., Bashirova L.I., Maksyutova A.I., Gattarova A.T. Prospects of Chemotherapy for Gastrointestinal Stromal Colon Tumours. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(3):249–253. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-249-253>

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) — наиболее распространенная первичная мезенхимальная опухоль желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным статистики, ежегодная заболеваемость в России составляет 13 больных на 1 млн жителей, что в среднем составляет около 2000 больных в год, в США регистрируется от 3000 до 4000 больных в год [1–3]. Из общего числа ГИСО чаще всего выявляются в желудке (40–70%); реже в тонкой кишке — от 20 до 40%, и менее 10% в пищеводе, толстой и прямой кишках [4–6]. Также ГИСО может развиваться вне желудочно-кишечного тракта, в брюшной полости: в сальнике, брыжейке, матке и забрюшинном пространстве — тогда они называются внекишечными гастроинтестинальными стромальными опухолями (вГИСО), как правило, ведут себя более агрессивно [7, 8]. ГИСО встречается чаще у мужчин — до 55% случаев, чем у женщин. Средний возраст больных составляет 55–60 лет [9]. Считается, что часто ГИСО остаются невыявленными при жизни и случайно встречаются при секции по поводу смерти от других заболеваний. Так, в одном из японских исследований у трети больных, оперированных по поводу рака желудка, в удаленных образцах при тщательном гистологическом исследовании были выявлены микроскопические опухоли, оказавшиеся ГИСО [10].

В 1941 году Golden и Stout описали множество мезенхимальных опухолей, выявленных в кишке, которые были ошибочно определены как опухоли, возникающие из клеток гладкой мускулатуры, как лейомиобластомы, лейомиомы и лейомиосаркома. Несмотря на то что термин GIST был впервые использован в 1983 году М. Т. Mazur и Н. В. Clark, окончательный диагноз появилась возможность ставить после 1998 года, когда японские исследователи обнаружили наличие KIT белка и возможные его мутации, которые отличали ГИСО от других подобных опухолей [11]. До этого времени с помощью иммуногистохимического анализа выявить наличие KIT белка не всегда было возможно, и ГИСО не всегда четко признавался в качестве отдельного типа саркомы.

После открытия KIT белка началось множество исследований в области молекулярной биологии ГИСО, новый переворот и взгляд на патофизиологию и развитие стромальных опухолей. Было установлено, что до 85% ГИСО имеют активную мутацию в протоонкогене KIT и только 3–5% мутацию в PDGFRA [12].

На протяжении многих лет основным методом лечения ГИСО являлось хирургическое удаление опухоли. К сожалению, результаты хирургического лечения были недостаточно удовлетворительными, причем почти в 50% случаев развивался рецидив опухоли в течение первых пяти лет [11, 13]. Послеоперационная химиотерапия и лучевая терапия не принесли ожидаемых результатов [14]. С развитием иммуногистохимического анализа лечение ГИСО эволюционировало вместе с терапией, направленной против специфичных KIT/PDGFRA протоонкогенов. Использование низкомолекулярных ингибиторов киназы совершило революцию в лечении ГИСО. Тем не менее некоторые

исследования показывают появление резистентных опухолевых клонов, которые ограничивают долгосрочные преимущества этих препаратов [15].

Что же касается лечения, то, несмотря на эволюцию лекарственной терапии, хирургический метод остается основным способом лечения при любой локализации [16]. В оперативном лечении ГИСО можно выделить три основных подхода [17, 18]:

- как начальный этап лечения, если опухоль резектабельна и имеет небольшие размеры;
- хирургическое лечение после неoadъювантной терапии;
- симптоматическое лечение, так называемая debulking surgery.

Особенности оперативного лечения заключаются в тщательном выделении опухоли с необязательным выполнением лимфодиссекции. ГИСО не отвечает на обычную химиотерапию и радиационную терапию [19].

Согласно рекомендациям National Comprehensive Cancer Network (NCCN) по лечению ГИСО, первым и основополагающим моментом является оценка резектабельности опухоли на основании данных объективного и инструментального обследования, включающих в себя сбор жалоб, анамнеза, данных физикального осмотра, компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии. Причем ПЭТ в данном случае не рекомендуется. Если при этом не появляется данных за наличие метастазов, предоперационную биопсию ГИСО не рекомендуется выполнять. Согласно регламенту NCCN биопсия возможна только в том случае, если опухоль неоперабельна, если имеются сомнения в постановке диагноза или планируется проведение неoadъювантной терапии [20, 21].

Иматиниб — высокоэффективный препарат, ингибирующий активность тирозинкиназ c-KIT и PDGFRA. Полная регрессия опухоли наступает в 4–5% случаев, частичная ремиссия — в 47–67%, стабилизация болезни — в 18–32% CD117-позитивных опухолей. Средняя медиана до ответа на лечение составляет 12–15 недель, максимальный эффект в виде уменьшения опухоли в размерах фиксируется через 4–6 мес. [22, 23]. Именно этот временной промежуток наиболее приемлем для удаления ГИСО [24]. Необходимо отметить, что при лечении иматинибом наблюдается не уменьшение, а формирование кистозного компонента, что может послужить увеличению опухоли, это ошибочно воспринимается как прогрессирование заболевания. Поэтому для определения эффективности терапии применяется КТ с оценкой плотности опухоли. Обычная стартовая доза — 400 мг в день. Следует отметить, что иматиниб подавляет не только KIT, но также активность других тирозинкиназ, в первую очередь онкопротеина BCR-ABL1 и ABL1 [25–27]. Перед эрой открытия иматиниба после хирургического лечения возникал высокий риск рецидива и 5-летняя выживаемость составляла 28–35% [28]. Так, например, при опухолях больше 10 см 5-летняя выживаемость составляла только 20%, причем средний

период до прогрессирования заболевания составлял от 6 месяцев до 2-х лет [29]. Хотя наблюдательное исследование Н. Joensuu, А. Vehtari и J. Riihimäki от 2011 года показало, что при помощи оперативного лечения вылечено до 60% пациентов, у которых медиана выживаемости составила 15 лет. Особенность заключается в том, что средний диаметр был 5,5 см и опухоль располагалась в желудке [30]. Это в принципе наталкивает на ряд вопросов, ведь размер и местоположение опухоли подразумевают определенные риски. Таким образом, использование низкомолекулярных ингибиторов киназы в комбинации с максимально радикальной хирургической тактикой совершило революцию в лечении ГИСО. Однако в целом проблема лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей толстой кишки далека от своего окончательного решения и требует дальнейшего тщательного изучения и объективной оценки всех технических и тактических подходов в свете отдаленных результатов.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не спонсировалась.

Список литературы

- 1 Никулин М.П., Стилиди И.С. Эпидемиология гастроинтестинальных стромальных опухолей. Регистр в России: первый опыт. Современная онкология. 2009;11(2):50–3.
- 2 Joensuu H., Eriksson M., Sundby Hall K., Hartmann J.T., Pink D., Schütte J., et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307(12):1265–72. DOI: 10.1001/jama.2012.347
- 3 Schöffel N., Groneberg D.A., Kaul T., Laatsch D., Thielemann H. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) — literature review. *MMW Fortschr Med*. 2016;158(3):60–2. DOI: 10.1007/s15006-016-7824-x
- 4 López-Tomassetti Fernández E.M., Hernández Hernández J.R., Nuñez Jorge V. Perforated gastrointestinal stromal tumor in Meckel's diverticulum treated laparoscopically. *Asian J Endosc Surg*. 2013;6(2):126–9. DOI: 10.1111/ases.12016
- 5 Prablek M., Srinivasan V.M., Srivatsan A., Holdener S., Oneissi M., Heck K.A., et al. Gastrointestinal stromal tumor with intracranial metastasis: case presentation and systematic review of literature. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1119. DOI: 10.1186/s12885-019-6316-7
- 6 Mantese G. Gastrointestinal stromal tumor: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(6):555–9. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000584
- 7 Demetri G.D., Titton R.L., Ryan D.P., Fletcher C.D. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 32-2004. A 68-year-old man with a large retroperitoneal mass. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1779–87. DOI: 10.1056/NEJMcpc049024
- 8 Liu L., Zhu Y., Wang D., Yang C., Zhang Q.I., Li X., et al. Coexisting and possible primary extra-gastrointestinal stromal tumors of the pancreas and liver: A single case report. *Oncol Lett*. 2016;11(5):3303–7. DOI: 10.3892/ol.2016.4420
- 9 Waidhauser J., Bornemann A., Trepel M., Märkl B. Frequency, localization, and types of gastrointestinal stromal tumor-associated neoplasia. *World J Gastroenterol*. 2019;25(30):4261–77. DOI: 10.3748/wjg.v25.i30.4261
- 10 Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S., Hishima T., Iwasaki Y., Saito K., et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Human Pathol*. 2006;37(12):1527–35. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.07.002
- 11 Tan C.B., Zhi W., Shahzad G., Mustacchia P. Gastrointestinal stromal tumors: a review of case reports, diagnosis, treatment, and future directions. *ISRN Gastroenterol*. 2012;2012:595968. DOI: 10.5402/2012/595968
- 12 Ip C.K.M., Ng P.K.S., Jeong K.J., Shao S.H., Ju Z., Leonard P.G., et al. Neomorphic PDGFRA extracellular domain driver mutations are resistant to PDGFRA targeted therapies. *Nat Commun*. 2018;9(1):4583. DOI: 10.1038/s41467-018-06949-w
- 13 Сафонов А.С., Забелин М.В. Формирование колостомы из мини-доступа и колоректальное стентирование при острой толстокишечной непроходимости опухолевого генеза. *Здравоохранение, образование и безопасность*. 2017;(3):42–8.
- 14 Khoshnood A. Gastrointestinal stromal tumor — A review of clinical studies. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(6):1473–85. DOI: 10.1177/1078155219846955
- 15 Нагаева В.В., Кокорева Е.Г., Елисеев Е.В. Тканеспецифические антитела и продолжительность заболевания: диагностическое и прогностическое значение. *Здравоохранение, образование и безопасность*. 2015;(2):17–9.
- 16 Guo W., Yang Z., Wei Y., Qin X., Li C., Huang R., et al. Radical excision versus local resection for primary rectal gastrointestinal stromal tumors. Cohort Study. *Int J Surg*. 2020;77:190–7. DOI: 10.1016/j.ijssu.2020.03.068
- 17 Yang Z., Feng X., Zhang P., Chen T., Qiu H., Zhou Z., et al. Clinicopathological features and prognosis of 276 cases of primary small (≤ 2 cm) gastric gastrointestinal stromal tumors: a multicenter data review. *Surg Endosc*. 2019;33(9):2982–90. DOI: 10.1007/s00464-018-6564-7
- 18 Patel D.J., Lutfi W., Schweigert P., Eguia E., Abood G., Knab L., et al. Adjuvant systemic therapy for intermediate and large gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs): Is there a survival benefit following margin negative surgical resection? *Am J Surg*. 2020;219(3):436–9. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.10.014
- 19 Wolfe C.R., Reyna V.F., Widmer C.L., Cedillos-Whynott E.M., Brust-Renck P.G., Weil A.M., et al. Understanding genetic breast cancer risk: processing loci of the BRCA1 intelligent tutoring system. *Learn Individ Differ*. 2016;49:178–89. DOI: 10.1016/j.lindif.2016.06.009
- 20 Vetto J.T. Role of imatinib in the management of early, operable, and advanced GI stromal tumors (GISTs). *Onco Targets Ther*. 2009;2:151–9. DOI: 10.2147/ott.s4740
- 21 Li G.Z., Raut C.P. Targeted therapy and personalized medicine in gastrointestinal stromal tumors: drug resistance, mechanisms, and treatment strategies. *Onco Targets Ther*. 2019;12:5123–33. DOI: 10.2147/OTT.S180763
- 22 Boichuk S., Galebikova A., Dunaev P., Valeeva E., Shagimardanova E., Gusev O., et al. Novel receptor tyrosine kinase switch promotes gastrointestinal stromal tumor drug resistance. *Molecules*. 2017;22(12):2152. DOI: 10.3390/molecules22122152
- 23 Laurent M., Brahmi M., Dufresne A., Meeus P., Karanian M., Ray-Coquard L., et al. Adjuvant therapy with imatinib in gastrointestinal stromal tumors (GISTs)-review and perspectives. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:24. DOI: 10.21037/tgh.2019.03.07
- 24 Колесник Е.А., Лесной И.И., Махмудов Д.Э., Лукашенко А.В., Приймак В.В., Жуков Ю.А. и др. Результаты применения мультимодальной программы Fast track surgery в хирургическом лечении больных раком ободочной кишки. *Евразийский онкологический журнал*. 2015;(2):85–97.
- 25 Yamaoka T., Kusumoto S., Ando K., Ohba M., Ohmori T. Receptor tyrosine kinase-targeted cancer therapy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3491. DOI: 10.3390/ijms19113491
- 26 Taylor M., Coleman R.L., Sood A.K. The role of angiogenesis in cancer. In: Tsimberidou A.-M., Kurzrock R., Anderson K.C. (editors). *Target therapy in translational cancer research*. Wiley-Blackwell; 2015:64–71. DOI: 10.1002/9781118468678
- 27 Rajabi M., Mousa S.A. The role of angiogenesis in cancer treatment. *Biomedicine*. 2017;5(2):34. DOI: 10.3390/biomedicine5020034
- 28 International Agency for Research on Cancer. *World cancer report 2014*. In: Stewart B.W., Wild C.P. (editors). *World Cancer Report*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
- 29 Забелин М.В., Серяков А.П., Сафонов А.С. GIST толстой кишки: что нам известно на сегодняшний день? *Колопроктология*. 2015;(S1):67a–8.
- 30 Joensuu H., Vehtari A., Riihimäki J., Nishida T., Steigen S.E., Brabc P., et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):265–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70299-6

References

- 1 Nikulin M.P., Stilidi I.S. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors. Register in Russia: first experience. *Journal of Modern Oncology*. 2009;11(2):50–3 (In Russ.).
- 2 Joensuu H., Eriksson M., Sundby Hall K., Hartmann J.T., Pink D., Schütte J., et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307(12):1265–72. DOI: 10.1001/jama.2012.347

- 3 Schöffel N., Groneberg D.A., Kaul T., Laatsch D., Thielemann H. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) — literature review. *MMW Fortschr Med.* 2016;158(3):60–2. DOI: 10.1007/s15006-016-7824-x
- 4 López-Tomassetti Fernández E.M., Hernández Hernández J.R., Nuñez Jorge V. Perforated gastrointestinal stromal tumor in Meckel's diverticulum treated laparoscopically. *Asian J Endosc Surg.* 2013;6(2):126–9. DOI: 10.1111/ases.12016
- 5 Prablek M., Srinivasan V.M., Srivatsan A., Holdener S., Oneissi M., Heck K.A., et al. Gastrointestinal stromal tumor with intracranial metastasis: case presentation and systematic review of literature. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1119. DOI: 10.1186/s12885-019-6316-7
- 6 Mantese G. Gastrointestinal stromal tumor: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(6):555–9. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000584
- 7 Demetri G.D., Titton R.L., Ryan D.P., Fletcher C.D. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 32-2004. A 68-year-old man with a large retroperitoneal mass. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1779–87. DOI: 10.1056/NEJMcp049024
- 8 Liu L., Zhu Y., Wang D., Yang C., Zhang Q.L., Li X., et al. Coexisting and possible primary extra-gastrointestinal stromal tumors of the pancreas and liver: A single case report. *Oncol Lett.* 2016;11(5):3303–7. DOI: 10.3892/ol.2016.4420
- 9 Waidhauser J., Bornemann A., Trepel M., Märkl B. Frequency, localization, and types of gastrointestinal stromal tumor-associated neoplasia. *World J Gastroenterol.* 2019;25(30):4261–77. DOI: 10.3748/wjg.v25.i30.4261
- 10 Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S., Hishima T., Iwasaki Y., Saito K., et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Human Pathol.* 2006;37(12):1527–35. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.07.002
- 11 Tan C.B., Zhi W., Shahzad G., Mustacchia P. Gastrointestinal stromal tumors: a review of case reports, diagnosis, treatment, and future directions. *ISRN Gastroenterol.* 2012;2012:595968. DOI: 10.5402/2012/595968
- 12 Ip C.K.M., Ng P.K.S., Jeong K.J., Shao S.H., Ju Z., Leonard P.G., et al. Neomorphic PDGFRA extracellular domain driver mutations are resistant to PDGFRA targeted therapies. *Nat Commun.* 2018;9(1):4583. DOI: 10.1038/s41467-018-06949-w
- 13 Safonov A.S., Zabelin M.V. Making colostomy from short-scar incision and colorectal stenting in acute colonic obstruction of tumoral genesis. *Healthcare, education and security.* 2017;(3):42–8 (In Russ.).
- 14 Khoshnood A. Gastrointestinal stromal tumor — A review of clinical studies. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(6):1473–85. DOI: 10.1177/1078155219846955
- 15 Nagaeva V.V., Kokoreva E.G., Eliseev E.V. Tissue-specific antibodies and duration of the disease: diagnostic and prognostic value. *Healthcare, education and security.* 2015;(2):17–9 (In Russ.).
- 16 Guo W., Yang Z., Wei Y., Qin X., Li C., Huang R., et al. Radical excision versus local resection for primary rectal gastrointestinal stromal tumors. *Cohort Study. Int J Surg.* 2020;77:190–7. DOI: 10.1016/j.jisu.2020.03.068
- 17 Yang Z., Feng X., Zhang P., Chen T., Qiu H., Zhou Z., et al. Clinicopathological features and prognosis of 276 cases of primary small (≤ 2 cm) gastric gastrointestinal stromal tumors: a multicenter data review. *Surg Endosc.* 2019;33(9):2982–90. DOI: 10.1007/s00464-018-6564-7
- 18 Patel D.J., Lutfi W., Sweigert P., Eguia E., Abood G., Knab L., et al. Adjuvant systemic therapy for intermediate and large gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs): Is there a survival benefit following margin negative surgical resection? *Am J Surg.* 2020;219(3):436–9. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.10.014
- 19 Wolfe C.R., Reyna V.F., Widmer C.L., Cedillos-Whynott E.M., Brust-Renck P.G., Weil A.M., et al. Understanding genetic breast cancer risk: processing loci of the BRCA gist intelligent tutoring system. *Learn Individ Differ.* 2016;49:178–89. DOI: 10.1016/j.lindif.2016.06.009
- 20 Vetto J.T. Role of imatinib in the management of early, operable, and advanced GI stromal tumors (GISTs). *Oncotargets Ther.* 2009;2:151–9. DOI: 10.2147/ott.s4740
- 21 Li G.Z., Raut C.P. Targeted therapy and personalized medicine in gastrointestinal stromal tumors: drug resistance, mechanisms, and treatment strategies. *Oncotargets Ther.* 2019;12:5123–33. DOI: 10.2147/OTT.S180763
- 22 Boichuk S., Galebikova A., Dunaev P., Valeeva E., Shagimardanova E., Gusev O., et al. Novel receptor tyrosine kinase switch promotes gastrointestinal stromal tumor drug resistance. *Molecules.* 2017;22(12):2152. DOI: 10.3390/molecules22122152
- 23 Laurent M., Brahmi M., Dufresne A., Meeus P., Karanian M., Ray-Coquard L., et al. Adjuvant therapy with imatinib in gastrointestinal stromal tumors (GISTs)-review and perspectives. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:24. DOI: 10.21037/tgh.2019.03.07
- 24 Kolesnik E.I., Lisnoy I.I., Mahmudov D.I., Lukashenko A.I., Priymak V.I., Zhukov Y. Results of a multimodal program Fast track surgery implementation in surgical treatment of patients with colon cancer. *Eurasian journal of oncology.* 2015;(2):85–97 (In Russ.).
- 25 Yamaoka T., Kusumoto S., Ando K., Ohba M., Ohmori T. Receptor tyrosine kinase-targeted cancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3491. DOI: 10.3390/ijms19113491
- 26 Taylor M., Coleman R.L., Sood A.K. The role of angiogenesis in cancer. In: Tsimberidou A.-M., Kurzrock R., Anderson K.C. (editors). *Target therapy in translational cancer research.* Wiley-Blackwell; 2015:64–71. DOI: 10.1002/9781118468678
- 27 Rajabi M., Mousa S.A. The role of angiogenesis in cancer treatment. *Biomedicines.* 2017;5(2):34. DOI: 10.3390/biomedicines5020034
- 28 International Agency for Research on Cancer. *World cancer report 2014.* In: Stewart B.W., Wild C.P. (editors). *World Cancer Report.* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
- 29 Zabelin M.V., Seryakov A.P., Safonov A.S. Colonic GIST: what do we know today? *Coloproctology.* 2015;(S1):67a–8 (In Russ.).
- 30 Joensuu H., Vehtari A., Riihimäki J., Nishida T., Steigen S.E., Brabec P., et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):265–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70299-6