

Клиническое наблюдение первично-множественных синхронных опухолей: аденокарциномы и гастроинтестинальной стромальной опухоли толстой кишки

А.О. Расулов, З.З. Мамедли, А.Б. Байчоров, А.Г. Перевошиков, О.А. Анурова, А.И. Сендерович
ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Аслан Борисович Байчоров baiaslan87@gmail.com

Синхронное возникновение опухолей ободочной кишки различной морфологической природы достаточно редко описаны в мировой литературе и не имеют между собой четкой этиологической связи. Данное обстоятельство является ключевым фактором для более детального изучения клиничко-морфологических и молекулярно-генетических особенностей разных гистотипов синхронных опухолей. Появляется все больше публикаций и клинических наблюдений, посвященных синхронному существованию гастроинтестинальных стромальных опухолей и аденокарцином. В этих публикациях отдельное место отводится взаимодействию хирургов-онкологов с патоморфологами. На сегодняшний день для постановки правильного патоморфологического диагноза при синхронных опухолях различной биологической природы обязательным является проведение иммуногистохимического исследования. Данные о результатах лечения синхронных опухолей в обязательном порядке должны фиксироваться в канцер-регистрах, на основании которых в дальнейшем разрабатываются алгоритмы своевременной диагностики и правильной тактики лечения этой нозологии. Представленное клиническое наблюдение пациента А., 56 лет, демонстрирует редкое сочетание опухолей эпителиальной и неэпителиальной природы.

Ключевые слова: гастроинтестинальная стромальная опухоль, аденокарцинома толстой кишки, синхронные опухоли желудочно-кишечного тракта, диагностика, иммуногистохимическое исследование

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-2-45-50

A case-report of synchronous adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor of the colon

A.O. Rasulov, Z.Z. Mamedli, A.B. Baychorov, A.G. Perevoshchikov, O.A. Anurova, A.I. Senderovich

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Synchronous colonic tumors of different morphology are rarely described in the literature and do not have a clear ethiological connection. This fact is the key to a more detailed study of the clinical and morphological and molecular genetic features of different histotipov synchronous tumors. There is increasing publications and clinical observations of simultaneous coexistence of adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor. A separate and very valuable space is given interaction surgeons oncologists and pathologists. Today, for the correct pathological diagnosis of synchronous tumors of different biological nature, it is obligatory to conduct immunohistochemical study. Data on the results of treatment of synchronous tumors must necessarily be recorded in the cancer registries. Based on that, the developed algorithms timely diagnosis and proper treatment strategy in the cohort of patients. We present a case report of a 56 year old patient with a rare synchronous epithelial and non-epithelial colon tumors.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, colon adenocarcinoma, synchronous gastrointestinal tumors, diagnostics, immunohistochemical study

На сегодняшний день колоректальный рак занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической смертности в мире. Наряду с ростом числа больных раком толстой кишки возрастает и доля пациентов с синхронными опухолями этой локализации. По данным ряда авторов, синхронные опухоли чаще всего обнаруживаются в толстой кишке [1, 2]. Наиболее распространенный гистологический тип – аденогенный рак (аденокарциномы различной степени дифференцировки), на его долю приходится до 85 % злокачественных новообразований толстой кишки.

Значительно реже – в 5% случаев – встречаются гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) данной локализации [3].

Термин «гастроинтестинальная стромальная опухоль» (gastrointestinal stromal tumor, GIST) впервые был предложен в 1983 г. американскими патоморфологами М.Т. Mazur и Н.В. Clark [4]. Ранее ГИСО не рассматривались как отдельный вид злокачественных новообразований: опухоли этого строения диагностировались как лейомиомы, лейомиосаркомы и шванномы. Следовательно, настоящая частота возникновения

ГИСО занижена [5, 6]. С появлением и активным внедрением иммуногистохимической (ИГХ) диагностики и электронной микроскопии ГИСО стали выделять как отдельную нозологическую единицу.

Существует мнение, что ГИСО возникает из интерстициальных клеток Кахала, отвечающих за перистальтическую активность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако единичные случаи экстраорганных ГИСО, описанные в литературе, ставят под сомнение данную гипотезу [7–9]. После открытия мутаций в гене *c-kit*, экспрессирующего маркер CD117 в некоторых мезенхимальных и нейрогенных опухолях, ГИСО стали выделять как отдельную нозологическую единицу [10–12].

Чаще всего ГИСО локализуются в желудке (до 70 %) и тонкой кишке (25–35 %). Заболевания данной локализации характеризуются неблагоприятным прогнозом. Редко ГИСО выявляются в толстой кишке (до 5 % случаев), еще реже поражаются пищевод и аппендикс (менее 5 % случаев). Описаны ГИСО поджелудочной, предстательной железы, матки. Однако нет конкретного объяснения тому, почему ГИСО обнаруживаются вне ЖКТ. Особо выделяются экстраорганные ГИСО (extra-gastrointestinal stromal tumors, EGIST), чья локализация может быть самой разнообразной: забрюшинное пространство, сальник, брыжейка тонкой или толстой кишки [13, 14].

В отличие от рака ГИСО редко метастазируют в регионарные лимфатические узлы, в связи с чем проведение лимфодиссекций у пациентов с этой нозологией считается нецелесообразным [15].

ГИСО по своей гистологической структуре делятся на веретенноклеточные (70 %), эпителиоидные (20 %) и смешанные (10 %) [15].

Опухоли с высоким потенциалом злокачественности метастазируют в 90,0 % случаев, а с низким – в 7,6 %. Частота лимфогенного метастазирования при ГИСО составляет до 4,2 % случаев [16].

Клинические проявления ГИСО, макроскопические и гистологические характеристики неспецифичны и малоинформативны при дифференциальной диагностике. ГИСО характеризуются обязательной экспрессией CD117 и непостоянной экспрессией CD34. Следовательно, ИГХ-исследование является обязательным условием для постановки правильного диагноза и должно проводиться при выявлении всех мезенхимальных новообразований. При молекулярно-генетическом исследовании около 70–85 % мутаций выявляются в гене *c-kit*, наиболее часто в 9-м и 11-м экзонах [17].

Клиническая картина при ГИСО напрямую зависит от размеров и локализации опухоли. Часто заболевание может протекать бессимптомно. Большая часть больных предъявляет общие жалобы, характерные для многих онкологических заболеваний. ГИСО верхних отделов ЖКТ при наличии опухоли пищевода прояв-

ляются кровотечениями различной интенсивности и дисфагией, при локализации опухоли в толстой кишке появляются симптомы кишечной непроходимости. Однако перечисленные симптомы не являются строго патогномичными и могут быть присущи различным видам заболеваний ЖКТ.

Основное лечение ГИСО, как и многих других онкологических заболеваний, хирургическое. В случае выполнения резекций с положительным краем (R1) важно поставить вопрос о повторном хирургическом вмешательстве с удалением пораженных тканей [18]. Частота рецидивов после радикальных операций составляет 35 %, при местно-распространенном процессе достигает 90 %. Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения варьирует от 35 до 65 % [19]. Основными факторами прогноза, влияющими на выживаемость при ГИСО, являются размеры первичной опухоли, митотический индекс, наличие распада опухоли или перфорации [20].

С внедрением в клиническую практику иматиниба результаты лечения ГИСО кардинально изменились. Общая эффективность лечения иматинибом при распространенных формах заболевания составляет 50–60 % [21, 22]. Применение иматиниба значительно повысило эффективность лечения ГИСО и увеличило общую выживаемость до 36 мес. Назначение иматиниба в адьювантном режиме позволяет уменьшить частоту рецидивов, а при неоадьювантной терапии возможно достижение стабилизации и уменьшение размеров первичной опухоли с дальнейшим выполнением радикальных (R0) хирургических вмешательств. При резистентности к иматинибу в качестве препарата 2-й линии терапии обычно назначают сунитиниб [23].

Ежегодно в мире выявляют 20–40 новых случаев ГИСО на 1 млн населения, из которых около 10 % являются неоперабельными. Пик заболеваемости (более 75 %) приходится на возраст 50–60 лет. Менее 20 % ГИСО встречаются у пациентов до 40 лет и очень редко в первые 20 лет жизни (с высокой частотой метастатического поражения) [24]. Несколько чаще ГИСО встречаются у мужчин.

Случаи синхронного рака толстой кишки и ГИСО крайне редки. В настоящее время существует проблема позднего выявления этого первично-множественного заболевания, допускаются диагностические и тактические ошибки на пути лечения этой когорты больных. Подавляющее большинство пациентов с осложнениями «запущенных» ГИСО поступают в больницы скорой помощи и оперируются по экстренным показаниям ввиду несвоевременности выявления. У 10–25 % таких больных на момент постановки диагноза определяются отдаленные метастазы. Довольно часто ГИСО остаются нераспознанными, случайно обнаруживаются интраоперационно или становятся находкой при патологоанатомическом вскрытии. Учитывая дан-

ные обстоятельства, многие ГИСО не регистрируются в национальных канцер-регистрах. По данным P. Finan и соавт., только 42 % синхронных опухолей толстой кишки диагностируют на дооперационном этапе, 24 % – во время проведения операции, 34 % выявляются как «случайная» находка при патоморфологическом исследовании операционного материала [25].

Приводим клиническое наблюдение, в котором описывается редкий случай синхронного рака ободочной кишки и ГИСО той же локализации.

Пациент А., 56 лет, обратился в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с направительным диагнозом: рак восходящей ободочной кишки cT3NxMx, вторичная анемия средней степени, токсико-анемический синдром.

Из анамнеза. Появление симптомов заболевания: дискомфорт в правых отделах живота, связанный с приемом пищи, чувство быстрого насыщения и отвращения к пище, отрыжку, чувство тяжести в верхней половине живота, общую слабость, потерю веса, анемию пациент отметил за полгода до обращения в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Данные обследования. Колоноскопия: ободочная кишка осмотрена до уровня дистального отдела восходящей ободочной кишки, на границе перехода восходящей ободочной кишки в поперечную (зона печеночного изгиба) визуализируется инфильтративная опухоль протяженностью 6–7 см, циркулярно суживающая просвет кишки до 12–15 мм; по данным биопсии верифицирована умеренно дифференцированная аденокарцинома. В левой половине определяются единичные полипы в селезеночном изгибе до 20–22 мм на суженном основании. В сигмовидной кишке 2 полипа до 15 и 28 мм, в прямой кишке на уровне 8 см от анального края определяется аденоматозный полип на широком основании около 15 мм в диаметре.

Ирригоскопия: в области печеночного изгиба ободочной кишки определяется изъязвленная опухоль протяженностью около 7 см, суживающая просвет кишки до 6–8 мм.

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с контрастированием: справа в забрюшинном пространстве в брыжейке толстой кишки на уровне L2–L5 определяется опухолевый узел размером 7,2 × 5,7 см, тесно прилежащий к двенадцатиперстной кишке (дифференцировать ее стенку от опухоли не представляется возможным), с четкими бугристыми контурами, интенсивно накапливающий контрастное вещество, с утолщением стенок восходящей ободочной кишки до 1,2 см. В печени обнаружены множественные кисты: в S1 – 1,05 см, S2 – 0,5 см, S5 – 0,3 см.

Учитывая наличие полипов в области селезеночного изгиба, в сигмовидной кишке и ампуле прямой кишки, было решено выполнить эндоскопическую электроэксизию.

Данные гистологического исследования: в удаленном полипе селезеночного изгиба ободочной кишки выявлен злокачественный рост, представленный тубулярной аде-

номой тяжелой степени дисплазии с признаками внутриэпителиальной аденокарциномы в верхней области, ножка полипа без озлокачествления, оценка степени инвазии по классификации R.C. Haggitt и соавт. (1985) – T1, уровень 0 – интраэпителиальная карцинома.

На основании данных КТ больному выполнили тонкоигольную биопсию под ультразвуковым контролем. Результаты цитологического исследования: картина может соответствовать как мезенхимальной, так и веретенноклеточной опухоли.

После предоперационной подготовки больному было проведено хирургическое вмешательство в объеме расширенной правосторонней гемиколэктомии.

Из протокола операции. При ревизии брюшной полости канцероматоз не выявлен, метастазы в печени визуально и пальпаторно не определяются. В печеночном изгибе ободочной кишки распознается плотная, бугристая, подвижная опухоль диаметром до 7,0 см, которая распространяется по брыжейке поперечной ободочной кишки и тесно прилежит к головке поджелудочной железы и нисходящему колону двенадцатиперстной кишки. В ходе мобилизации опухоли данных о вращении в двенадцатиперстную кишку и головку поджелудочной железы не получено. Выполнена расширенная правосторонняя гемиколэктомия в едином блоке с окружающей клетчаткой и увеличенными регионарными ЛУ.

Патоморфологическое исследование послеоперационного материала:

- для макроскопического исследования взяли фрагмент подвздошной кишки, слепую кишку с червеобразным отростком и отрезок ободочной кишки (до границы дистальной трети поперечной ободочной кишки). В стенке ободочной кишки визуализируется циркулярная изъязвленная опухоль размером 5,5 × 4,0 см. Опухоль макроскопически прорастает все слои стенки кишки и врастает в окружающую жировую клетчатку, где определяется образование крупно- и мелкодольчатого вида размером 6,5 × 6,0 × 5,5 см с наличием кистозных полостей, заполненных жидким содержимым серого цвета. В периколярной клетчатке определяются множественные «узелки» плотной эластичной консистенции диаметром от 1 до 1,5 см, которые прилежат к опухолевому конгломерату;

- микроскопическое описание: края резекции толстой кишки – без признаков опухолевого роста, в стенке кишки наблюдается разрастание умеренно дифференцированной аденокарциномы, прорастающей все слои стенки и врастающей в периколярную клетчатку. Также в едином опухолевом конгломерате с аденокарциномой образование крупно- и мелкодольчатого вида из периколярной клетчатки, прилежащее к опухоли печеночного изгиба ободочной кишки, представлено веретенноклеточной опухолью мезенхимальной природы. В 1 из 7 регионарных ЛУ определяется метастаз аденокарциномы. Для окончательной гистологической верификации опухоли и определения ее степени злокачественности необходимо проведение ИГХ-исследования.

ИГХ-исследование послеоперационного материала. В опухолевых клетках выявлена экспрессия CD117 (c-kit) (+++), виментина (+++), S100 (++); слабая фокальная экспрессия SMA (+) и MSA (+). Экспрессия десмина, CD57, CD34, GFAP, Melan A, HMB 45 в исследованном препарате не определяется. Индекс пролиферации Ki-67 (индекс меченая MIB 1) опухолевых клеток 2%.

Учитывая гистологическую структуру, размеры опухоли (6,5 × 6,0 × 5,5 см), митотическую активность (6 митозов в 50 полях зрения при увеличении на 400), а также ИГХ-профиль, можно предположить наличие злокачественной ГИСО толстой кишки с экстраорганным характером роста (веретенчатый вариант по системе AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) прогностическая группа ба).

Результаты секвенирования: мутация в 11-м экзоне гена c-kit: p. V560D (с. 1679T>A).

На 8-е сутки послеоперационного периода у пациента проявилась клиника острого живота. При ультразвуковом исследовании брюшной полости обнаружена свободная жидкость в подпеченочной области. При обзорной рентгенограмме брюшной полости свободного газа не выявлено. По данным колоноскопии илеотрансверзоанастомоз состоятелен, дефектов в зоне анастомоза не выявлено.

С учетом клинической картины острого живота пациент экстренно оперирован.

Из протокола операции. При релапаротомии признаков распространенного перитонита не выявлено, илеотрансверзоанастомоз состоятелен. В подпеченочной области обнаружено небольшое количество желудочного содержимого, окрашенного желчью, культия большого сальника прилежит и рыхло спаяна с нисходящим колечком двенадцатиперстной кишки. При разделении спаек в стенке кишки выявлен дефект — прикрытая перфорация (до 5 мм), послужившая причиной симптомокомплекса острого живота. Проведено ушивание перфоративного отверстия двенадцатиперстной кишки 2-рядным кишечным швом и ее «отключение». Сформирован гастроэнтероанастомоз с «брауновским» межкисечным соустьем, выполнены санация и дренирование брюшной полости.

На 5-е сутки после экстренной операции удалены дренажи из брюшной полости, на 10-е сутки пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

При выписке пациента был сформулирован диагноз: первично-множественный синхронный рак печеночного изгиба ободочной кишки pT3N1M0, рак селезеночного изгиба ободочной кишки pTisN0M0, ГИСО. Прикрытая перфорация стенки двенадцатиперстной кишки. Местный перитонит.

Учитывая результаты гистологического и ИГХ-исследований, рекомендовано проведение адьювантной

терапии иматинибом 400 мг/сут и 8 курсов монотерапии капецитабином 2500 мг/м²/сут в течение 1–14 сут с недельным перерывом (рекомендовано проведение монотерапии ввиду нецелесообразности назначения полихимиотерапии при наличии осложненного течения послеоперационного периода).

Пациент в течение 17 мес получает адьювантную терапию иматинибом и на протяжении 6 мес — монотерапию капецитабином, токсичности на фоне лечения не зафиксировано. При последнем контрольном обследовании через 1,5 года после операции данных о рецидиве и отдаленных проявлениях заболевания не выявлено. Продолжена терапия иматинибом в рекомендованной дозе.

Обсуждение

Сочетание ГИСО и колоректального рака является крайне редким, хотя в последние 5–7 лет отмечается увеличение числа публикаций клинических примеров синхронного колоректального рака и ГИСО различных локализаций [26–31]. При выявлении синхронных опухолей разной гистологической структуры важным является не только подбор тактики радикального хирургического лечения, но и правильный выбор режима адьювантной терапии. Так, в 2 клинических наблюдениях, где описывалось сочетание ГИСО (в одном случае с метастатическим поражением печени) и рака ободочной кишки IIIВ стадии, проводилась адьювантная терапия: на фоне иматиниба мезилата у пациентов, получавших стандартную схему FOLFOX (используемую при колоректальном раке в качестве 1-й линии химиотерапии), не было отмечено токсичности [32]. В нашем же наблюдении при IIIВ стадии рака ободочной кишки и ГИСО проведено 8 курсов адьювантной монотерапии капецитабином и продолжается терапия иматинибом мезилатом в дозе 400 мг/сут. Обоснованием для назначения монотерапии капецитабином в нашем случае стало осложненное течение послеоперационного периода и общее соматическое состояние больного.

Заключение

Лечение пациентов с синхронными злокачественными поражениями органов должно производиться в специализированных лечебных учреждениях с обязательным внесением данных о вариантах предоперационной диагностики и результатов лечения в канцер-регистры. Несмотря на достигнутые возможности предоперационной диагностики и планирования объема лечения, проблема раннего выявления и лечения синхронных опухолей остается нерешенной и требует мультидисциплинарного подхода к решению этого вопроса.

1. Кныш В.И., Владанов И.П., Царюк В.Ф., Коломин В.Г. Диагностика первично-множественного рака толстой кишки. Клиническая медицина 1988;7:118–122. [Knysh V.I., Vladanov I.P., Tsaryuk V.F., Kolomin V.G. Diagnostics of the multiple primary cancer of the colon. Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine 1988;7:118–122. (In Russ.)].
2. Сельчук В.Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение, закономерности развития). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994. 53 с. [Selchuk V.Yu. Multiple primary malignant neoplasms (clinical findings, treatment, development patterns). Author's abstract of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 1994. 53 p. (In Russ.)].
3. Hamilton S.R., Aaltonen L.A. Pathology and genetics of tumours of the digestive system: World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, IARC Press: 2000.
4. Mazur M.T., Clark H.B. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol 1983;7(6):507–19.
5. Снигур П.В., Анурова О.А., Петровичев Н.Н., Сельчук В.Ю. Клинико-морфологические особенности стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Вопросы онкологии 2003;49(6):705–10. [Snigur P.V., Anurova O.A., Petrovichev N.N., Selchuk V.Yu. Clinical and morphological peculiarities of gastrointestinal stromal tumors. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2003;49(6):705–10. (In Russ.)].
6. Снигур П.В. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта: клиника, диагностика, лечение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. [Snigur P.V. Gastrointestinal stromal tumors: clinical findings, diagnostics, treatment. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2004. (In Russ.)].
7. Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F., Meis-Kindblom J.M. 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.
8. Reith J.D., Goldblum J.R., Lyles R.H., Weiss S.W. Extragastrintestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. Mod Pathol 2000;13(5):577–85.
9. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006;23(2):70–83.
10. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998;279(5350):577–80.
11. Negreanu L.M., Assor P., Mateescu B. et al. Interstitial cells of Cajal in the gut—a gastroenterologist's point of view. World J Gastroenterol 2008;14(41):6285–8.
12. Hirota S., Isozaki K. Pathology of gastrointestinal stromal tumors. Pathol Int 2006;56(1):1–9.
13. Shinomura Y., Kinoshita K., Tsutsui S., Hirota S. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of gastrointestinal stromal tumors. J Gastroenterol 2005;40(8):775–80.
14. Gupta P., Tewari M., Shukla H.S. Gastrointestinal stromal tumor. Surg Oncol 2008;17(2):129–38.
15. Серяков А.П. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (диагностика, лечение). Практические рекомендации. М., 2008. 53 с. [Seryakov A.P. Gastrointestinal stromal tumors (diagnostics, treatment). Practical recommendations. Moscow, 2008. 53 p. (In Russ.)].
16. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: common approaches. Hum Pathol 2002;33(5):459–65.
17. Kang Y.N., Jung H.R., Hwang I. Clinicopathological and immunohistochemical features of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res Treat 2010;42(3):135–43.
18. Pithorecky I., Cheney R., Kraybill W. et al. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. Ann Surg Oncol 2000;7(9):705–12.
19. Burkill G.J., Badran M., Al-Muderis O. et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors: distribution, imaging, features, and pattern of metastatic spread. Radiology 2003;226(2):527–32.
20. Blay J.Y., Bonvalot S., Casali P. et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20–21 March 2004, under the auspices of ESMO. Ann Oncol 2005;16(4):566–78.
21. Demetri G.D. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571). Eur J Cancer 2002;38 (Suppl 5):S52–9.
22. Croom K.F., Perry C.M. Imatinib mesylate: in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. Drugs 2003;63(5):513–22.
23. Reichardt P. Novel approaches to imatinib- and sunitinib-resistant GIST. Curr Oncol Rep 2008;10(4):344–9.
24. Cichoz-Lach H., Kasztelan-Szczerbińska B., Słomka M. Gastrointestinal stromal tumors: epi-demiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment. Pol Arch Med Wewn 2008;118(4):216–21.
25. Finan P.J., Ritchie J.K., Hawley P.R. Synchronous and 'early' metachronous carcinomas of the colon and rectum. Br J Surg 1987;74(10):945–7.
26. Efstathios P., Athanasios P., Papaconstantinou I. et al. Coexistence of gastrointestinal stromal tumor (GIST) and colorectal adenocarcinoma: A case report. World J Surg Oncol 2007;5:96.
27. Masoodi I., Chalkoo M., Rashid A., Wani I.A. Extra luminal colonic gastrointestinal stromal tumor: a case report. Cases J 2009;2:7525.
28. Hsin-Hui C., Tai-Chien H., Yao-Wen L. et al. Synchronous Ileal Stromal Tumor (GIST) and Colonic Adenocarcinoma. Kuo General Hospital. Pathologyology 2009;20:260–263.
29. Adim S.B., Filiz G., Kanat O., Yerci O. Simultaneous occurrence of synchronous and metachronous tumors with gastrointestinal stromal tumors. Bratisl Lek Listy 2011;112(11):623–5.
30. Nemes C., Rogoan L., Surdea-Bлага T. et al. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) associated with synchronous colon adenocarcinoma. J Gastrointestin Liver Dis 2012;21(1):101–3.
31. Vasilakaki T., Skafida E., Arkoumani E. et al. Synchronous primary adenocarcinoma and ancient schwannoma in the colon: an unusual case report. Case Rep Oncol 2012;5(1):164–8.
32. Kumar K., Rowsell C., Law C., Ko Y.J. Coexistence of gastrointestinal stromal tumour and colorectal adenocarcinoma: Two case reports. J Gastrointest Oncol 2011;2(1):50–4.