

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Югай Владимир Викторович

**ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ:
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, МОЛЕКУЛЯРНАЯ
ГЕТЕРОГЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
Стилиди Иван Сократович

Москва – 2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ	12
1.1. Эпидемиология ГИСО	12
1.2. Общая характеристика ГИСО	14
1.3 Стадирование и классификация ГИСО	15
1.4 ГИСО у детей.....	17
1.5 Морфологические характеристики ГИСО.....	18
1.5.1. Иммуногистохимические характеристики ГИСО	19
1.6 Молекулярно-генетическая характеристика ГИСО.....	20
1.6.1. ГИСО с мутацией гена <i>KIT</i>	20
1.6.2. ГИСО с мутацией гена <i>PDGFRA</i>	23
1.6.3. ГИСО дикого типа	25
1.6.3.1. Сукцинатдегидрогеназа дефицитные ГИСО	26
Триада Карнея	28
Синдром Карнея-Стратакиса	29
1.6.3.2. Сукцинатдегидрогеназа компетентные ГИСО	30
ГИСО с мутациями <i>BRAF</i>	30
ГИСО с мутациями <i>RAS</i>	31
NF-1-ассоциированные ГИСО.....	32
ГИСО с мутациями генов <i>PI3K-mTOR</i> сигнального пути	33
ГИСО со слитными генами.....	34
1.7. Терапия больных ГИСО	35
1.7.1. Терапия больных ГИСО с мутациями <i>KIT</i> и <i>PDGFRA</i> ингибиторами тирозинкиназы 1-й линии (иматиниб).....	35
1.7.2. Терапия больных ГИСО ингибиторами тирозинкиназы 2-й линии (сунитиниб)	37
1.7.3. Терапия больных ГИСО ингибиторами тирозинкиназы 3-й линии (регорафениб).....	37
1.7.4. Стратегии таргетной терапии ГИСО <i>KIT/PDGFRA</i> дикого типа.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1 Общая характеристика больных	40
2.2 Морфологические и иммуногистохимические исследования	43
2.3 Молекулярно-генетические исследования	45
2.4 Методы статистического анализа данных	47

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГИСО И ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	48
3.1. Общая характеристика.....	48
3.2. Клиническая характеристика	50
3.3. Морфологическая характеристика	50
3.4. Иммуногистохимическая характеристика	58
3.5. Характеристика отдаленных метастазов ГИСО.....	58
3.6. Обсуждение.....	60
ГЛАВА 4. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ И ИХ АССОЦИАЦИЯ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ	63
4.1. Общая клиничко-морфологическая характеристика ГИСО с учетом мутационного статуса опухоли.....	63
4.2 ГИСО с мутациями гена <i>KIT</i>	68
4.3. ГИСО с мутациями в гене <i>PDGFRA</i>	72
4.4. Общая выживаемость больных ГИСО с различным мутационным статусом	74
4.5. Обсуждение.....	81
ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ГИСО <i>KIT/PDGFRA</i> ДИКОГО ТИПА	84
5.1. Общая характеристика ГИСО <i>KIT/PDGFRA</i> дикого типа	84
5.1.1. Клиничко-морфологическая характеристика ГИСО дикого типа с дефицитом сукцинатдегидрогеназы	84
5.1.2. Лечение и отдаленные результаты пациентов ГИСО с дефицитом сукцинатдегидрогеназы В	88
5.1.3. Обсуждение	89
5.2. Клиничко-морфологическая характеристика и лечение пациентов ГИСО <i>KIT/PDGFRA</i> дикого типа с мутацией гена <i>BRAF</i> (р.V600E)	91
5.2.1. Обсуждение	92
5.3. Клиничко-морфологическая характеристика и лечение пациентов ГИСО, ассоциированных с нейроброматозом 1 типа.....	92
5.3.1. Обсуждение.....	94
ГЛАВА 6. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 2-Й И 3-Й ЛИНИЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С УЧЕТОМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ	95
6.1. Результаты лечения 2-й линии (сунитинибом) пациентов с рецидивными или метастатическими ГИСО в зависимости от мутации генов <i>KIT</i> или <i>PDGFRA</i>	95
6.1.1. Обсуждение	97

6.2. Результаты лечения 3-й линии (регорафениб) пациентов рецидивными и метастатическими ГИСО в зависимости от мутации генов <i>KIT</i> и <i>PDGFRA</i>	98
6.2.1. Обсуждение.....	100
ГЛАВА 7. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ГИСО С УЧЕТОМ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ	101
7.1. Общая характеристика.....	101
7.2. Обсуждение.....	115
ГЛАВА 8. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА. ОДНОФАКТОРНЫЙ И МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗЫ ПАРАМЕТРОВ	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	125
ВЫВОДЫ.....	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (Gastrointestinal stromal tumors, ГИСО, GIST) являются наиболее частыми неэпителиальными (мезенхимальными) опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и составляют около 1% всех злокачественных новообразований пищеварительной системы [180]. Частота ГИСО составляет 11 на 1 млн. населения [56].

ГИСО были выделены в отдельную нозологическую единицу, отличающихся от других мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта в конце 90-х годов XX века, благодаря идентификации почти универсальной экспрессии маркера CD117, трансмембранной рецепторной тирозинкиназы КИТ, которая является белковым продуктом гена *KIT* [119, 230]. Повышение экспрессии CD117 является результатом активирующих мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA*, кодирующих рецепторы факторов роста стволовых клеток и тромбоцитов, обладающие тирозинкиназной активностью [2, 3, 8, 65, 117, 119, 137, 179, 180]. Считается, что ГИСО происходят из предшественников интерстициальных клеток Кахаля (S.R. у Cajal), которые отвечают за моторику желудочно-кишечного тракта и образуют связь между вегетативной иннервацией стенки желудочно-кишечного тракта и самой гладкой мышцей [89]. Большинство ГИСО поражают мышечную стенку желудка (60-70%) и тонкой кишки (20-30%), менее распространены опухоли ободочной и прямой кишки, пищевода, а также экстраорганные (ЭГИСО). ГИСО чрезвычайно гетерогенная группа опухолей, различающаяся по локализации, размеру, гистологическому типу клеток, степени злокачественности, риску прогрессии и клиническому течению [3, 65, 137, 180].

Особый интерес к ГИСО связан с тем, что они являются первым примером успешной таргетной терапии солидных опухолей ингибиторами тирозинкиназ. Препарат иматиниб мезилат, созданный в 1999 году, был применен для лечения большой метастатической формой ГИСО и показал эффект в ингибировании мутантного гена *KIT* [136]. С 2002 года иматиниб применяется для терапии больных ГИСО и является наиболее изученной и удобной моделью для отработки принципов и методов терапии тирозинкиназными ингибиторами [39, 75, 253, 254, 257]. Выявление механизма опухолевой прогрессии и применение ингибиторов тирозинкиназ кардинальным образом повлияли на лечение и прогноз заболевания у больных ГИСО.

Хирургическое лечение является наилучшим вариантом терапии больных локализованными формами ГИСО, однако даже после радикальной операции, у многих

пациентов требуется применение таргетной терапии при наличии мутаций генов *KIT/PDGFR*. Ответ на лечение зависит от мутационного статуса опухоли. Мутации *KIT* и *PDGFR* имеют предиктивное значение. Иматиниб является препаратом 1-й линии терапии ГИСО с мутацией в 11-м экзоне *KIT*. Однако даже после успешного лечения через 24 месяцев терапии иматинибом возникает устойчивость к препарату, что требующей применения препаратов 2 и 3 линий терапии. К препаратам 2-й линии относят сунитиниб, 3-й линии – регорафениб, 4-й линии – рипретиниб [161, 197, 208]. Ответ на таргетную терапию зависит от варианта и типа мутации генов *KIT* и *PDGFR*. Хуже реагируют на иматиниб или резистентны к нему ГИСО с мутацией в 9-м экзоне *KIT*, с мутацией *PDGFR*, затрагивающей кодон p.D842, а также ГИСО дикого типа, причем опухоли с мутациями в одном и том же экзоне гена, отличаются по ответу на терапию [67, 68, 138, 268, 279].

Факторами прогноза являются локализация, размер и митотический индекс опухоли [7, 68, 175, 179]. Мутационный статус коррелирует с локализацией опухоли, риском рецидива и метастазированием, но в настоящее время в классификацию групп риска не включен [7, 138, 175, 179, 268].

В 12-15% случаев ГИСО мутации в генах *KIT* и *PDGFR* отсутствуют (ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа). Эта группа ГИСО также гетерогенна, ее подразделяют на SDH-дефицитные и SDH-компетентные опухоли. Среди больных с ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа у 20-40% взрослых и большинства детей наблюдается дефицит сукцинатдегидрогеназы (SDH) [44, 130, 261]. Дефицит SDH ведет к активации сигнальных путей, связанных с гипоксией и ангиогенезом, при этом активируется транскрипционный фактор HIF, повышающий экспрессию фактора роста эндотелия сосудов VEGF [44]. Большинство ГИСО этой подгруппы возникают у пациентов с наследственным синдромом, таким, как триада Карнея или диада Карнея-Стратакиса. Пациенты с вышеописанными синдромами слабо реагируют на терапию иматинибом [44, 105, 130, 261], у них возможен ответ на применение сунитиниба или регорафениба, ингибирующих VEGFR и IGF1R, которые активируются в SDH-дефицитных ГИСО [67, 161, 197, 208].

SDH-компетентные ГИСО, экспрессирующие CD117, не содержат мутации в генах *KIT* и *PDGFR*, но имеют мутации, активирующие MAPK- (BRAF, RAS, NF1), PI3K- (PIK3CA, AKT, PTEN) или IGF1R – сигнальные пути [95, 163, 198]. Отдельную группу составляют ГИСО дикого типа, содержащие слитные гены *ETV6-NTRK3*, *FGFR1-HOOK3*, *FGFR1-TACC1*, *PRKAR1B-BRAF*, *TRIM4-BRAF* и другие [46, 235, 261].

Ранее в России не проводилось изучение мутационного статуса и особенностей биологии и лекарственной терапии больных ГИСО дикого типа. Изучение данной группы больных и их лечение является одной из наиболее актуальных задач настоящего исследования.

Таким образом, ГИСО представляют собой группу сарком ЖКТ, которые гетерогенны по своему молекулярному профилю. Выявление генетических нарушений и изучение их корреляции с клиническим течением ГИСО крайне важно для определения тактики лечения пациентов. Поскольку мутации имеют определенную прогностическую и предиктивную значимость, их роль активно изучается и обсуждается.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на протяжении 20 лет проводятся работы по изучению клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей ГИСО у российских больных [9]. В то же время оставались неизученными образцы ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа, которые являются гетерогенной группой и отличаются по молекулярным и клиническим характеристикам. Особый интерес представляло детальное изучение отдаленных результатов комбинированного лечения пациентов с различными молекулярными характеристиками.

Цель исследования

Целью исследования является изучение клинико-морфологических характеристик гастроинтестинальных стромальных опухолей с различным молекулярно-генетическим статусом для оптимизации комбинированного лечения данной группы пациентов и определения факторов прогноза заболевания.

Задачи исследования

1. Изучить молекулярно-генетический профиль гастроинтестинальных стромальных опухолей (частоту и характер мутаций в генах *KIT*, *PDGFRA*, *BRAF*).
2. Оценить частоту экспрессии сукцинатдегидрогеназы В (SDHB) у больных ГИСО дикого типа (*KIT/PDGFR WT*) с помощью иммуногистохимического анализа с целью выявления ГИСО с дефицитом SDH.
3. Сопоставить молекулярно-генетический профиль ГИСО с клинико-морфологическими характеристиками заболевания с попутной оценкой корреляции (локализация, морфологическая характеристика опухоли, характер рецидивирования и метастазирования).
4. Оценить отдаленные результаты комбинированного лечения больных ГИСО (общую и безрецидивную выживаемость) в зависимости от клинических, молекулярно-генетических и морфологических данных.

5. Оценить эффективность 2-й и 3-й линий терапии у больных с рецидивными и метастатическими ГИСО с учетом молекулярно-генетических характеристик.
6. Изучить прогностическое значение мутаций в генах *KIT*, *PDGFRA*, а также у больных ГИСО дикого типа.

Научная новизна

Впервые в отечественной науке описаны и изучены разнообразные варианты ГИСО дикого типа (*KIT/PDGFRA WT*), их клинико-морфологические и генетические особенности и результаты лечения, выделены подгруппы с редкими видами мутаций. Впервые проведена оценка и изучена частота экспрессии сукцинатдегидрогеназы в опухолевой ткани у больных ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа, что позволяет выявить больных с дефицитом SDH. Определены факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза с учетом генотипических характеристик. Проведено сравнительное изучение эффективности хирургического, комбинированного лечения с применением иматиниба, а также поздних линий у пациентов ГИСО с различным мутационным статусом. Впервые оценены отдаленные (15-20 летние) результаты комбинированного лечения большой популяции (более 240) пациентов ГИСО с учетом клинико-морфологических характеристик и мутационного статуса.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании анализа большого клинического материала редкой мезенхимальной опухоли ЖКТ (n=244) изучены отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов с учетом молекулярно-генетических и клинико-морфологических характеристик ГИСО. Доказана целесообразность комбинированного подхода в лечении пациентов ГИСО. Определены факторы, ассоциированные с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Изучена частота и характер прогрессирования заболевания в зависимости от варианта лечения и особенностей морфологии опухоли. Выявлены и изучены редкие молекулярно-генетические подгруппы ГИСО и их факторы прогноза.

Методология и методы исследования

В работе проведен анализ данных обследования и лечения 244 больных ГИСО в период с 2005 г. по 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Проанализированы особенности клинического течения заболевания, отдаленные результаты

комбинированного лечения. Проведены морфологические исследования опухолевой ткани с определением клинико-морфологических характеристик. Проведен молекулярно-генетический анализ мутаций генов *KIT*, *PDGFRA*, *BRAF* методом полимеразной цепной реакции и прямым секвенированием по Сэнгеру в ДНК из опухолевых клеток операционного материала и биопсий. С помощью иммуногистохимического анализа проведена оценка экспрессии сукцинатдегидрогеназы В в опухолевой ткани у больных ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа, изучена клинико-морфологическая и прогностическая значимость. Произведена оценка отдаленных результатов в зависимости от вида применяемого лечения с учетом мутационного статуса и выявления прогностических факторов.

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics (выпуск 22.0). Отдалённые результаты анализированы и пересчитаны по методу Kaplan-Meier. Для оценки прогностического значения исследуемых факторов построены прогностические модели регрессионного анализа пропорциональных рисков по Cox.

Положения, выносимые на защиту

Выявлено отсутствие экспрессии SDHB в 13 из 45 (28,9%) ГИСО желудка дикого типа чаще у молодых женщин, 4 (30,8%) из которых имели наследственные синдромы, у 5 (38,5%) было поражение лимфатических узлов. В группу SDH-компетентных ГИСО дикого типа вошли 6 (2,5%) пациентов с мутацией BRAFV600E и 2 (0,8%) – с нейрофиброматозом 1 типа, а также 24 (9,8%) ГИСО *KIT/PDGFRA/SDH/BRAF WT*.

Наилучшие отдаленные результаты были у пациентов ГИСО, получивших комбинированное лечение. БРВ и ОВ выше при R0 резекции ГИСО, чем с R1 и R2 ($p=0,020$; $p=0,043$) и ($p<0,0001$; $p=0,004$). Лучшие показатели БРВ были у пациентов ГИСО желудка по сравнению с больными ГИСО тонкой, толстой кишки и ЭГИСО ($p=0,004$; $p=0,005$; $p=0,005$). ОВ выше у пациентов ГИСО желудка, чем ЭГИСО ($p=0,006$).

Безрецидивная выживаемость пациентов ГИСО после хирургического лечения ниже при наличии мутации *KIT*, чем *PDGFRA* ($p=0,005$). БРВ и ОВ лучше при миссенс-мутации, чем при делеции 11 экзона *KIT* ($p=0,008$; $p=0,035$). Факторами негативного прогноза были мутации в гене *KIT*, в частности мутации p.W557_K558del. БРВ ниже у пациентов с p.W557_K558del, чем с «центральными» делециями в 11 экзоне *KIT* ($p=0,072$).

Эффективность второй линии таргетной терапии (сунитиниб) одинаков у пациентов ГИСО при мутации в 9-м экзоне *KIT* (22,2%) и при мутации в 11-м экзоне *KIT* (21,9%). Выживаемость без прогрессирования хуже у пациентов ГИСО дикого типа ($p=0,015$).

Эффективность третьей линии таргетной терапии (регорафениб) – 75% (9/12), медиана ВВП – 8 месяцев. Медиана ВВП выше у пациентов с мутацией в 11-м экзоне *KIT* (10 месяцев), чем ГИСО *KIT/PDGFR* WT (4 месяца, $p=0,011$).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют области науки 3. Медицинские науки, группе научных специальностей 3.1. Клиническая медицина, шифру научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлениям исследований п.2. Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.), п.10. Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов.

Степень достоверности и апробация результатов

В исследование включено большое число пациентов ($n=244$) с длительным периодом наблюдения, проведён многосторонний анализ результатов обследования, морфологических и молекулярно-генетических исследований, хирургического и лекарственного лечения, корректный статистический анализ полученных данных. Молекулярно-генетические исследования выполнены с применением современных методик. Разработанные рекомендации апробированы и внедрены в клиническую практику в НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (акт внедрения от 21.06.2023).

Материалы исследования доложены на следующих научных конференциях:

1. «Инновационная онкология 2021», г. Москва 9-11 сентября 2021 г. Тема доклада: «Клинико-морфологические особенности и молекулярная гетерогенность ГИСО».

1. «VI Всероссийская конференция по молекулярной онкологии», г. Москва 21-23 декабря 2021 г. Тема доклада: «Молекулярно-генетические особенности и факторы прогноза гастроинтестинальных стромальных опухолей».

2. «IV ежегодная международная online-конференция «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций» посвященной памяти академика Г.В. Бондаря», г. Донецк 21-22 апреля 2022 г. Тема доклада: «Клинико-морфологические особенности и молекулярная гетерогенность ГИСО».

3. «Инновационная онкология 2022», г. Москва 5-7 сентября 2022 г. Тема доклада: «Лечение больных с WT ГИСО: от молекулярной генетики до современных возможностей лечения».

Апробация диссертации состоялась 23 июня 2023 года на совместной научной конференции отделений: абдоминальной онкологии №1, абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), абдоминальной онкологии №3 (колопроктологии), абдоминальной онкологии №4 (эндокринной хирургии), торакальной онкологии, противоопухолевой лекарственной терапии №1, противоопухолевой лекарственной терапии №2, противоопухолевой лекарственной терапии №4 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 научные статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследований», главы «Результатов собственных исследований», обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя цитируемой литературы. Общий объем диссертации 159 листов машинописного текста (12 пт), текст иллюстрирован 35 таблицами и 65 рисунками. Указатель литературы содержит 282 источника отечественных и зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

1.1. Эпидемиология ГИСО

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО, gastrointestinal stromal tumors, GIST) составляют 1-3% всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и являются наиболее распространенными неэпителиальными новообразованиями (саркомами) желудочно-кишечного тракта [3, 65, 137, 180, 182].

Ежегодно ГИСО выявляют у 4-22 человек на миллион жителей, в среднем у 12 человек в большинстве развитых стран [237]. Результаты 29 исследований, проведенных в 19 странах, регистрируют 10 – 15 случаев ГИСО на миллион населения в год [213, 237]. Самые высокие показатели заболеваемости наблюдались в Китае (Гонконг и Шанхай), Тайване, Корее и Норвегии (19 - 22 случая на миллион жителей в год), а самые низкие показатели – в китайской провинции Шаньси (4,3 случая на миллион жителей в год) и в Европе – в Чехии, Словакии (5,2 случаев на миллион жителей в год). Проспективное исследование, проведенное в регионе Рона-Альпы, Франция, в период с 2005 по 2007 год показало, что общая частота гастроинтестинальных стромальных опухолей составляет 11,2 на миллион населения в год [56]. Большое исследование, проведенное ВОЗ, показало, что во Франции в 2013-2016гг. ГИСО возникли у 13% (3272) всех пациентов с саркомами (25172), при этом ежегодная заболеваемость составила 12,4 случаев ГИСО на 1 млн. жителей [70].

В США ежегодно регистрируют 7-8 случаев ГИСО на миллион населения [163, 202, 213, 237, 244]. По данным института рака США, в период с 1992 по 2000 год было выявлено 1458 случаев ГИСО. Годовой показатель заболеваемости составил 0,68 на 100 000 человек [244]. По данным национального реестра рака в США с 2001 по 2011 год выявлены 6142 пациента. Были проанализированы заболеваемость, выживаемость, демографические факторы риска и прогностические факторы. Годовая заболеваемость, учитывая возрастной фактор, выросла с 0,55 на 100 000 в 2001 году до 0,78 на 100 000 в 2011 году и увеличилась с возрастом, достигнув максимума у пациентов 70-79 лет (3,06 на 100 000 населения в год) [163]. В США заболеваемость выше у представителей негроидной расы, выходцев из Азии, относительный риск 2,07 и 1,50 по сравнению с европейской популяцией, соответственно [163].

ГИСО встречаются преимущественно у лиц среднего и старшего возраста и редко у лиц в возрасте до 40 лет. Средний возраст составляет 65-69 лет [56, 163, 196, 237, 245]. При анализе данных реестра университета Калифорнии, средний возраст на момент выявления составил 64

года [163]. По данным российских авторов средний возраст пациентов ГИСО 55-58 лет [6, 8], что на 10 лет меньше, чем в США.

Среди всех ГИСО 0,4-2% опухолей встречается у детей в возрасте до 20 лет (средний возраст 15 лет) [34, 44, 137, 141]. Практически всегда это ГИСО дикого типа, пациенты имеют генетическую предрасположенность к этим новообразованиям [34].

Следует отметить, что в США, Китае, Южной Америке заболеваемость ГИСО выше у мужчин (соотношение муж/жен = 1,2-1,5) [163], тогда как среди европейцев ГИСО встречаются в среднем в соотношении 1:1, а в некоторых работах (французы, норвежцы хорваты) отмечают более высокую частоту заболевания у женщин (соотношение муж/жен = 0,75-0,9) [237]. Однако ГИСО с дефицитом SDH, чаще наблюдаются у девочек, чем у мальчиков [131, 216, 237].

Наиболее часто ГИСО первично локализируются в желудке (55%), тонкой (30%) и прямой кишке (5%), менее часто – в пищеводе (менее 1%), двенадцатиперстной кишке (менее 5%), ободочной (5-15%) и прямой кишке менее 0,5% [29, 236, 237].

В России исследования ГИСО проводятся с 2002 года в РОНЦ имени Н.Н. Блохина [1, 7]. В России описана более высокая заболеваемость ГИСО у женщин, (соотношение муж/жен = 0,7-0,74) [2, 10]. Опухоли возникают в более раннем возрасте: средний возраст постановки диагноза – 55 лет, при этом средний возраст пациентов с опухолями тонкой кишки ниже (52 года), чем с опухолями желудка (57,3 года) и толстой кишки (58,6 лет) [6, 8].

Наряду с типичными ГИСО выделяют группу экстраорганных гастроинтестинальных стромальных опухолей, развивающихся вне пищеварительного тракта (ЭГИСО). Они составляют менее 5% от общего числа стромальных опухолей ЖКТ. Данные опухоли чаще всего развиваются из малого или большого сальника, брыжейки или располагаются забрюшинно [181, 221, 273].

Приблизительно у 10-20% первичных больных выявляют отдаленные метастазы. Наиболее часто метастазы локализуются в печени, брюшине и в сальнике [95]. Реже выявляют метастазы в регионарных лимфатических узлах. По данным исследования SEER, отдаленные метастазы и метастазы в лимфатических узлах было выявлено у 18% и 5,1% пациентов, соответственно [106]. При этом чаще у молодых пациентов ГИСО с дефицитом SDH [44].

Хотя большинство ГИСО, являются спорадическими, примерно у 5% пациентов наблюдается один из семейных аутосомно-доминантных синдромов, включая первичный семейный ГИСО-синдром, нейрофиброматоз типа 1 (NF-1), синдром Карнея-Стратакиса (Carney-Stratakis) или триада Карнея (Carney) [261].

1.2. Общая характеристика ГИСО

ГИСО – самая распространённая группа мезенхимальных опухолей ЖКТ. К началу 1990-х годов стало очевидно, что гастроинтестинальные стромальные опухоли представляют собой отдельную нозологическую единицу, отличающихся от других мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта [195].

До 1998 года ГИСО первоначально классифицировались как саркомы ЖКТ, лейомиосаркомы, лейомиомы, плексосаркомы, лейомиобластомы, опухоли вегетативных нервов ЖКТ (GANTs) или злокачественные фиброзные гистиоцитомы. Однако их иммунофенотипический профиль отличается от лейомиом, лейомиосарком и иных опухолей, возникающих в других местах (например, в матке или мягких тканях) [119].

Значительный прорыв был достигнут благодаря идентификации почти универсальной экспрессии антигена CD117, трансмембранной рецепторной тирозинкиназы КИТ, которая является белковым продуктом гена *KIT* [119, 130], в то время как истинные лейомиосаркомы, лейомиомы и другие опухоли веретенообразных клеток желудочно-кишечного тракта обычно являются CD117-негативными. Повышение экспрессии CD117 является результатом активирующих мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA*, кодирующих рецепторы факторов роста стволовых клеток и тромбоцитов [117, 119]. Считается, что ГИСО происходят из предшественников интерстициальных клеток Кахаля (S.R. у Cajal – испанский патолог, нейробиолог, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине за 1906 год), которые отвечают за моторику желудочно-кишечного тракта. Эти клетки образуют связь между вегетативной иннервацией стенки желудочно-кишечного тракта и самой гладкой мышцей. В пользу этого говорят как схожее гистологическое строение на ультраструктурном уровне, так и экспрессия гена *KIT*, как клетками Кахаля, так и стромальными опухолями [89]. Большинство ГИСО поражают мышечную стенку желудка (60-70%) и тонкой кишки (20-30%), менее распространены опухоли ободочной и прямой кишки, пищевода, а также экстраорганные (ЭГИСО) [3, 65, 137, 180].

В 1998 году японскими исследователями впервые в ГИСО были выявлены драйверные мутации в гене *c-KIT* (*KIT*), кодирующем рецептор фактора роста стволовых клеток (SCF) [189]. Вирусный аналог гена *v-KIT* был выявлен в 1986 году в составе острого трансформирующего вируса фибросаркомы кошек NZ4-FeSV (Hardy–Zuckerman 4 feline sarcoma virus) [38]. Мутации *KIT* присутствуют в 75-80% ГИСО, и это является важным диагностическим признаком [189].

В 2003 году Heinrich и Hirota независимо друг от друга установили, что 5-7% ГИСО с геном *KIT* дикого типа содержат мутации в гомологичном гене *PDGFRA*, кодирующем рецептор тромбоцитарного фактора роста альфа [68, 117, 120]. Рецепторы PDGFRA и КИТ

обладают тирозинкиназной активностью, что оказалось принципиально важным для лечения [68, 120].

Началом эры применения таргетных препаратов в лечении ГИСО считается 2001 год, когда впервые успешно был применен препарат STI571 (Гливек, иманитиниб) у пациентки с метастатической формой ГИСО [136]. Именно с 2001 года начались многочисленные международные исследования по эффективности применения Гливека в лечении ГИСО.

В последующие годы было обнаружено, что 85-90% ГИСО содержат мутации *KIT* и *PDGFRA*, в то время как 10-15% ГИСО описывались как ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа.

Впоследствии при полногеномном секвенировании ГИСО были идентифицированы мутации в генах *ARID1A*, *ARID1B*, *CBL*, *PIK3CA*, *NRAS*, *HRAS*, *KRAS*, *FGFR1*, *MAX* и *MEN1*. Также были выявлены новые слитные гены, включая *KIT/PDGFRA* и *ETV6-NTRK3* [20, 44, 46, 192, 201, 235].

На основании этого была предложена новая молекулярная классификация ГИСО [44, 51, 53, 100, 170].

SDH-компетентные ГИСО включают:

- (I) классические ГИСО с мутациями *KIT* или *PDGFRA*.
- (II) ГИСО дикого типа с мутациями *NF1*, *BRAF*, *HRAS*, *NRAS*.
- (III) редкие ГИСО с мутациями в *ARID1A*, *ARID1B*, *CBL*, *FGFR1*, *ATR*, *LTK*, *SUFU*, *PARK2*, *ZNF217*, *KRAS*, *MEN1*, *MAX* или *PIK3CA*
- (IV) ГИСО, имеющие структурные хромосомные изменения, приводящие к образованию продуктов слитных генов *FGFR1-HOOK3*, *FGFR1-TACC1*, *ETV6-NTRK3*, *KIT-PDGFRA* и *PRKAR1B-BRAF*.

К SDH-дефицитным ГИСО относятся триада Карнея и диада Карнея-Стратакиса.

1.3 Стадирование и классификация ГИСО

Международная гистологическая классификация ГИСО (2010)

Согласно международной гистологической классификации 2010 года, ГИСО подразделяют на: веретеночлеточные, эпителиоидноклеточные и смешанные.

Веретеночлеточные гастроинтестинальные стромальные опухоли (70%)

Склерозирующие веретеночлеточные опухоли

Палисадно-вакуолизированные веретеночлеточные опухоли

Гиперклеточные веретеночлеточные опухоли

Саркоматозные веретеночлеточные опухоли

Эпителиоидноклеточные стромальные опухоли (20%)

Склерозирующие эпителиоидные опухоли с синцитиальной структурой

Эпителиоидные опухоли с гнездчатой структурой

Эпителиоидные гиперклеточные стромальные опухоли

Эпителиоидные саркоматозные опухоли

Смешанные стромальные опухоли (10%)**Международная классификация болезней МКБ-О (3 издание 1 пересмотр, ВОЗ 2017)**

8936/0 Гастроинтестинальная стромальная опухоль, доброкачественная

8936/1 Гастроинтестинальная стромальная опухоль, с неопределённым потенциалом злокачественности

8936/3 Гастроинтестинальная стромальная саркома, злокачественная

Стадирование ГИСО по системе TNM 8-го издания**T — первичная опухоль**

T_x — первичная опухоль не может быть оценена

T₀ — первичная опухоль отсутствует

T₁ — опухоль не более 2 см в наибольшем измерении

T₂ — опухоль более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении

T₃ — опухоль более 5 см, но не более 10 см в наибольшем измерении

T₄ — опухоль более 10 см в наибольшем измерении

N — регионарные лимфатические узлы

N_x — регионарные лимфоузлы не могут быть оценены

N₀ — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах

N₁ — есть метастазы в регионарных лимфатических узлах

M — отдаленные метастазы

M₀ — нет отдаленных метастазов

M₁ — есть отдаленные метастазы

Важной характеристикой ГИСО является митотический индекс. Митотический индекс определяют по количеству митозов в 50 полях зрения (на общей площади 5 мм²) при большом увеличении микроскопа, используя объектив х400.

Низкий митотический индекс имеют опухоли при не более 5 митозах в 50 полях зрения. Высокий митотический индекс – при более 5 митозах в 50 полях зрения.

В связи с более благоприятным прогнозом заболевания при локализации опухоли в желудке все ГИСО разделены на две группы: желудочные и внежелудочные опухоли, а

распределение по стадиям проводится отдельно для стромальных опухолей желудка и остальных локализаций. Группировка по стадиям представлена в таблицах 1 и 2 [177, 179].

Таблица 1 – Группировка по стадиям гастроинтестинальных стромальных опухолей желудка и сальника

Стадия	T	N	M	Митотический индекс
Стадия IA	T1, T2	N0	M0	Низкий
Стадия IB	T3	N0	M0	Низкий
Стадия II	T1, T2	N0	M0	Высокий
	T4	N0	M0	Низкий
Стадия IIIA	T3	N0	M0	Высокий
Стадия IIIB	T4	N0	M0	Высокий
Стадия IV	Любая T	N1	M0	Любой
	Любая T	Любая N	M1	Любой

Таблица 2 – Распределение по стадиям гастроинтестинальных стромальных опухолей внежелудочной локализации

Стадия	T	N	M	Митотический индекс
Стадия I	T1, T2	N0	M0	Низкий
Стадия II	T3	N0	M0	Низкий
Стадия IIIA	T1	N0	M0	Высокий
	T4	N0	M0	Низкий
Стадия IIIB	T2	N0	M0	Высокий
Стадия IV	T3	N1	M0	Любой
	T4	Любая N	M1	Любой

1.4 ГИСО у детей

ГИСО у детей имеют четкие клинические, молекулярно-генетические и морфологические особенности. Наиболее частым клиническим проявлением у детей является хроническое желудочно-кишечное кровотечение. Также чаще, чем у взрослых наблюдается мультифокальное поражение желудка с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов. ГИСО у детей чаще имеет эпителиоидноклеточный, чем веретенноклеточный

гистологический тип [132, 131]. В отличие от взрослых, у 85% ГИСО у детей отсутствуют мутации *KIT* и *PDGFRA* [203].

В ГИСО у детей часто нарушены функции фермента SDH из-за мутаций в одной из субъединиц гена *SDH*, поэтому такие опухоли называют «SDH-дефицитными» [130].

Важно отметить, что у большинства детей ГИСО возникают в составе определенных синдромов, включая триаду Карнея и синдром Карнея-Стратакиса [203].

1.5 Морфологические характеристики ГИСО

Диагноз ГИСО устанавливается на основании данных морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического анализов.

Размеры опухоли колеблются от 1-2 см до гигантских размеров (более 20 см). Опухоли менее 2 см отнесены в группу микро-ГИСО. Для них характерен веретеночлесточный тип морфологии, отсутствие или очень низкая митотическая активность и, как правило, отсутствие некроза опухоли. В соответствии с критериями стратификации риска от 2006 года (Lasota, Miettinen) эта группа опухолей была классифицирована как опухоли с отсутствием риска прогрессирования заболевания [177, 179]. В работе К. Kawanowa и соавт. исследовали 100 желудков после гастрэктомии по поводу рака желудка и обнаружили 50 микроскопических ГИСО в 35 удаленных желудках, которые экспрессировали КИТ. Данные результаты указывали на то, что микро-ГИСО чаще встречались в проксимальной части желудка и не все случаи обладают злокачественным потенциалом и склонностью в дальнейшем к клиническим проявлениям [145]. В аналогичной работе А. Agaimi и соавт. [15] указывают преимущественно на проксимальную локализацию опухоли в желудке и несколько случаев в кишке при исследовании 98 проспективно собранных аутопсий. Опухоли экспрессировали виментин, CD117 и CD34. ГИСО представляли собой аналог гиперплазии клеток Кахаля, вызванной соматическими мутациями *KIT* или *PDGFRA*. Ранняя гиалинизация и кальцификация, по-видимому, придавали ограниченный потенциал росту, и наблюдалась полная регрессия таких опухолей [15].

По структуре ГИСО могут быть солидного, кистозного, так и смешанного характера. Часто выявляют очаги некроза [255]. Макроскопически опухоли имеют очерченные контуры, часто формируя псевдокапсулу. Поражения могут быть подслизистыми, интрамуральными и субсерозными. На разрезе опухоль варьирует по цвету от серо-белого до красно-коричневого в зависимости от степени кровоизлияния. Около 70% ГИСО имеют веретеночлесточное строение, 20% – эпителиоидно-клеточное строение и 10% – смешанный вариант. ГИСО веретеночлесточного типа состоят из однородных вытянутых эозинофильных клеток,

расположенных в виде коротких пучков или завитков. По сравнению с лейомиомами эозинофильная цитоплазма беднее и имеет фибриллярный вид. Ядра однородные, стромальный коллаген минимален, часто визуализируются стромальные кровоизлияния [89]. Приблизительно 80% случаев содержат мутации в гене *KIT* и лучше отвечают на терапию тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ).

ГИСО эпителиоидноклеточного типа представляют собой округлые клетки с различной эозинофильной или амфифильной цитоплазмой [179]. Клетки имеют округлые и овальные ядра с везикулярным хроматином, формирующие солидно-альвеолярные структуры и клеточные «гнезда». ГИСО эпителиоидноклеточного типа встречаются реже (20%), реже содержат мутации гена *KIT*, как правило, характерны для ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа или ассоциированы с мутациями *PDGFRA*, и чаще всего присутствуют в желудке [171]. Эпителиоидноклеточные ГИСО также чаще встречаются у детей, чем у взрослых пациентов [132, 231]. ГИСО смешанного типа представляют собой переход между веретенклеточными и эпителиоидноклеточными вариантами или сложное смешение обоих типов клеток повсюду [7].

1.5.1. Иммуногистохимические характеристики ГИСО

ИГХ исследование является одним из основных методов диагностики ГИСО. Наиболее важным диагностическим маркером ГИСО является почти универсальная экспрессия рецепторной тирозинкиназы КИТ (CD117), однако взаимосвязь между экспрессией белка КИТ (CD117) и мутацией гена *KIT* не совсем однозначна. Примерно 95% ГИСО КИТ-позитивны при иммуногистохимическом исследовании, и большинство из них связаны с известными мутациями *KIT*. Однако в некоторых ГИСО, которые экспрессируют КИТ (CD117), отсутствуют мутации в гене *KIT* [131, 176, 188, 242, 274]. Эти опухоли окрашиваются иммуногистохимически, но относятся к ГИСО дикого типа.

В 4-5% случаев ГИСО не выявляется экспрессия CD117. Внутри этой небольшой подгруппы опухолей многие также лишены мутаций гена *KIT* и, напротив, содержат активирующие мутации в гене *PDGFRA* [117, 120].

DOG1 (Discovered on GIST-1), трансмембранный белок, связанный с транспортом ионов кальция, и PKC-theta (изоформа протеинкиназы C) являются высокоспецифичными маркерами, которые положительны независимо от мутационного статуса *KIT* или *PDGFRA*, их активно используют в настоящее время для диагностики ГИСО [263, 265].

1.6 Молекулярно-генетическая характеристика ГИСО

Важнейшей особенностью ГИСО является наличие мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA*. Всего известно более 380 мутаций *KIT* и *PDGFRA* [138].

Связывание лигандов приводит к активации рецепторных тирозинкиназ *KIT* и *PDGFRA* и активации сигнальных путей, включая RAS–MAPK, JAK–STAT3, (PI3K)–AKT–mTOR, что в конечном итоге ведет к нарушению клеточного цикла, пролиферации клеток, подавлению апоптоза [3, 30, 65, 117, 137].

Большинство ГИСО с мутациями *KIT/PDGFRA* являются спорадическими, только 1% ГИСО выявляют у пациентов с семейным синдромом. Герминальные мутации (чаще точечные замены и делеции одного кодона в 11 экзоне *KIT*) схожи с мутациями в спорадических стромальных новообразованиях [3, 65, 117, 137, 215].

ГИСО – гетерогенная группа опухолей, различающихся по степени злокачественности от условно доброкачественных микро-ГИСО до высоко злокачественных [3, 15, 65, 137]. Факторами прогноза являются локализация, размер и митотический индекс опухоли [7, 68, 175, 179]. Наличие мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA*, а также тип мутации коррелируют с локализацией опухоли, риском рецидива и метастазирования [7, 138, 175, 179, 268], но фактором прогноза, по мнению многих авторов не является [67, 279].

1.6.1. ГИСО с мутацией гена *KIT*

Наиболее часто ГИСО содержат мутации в гене *KIT* [189], который расположен на хромосоме 4q12 и кодирует рецептор фактора роста стволовых клеток – КИТ (антиген CD117) размером 145 kDa, который содержит 976 аминокислот при нормальном сплайсинге. КИТ относится к тирозинкиназам III типа [233], так как содержит два тирозинкиназных домена. КИТ имеет 5 Ig-подобных доменов во внеклеточном рецепторном участке молекулы, первые три домена участвуют в связывании лиганда SCF (фактора роста стволовых клеток), а два других важны для гомодимеризации рецепторов. Очень важен трансмембранный внутриклеточный JM домен белка КИТ, который является модулятором передачи сигнала внутрь клетки на тирозинкиназные домены ТК1 и ТК2 и стерически блокирует конформационные изменения, необходимые для активации каталитической субъединицы рецептора и передачи сигнала на MAP-, PI3K/AKT, PLC-gamma, JAK/STAT и Src киназные пути [209].

Именно этим объясняется то, что наиболее часто мутации встречаются в 11 экзоне гена *KIT*, кодирующем JM домен. По данным S. Huss и соавторов, мутация в 11 экзоне гена *KIT* встречается у пациентов ГИСО в 59,96% [125].

Подавляющее большинство ГИСО (более 80%) с мутациями в 11 экзоне *KIT* возникают в желудке, хотя они могут образоваться практически в любом месте ЖКТ. Как правило, эти опухоли имеют веретенообразный вариант строения, в меньшей степени эпителиоидноклеточную структуру [62].

Делеция кодонов W557 или K558 является наиболее распространенной мутацией [166] в 11 экзоне *KIT*, и ГИСО с такой мутацией имеют более высокий риск прогрессирования. Было показано, что эти мутации связаны с более высокой частотой митозов и худшим прогнозом у пациентов ГИСО желудка, получавших хирургическое лечение [268].

Также в 11 экзоне распространены точечные замены кодонов W557, D559, D560, L576, встречаются небольшие и крупные делеции, а также дупликации и нарушения сплайсинга. Пациенты с мутацией в 11 экзоне чаще имели метастазы в печени и худший клинический исход во времена до иматиниба [271].

Наихудшую выживаемость имеют пациенты со стромальными опухолями тонкой кишки с мутацией в 9 экзоне *KIT*. Опухоли с мутацией в 9 экзоне составляет 8-10% ГИСО, 95% из них содержат дупликацию кодонов A502 и Y503, находящихся во внеклеточном домене (Рисунок 1) [143].

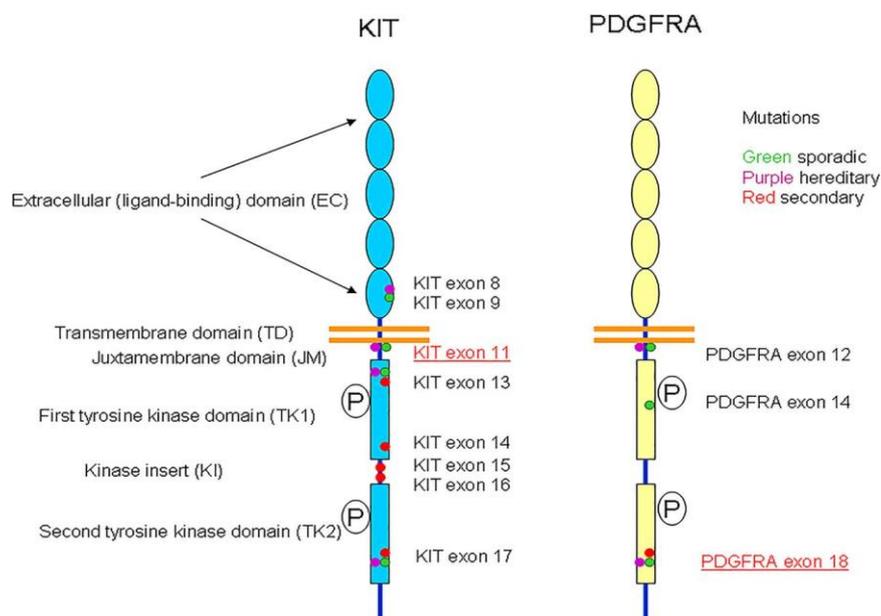


Рисунок 1 – Схематическое изображение рецепторов *KIT* и *PDGFRA* и различных мутаций, встречающихся в соответствующих генах в гастроинтестинальных стромальных опухолях [62]

Чаще всего мутации в 9 экзоне возникают в ГИСО тонкой и толстой кишке и только 2% – в желудке [7, 277]. Однако при исследовании 1500 пациентов мутации в 9 экзоне были

обнаружены в 9,2% ГИСО и в 19,8% из них имели опухоли в желудке (18/126) и прямой кишке (7/126) [148]. В 9 экзоне выявлены редкие мутации: дупликация трех кодонов F506-F508, мутация в кодоне 476, и другие [29]. Очень редко, 0,1% ГИСО содержат мутацию в 8 экзоне *KIT*. ГИСО с мутацией в 9 экзоне имеют меньшую чувствительность к иматинибу, чем опухоли с мутациями в 11 экзоне [157].

Наличие мутации в 9 экзоне является неблагоприятным фактором общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования для больных неоперабельными и метастатическими ГИСО. ГИСО с мутациями в 9 экзоне чаще метастазируют по брюшине, чем в печень [148]. Пациенты с метастатической формой болезни и мутацией в 9 экзоне гена *KIT* имеют лучшую безрецидивную и общую выживаемость, если сразу принимают двойную дозу иматиниба (800 мг против 400 мг) [113].

Мутации в 13 экзоне гена *KIT*, кодирующем ТК1 домен, встречаются редко, в 1-2% всех ГИСО. Эти опухоли возникают, как правило, в тонкой кишке и имеют веретенноклеточную гистологическую структуру и только некоторые эпителиоидноклеточную. Размер опухоли варьирует от 1,2 до 25 см, а средняя частота митозов составляет 9,5 в 50 полях зрения при большом увеличении. Характеристика опухолей тонкой кишки с мутацией в 13 экзоне *KIT* не отличается от других ГИСО тонкой кишки, тогда как ГИСО желудка с мутацией в 13 экзоне гена *KIT* немного крупнее и более агрессивны, чем ГИСО желудка в целом [152]. В работе J. Lasota и соавт. [152] все мутации в 13 экзоне гена *KIT* представляли собой замену р.К642G (1945А>G). Как показали J.V. Bacht и соавт. эта мутация является герминальной [27]. ГИСО с мутацией р.К642G – редкое аутосомально-доминантное заболевание. Также среди наиболее распространенных мутаций была отмечена точечная замена р.В654А [117]. У пациентов из Азии описаны редкие мутации вблизи кодонов р.К642G и р.В654А: р. Е6535К, р.Л641Р, р.В643А, р.Л647Р, р.М651V, р.N655К [63]. Сунитиниб эффективно ингибирует эти мутантные киназы, поскольку была продемонстрирована более длительная выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с вторичными мутациями в 13 и 14 экзонах [217]. В исследовании CALGB 150105 у 3 из 5 пациентов ГИСО с мутацией в 13 экзоне отмечен клинический ответ от применения иматиниба. Данных о преимуществе регорафениба при редко встречающихся мутациях недостаточно, а клиническая польза для этой популяции пациентов неясна [113].

Несмотря на хороший клинический ответ или стабилизацию заболевания на фоне приема иматиниба, у пациентов возникают вторичные мутации в киназном домене *KIT*, что приводит к прогрессированию одного или нескольких очагов [71]. Вторичные мутации гена *KIT* представляют собой точечные замены одиночных нуклеотидов, затрагивающие кодоны АТФ-связывающего кармана (экзоны 13 и 14) и петлю активации киназы (экзоны 17 и 18). Самой

распространенной вторичной мутацией является р.V654А в 13-м экзоне [118, 160]. Также известно, что вторичные мутации значительно чаще встречаются в ГИСО с первичными мутациями в 11-м экзоне гена *KIT*, чем в 9-м экзоне (Рисунок 2) [119].

Мутации в 17 экзоне гена *KIT*, кодирующие ТК2 домен, также встречаются редко и составляют 1% [125]. Большинство этих мутаций представляли собой замену р.N822А (2487Т>А) [152]. Также были зарегистрированы мутации в кодонах D816, D820 и Y823 [212]. Мутация в 17 экзоне, возникает в опухолях тонкой кишки в два раза чаще, чем в желудке и такие опухоли имеют веретенноклеточное строение [62, 151]. Средняя частота митозов составила 4,2 в 50 полях зрения при большом увеличении.

Лечение иматинибом показало клинический ответ у 3 из 4 пациентов с диссеминированными ГИСО [71, 115]. Вторичные мутации в 17 экзоне обуславливают до 50% случаев приобретенной устойчивости к иматинибу [96]. Замены р.D816V и р.N822V, как правило, связаны с устойчивостью к иматинибу, а также придают устойчивость к сунитинибу во второй линии терапии [118]. Несмотря на относительную резистентность к иматинибу, эти опухоли отвечают на регорафениб [252].

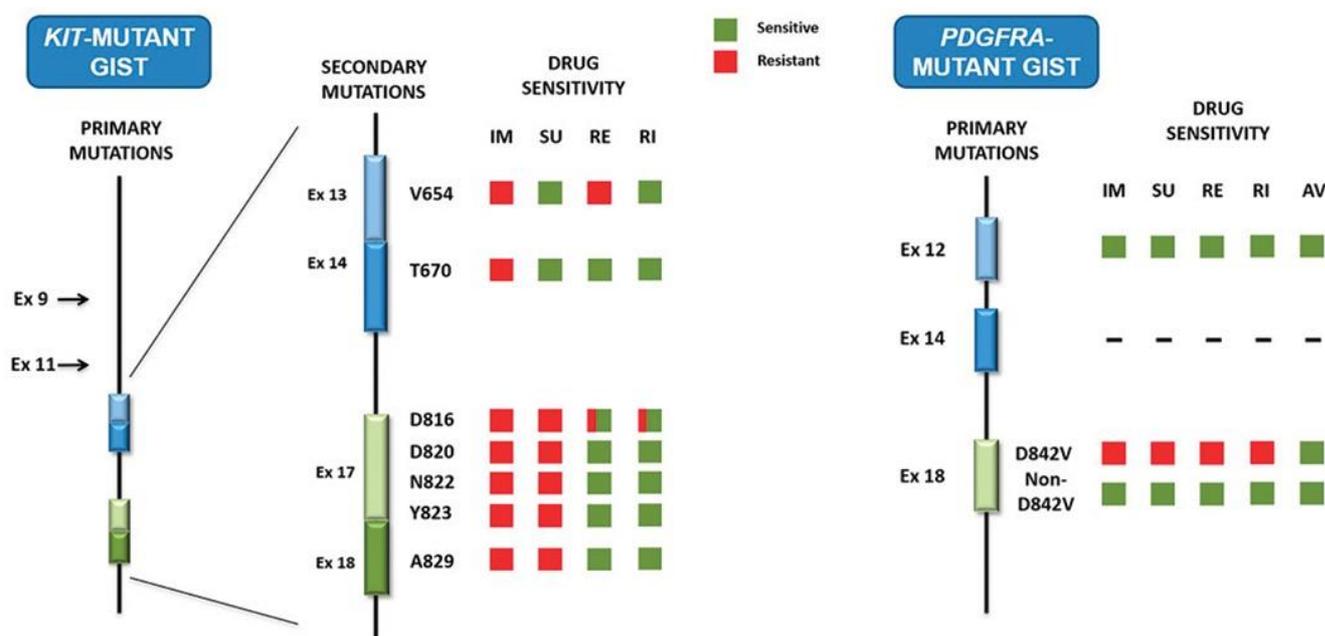


Рисунок 2 – Первичные и вторичные мутации *KIT/PDGFR*A и прогностический ответ на наиболее часто используемые ИТК (ИМ: иматиниб; SU: сунитиниб; RE: регорафениб; RI: рипретииниб; AV: авапритиниб) [45]

1.6.2. ГИСО с мутацией гена *PDGFRA*

Вторым по частоте мутаций онкогеном в ГИСО является ген *PDGFRA*, также расположенный на хромосоме 4q11-q12 [143], кодирующий трансмембранный гликопротеин,

принадлежащий к семейству ТК рецепторов III типа [62]. Лигандом рецептора PDGFRA является фактор роста тромбоцитов PDGF.

Большинство ГИСО с мутациями *PDGFRA* встречаются в желудке, отличаются эпителиоидноклеточной или смешанной гистологией и часто содержат миксоидные стромальные изменения [154].

ГИСО с мутациями *KIT* и *PDGFRA* имеют сходный иммуногистохимический профиль, включая экспрессию DOG1 [83, 265]. Этот маркер в значительной степени специфичен для ГИСО, а не для других мезенхимальных опухолей ЖКТ. ГИСО с мутациями *KIT* и *PDGFRA* имеют цитогенетические сходства, например потерю хромосом 14 и 22 [117, 267].

ГИСО с мутациями *PDGFRA* имеют, как правило, более низкий риск рецидива [29]. По данным проспективного когортного исследования во Франции, мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* были обнаружены у 71% и 15% пациентов соответственно. Однако, среди метастатических ГИСО мутация гена *PDGFRA* наблюдалась в 2,1%, тогда как мутация гена *KIT* – в 82,8% случаев [86].

Большинство мутаций *PDGFRA* в ГИСО идентифицированы в экзоне 18, кодирующем ТК2 домен рецептора (Рисунок 1) [62]. Наиболее распространена точечная замена p.D842V (с.2664A>T), которая составляет до 62,6% мутаций гена *PDGFRA*, встречается в 5% метастатических ГИСО [68] и является наиболее распространенной причиной резистентности ГИСО к иматинибу [115]. Кроме точечной замены p.D842V (с.2664A>T), в ГИСО распространены делеции в 18-м экзоне, затрагивающие кодоны с 842 по 845, и такие ГИСО чувствительны к иматинибу [114].

В 2005 году С.Л. Corless и соавт. провели мета-анализ и сообщили о 289 случаях ГИСО с мутациями *PDGFRA*, в которых были идентифицированы мутации и их чувствительность к иматинибу. Установлено, что к иматинибу чувствительны ГИСО с мутациями в 12-м (делеция p.S566_R571del и вставка p.E561_R562ins) и 14-м экзонах (p.N659K) [68]. Однако большинство мутаций, включающих кодон p.D842 в экзоне 18 (p.D842V, p.RD841_842KI, p.DI842_843IM), были устойчивы к препарату, за исключением изоформы p.D842Y. Интересно, что все другие мутации в 18-м экзоне (p.D846Y, p.N848K, p.Y849K и p.HDSN845_848P) были чувствительны к иматинибу [68].

В 2018 году было завершено многоцентровое открытое клиническое исследование I фазы (NAVIGATOR), в котором группа из 56 пациентов с мутацией гена *PDGFRA* в 18-м экзоне (p.D842V) получала аваптитиниб в дозе 300 или 400 мг в день. После среднего периода наблюдения в течение 16 месяцев положительный клинический ответ отмечен у 49 пациентов (88%), включая пять полных ответов (9%) и 44 частичных ответа (79%); при этом двухлетняя общая выживаемость составила 81%. В США в настоящее время одобрено применение

авапритиниба для пациентов с неоперабельными или метастатическими ГИСО с мутацией в 18-м экзоне гена *PDGFRA* (p.D842V) [112].

Экзон 12 гена *PDGFRA* кодирует подмембранный домен рецептора (Рисунок 1). ГИСО с мутациями 12-м экзоне занимают второе место по распространённости среди ГИСО с мутациями гена *PDGFRA* и составляют 1-2% ГИСО [143, 188]. Наиболее часто выявляют нуклеотидную замену 1821T>A, приводящую к замене p.V561D на уровне белка [62]. Клинические исследования показывают, что мутации в 12-м экзоне гена *PDGFRA* чувствительны к лечению иматинибом с высокой частотой ответа [113, 115].

Еще реже мутации встречаются в 14-м экзоне *PDGFRA*, кодирующем ТК1 домен рецептора (Рисунок 1). Частота мутаций по данным С.Л. Corless и соавт. не превышает 0,3%: только в 3 из 1105 случаев ГИСО выявлена мутация в 14-м экзоне [68]. Мутация преимущественно представлена точечной заменой в кодоне p.N659K [62]. R. Ricci и соавт. сообщили о двух семейных случаях ГИСО с наследственной мутацией в 14-м экзоне *PDGFRA* (p.P653L) [222, 223]. Есть данные, что мутации в экзоне 14 могут быть маркером благоприятного прогноза ГИСО [154].

1.6.3. ГИСО дикого типа

Около 10-15% всех случаев ГИСО не имеют мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA*. Данную группу обозначают как ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа, хотя антиген CD117 (*KIT*) экспрессируется в опухолях [130, 261].

Ранние исследования показали, что ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа представляют собой гетерогенную группу и различаются с точки зрения клинического фенотипа, генетической этиологии и молекулярных путей [100, 200].

В Национальном институте рака США провели изучение 95 случаев ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа, где были определены три молекулярных подтипа. Мутации одной из субъединиц сукцинатдегидрогеназы (*SDH*) выявлены в 66% ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа, гиперметилирование промотора *SDHC* – в 22% ГИСО дикого типа, а также определены в 12% ГИСО (включая мутации *NF-1*, *BRAF*, *KRAS*, *PIK3CA*, *ETV6-NTRK3* и другие редкие мутации) [44].

В связи с этим ГИСО дикого типа разделяют на две группы: *SDH*-дефицитные и *SDH*-компетентные (Рисунок 3) [42, 190].

SDH-дефицитные ГИСО могут быть спорадическими без каких-либо иных клинических проявлений или представляют собой компонент одного из признанных синдромов триады Карнея и диады Карнея-Стратакиса [261].



Рисунок 3 – Молекулярно-генетическая классификация ГИСО [261]

Для ГИСО, не имеющих мутаций *KIT/PDGFR A/BRAF/SDH*, предложен термин *Quadruple-negative WT* (четырежды негативные ГИСО дикого типа). Среди таких ГИСО с высокой злокачественностью (большой размер опухоли и высокий митотический индекс) отмечена высокая частота мутаций опухолевых супрессоров *TP53* и *RB1* (более 25%) [264]. Внедрение методов глубокого секвенирования позволило выявить в различных подтипах ГИСО соматические мутации генов *TP53*, *MEN1*, *MAX*, *CHD4*, *FGFR1*, *CTDNN2*, *CBL*, *ARID1A*, *BCOR*, *APC* и другие, которые вызывают активацию клеточного цикла, пролиферацию и подавление апоптоза [95, 165, 198, 201, 264].

1.6.3.1. Сукцинатдегидрогеназа дефицитные ГИСО

Сукцинатдегидрогеназа (SDH) – фермент, расположенный на внутренней мембране митохондрий, катализирующий окисление сукцината до фумарата. Отсутствие сукцинатдегидрогеназы приводит к накоплению сукцината, что в дальнейшем активирует HIF1 (фактор-1, индуцируемый гипоксией). Последний регулирует транскрипцию сосудисто-эндотелиального фактора роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF1) и далее

стимулирует рост клеток [261]. Было отмечено, что сверхэкспрессия рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGFR1), является еще одной особенностью SDH-дефицитных пациентов. Это может быть связано с генетической амплификацией и дальнейшей активацией рецептора IGF1 [64].

SDH играет важную роль в митохондриях, являясь частью дыхательной цепи и цикла Кребса и состоит из четырех субъединиц А, В, С и D, которые закрепляются на внутренней мембране митохондрий. Все субъединицы кодируются четырьмя генами: *SDHA* (15 экзонов), *SDHB* (8 экзонов), *SDHC* (6 экзонов) и *SDHD* (4 экзонов), которые картированы на хромосомах 5p15, 1p35-p36.1, 1q21 и 11q23 соответственно [227].

Мутационная инактивация или потеря любого компонента SDH, приводит к потере экспрессии SDHB и, следовательно, иммуногистохимическое исследование SDHB может быть использовано для определения поломок в гене SDH [262]. Было показано, что генетические изменения любой из SDH субъединиц могут привести к дисфункции самого фермента и потере экспрессии субъединицы SDHB из-за явной нестабильности вне комплекса. В связи с чем, иммуногистохимическое исследование SDHB является суррогатным маркером эффективности комплексной функции фермента [101]. Дефицит SDH приводит к укорочению цикла Кребса и нарушению обмена митохондриального дыхания и патологической пролиферации глюкозы и жирных кислот [275].

Кроме того, дефицит сукцинатдегидрогеназы способствуют накоплению сукцината, а его патологическое повышение создает «псевдогипоксическое» состояние, которое затем запускает фактор индуцируемой гипоксией 1 альфа (HIF-1a) – опосредованный ответ гипоксии, который поддерживает образование опухоли путем активации ангиогенеза [130].

Из-за структурного сходства между сукцинатом и альфа-кетоглутаратом, накопление сукцината, как полагают, ингибируют альфа-кетоглутарат-зависимые ферменты диоксигеназы, такие как семейство ДНК-гидроксилаз, или, так называемые, «ten-eleven translocation» (TET) [168]. Белки TET превращают 5-метилцитозин в 5-гидроксиметилцитозин, который необходим для последующего деметилирования ДНК. Таким образом, накопление сукцината из-за дефицита SDH потенциально может стимулировать канцерогенез через ингибирование белков семейства TET и впоследствии изменять глобальное метилирование ДНК, влияя на экспрессию генов [168].

ГИСО с дефицитом SDH может встречаться чаще, чем предполагалось [225]. Было показано, что 9 из 41 (22%) ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа не экспрессировали SDHB.

В отличие от ГИСО с мутациями *KIT/PDGFR* SDH-дефицитные ГИСО возникают исключительно в желудке, чаще у детей, подростков и молодых людей, преимущественно женского пола, и характеризуются многоузловым ростом, эпителиоидноклеточным или

смешанным гистологическим подтипом [32]. Помимо ГИСО, пациенты с SDH мутациями любой из субъединиц зародышевой линии, демонстрируют спектр эндокринных и нейроэндокринных патологий, начиная от гиперплазий до неоплазий, включая параганглиомы, опухоли гипофиза и узлы надпочечников [41, 42, 43]. При этом они отличаются устойчивой первичной резистентностью к иматинибу и высоким метастатическим потенциалом, метастазируя в печень и лимфатические узлы.

Триада Карнея

Триада Карнея характеризуется ГИСО желудка, параганглиомой и хондромой легких [53]. В 1977 году Карней (J.A. Carney) описал случай одновременного наличия лейомиосаркомы желудка, параганглиомы и легочной хондромы, поражающих, как правило, исключительно женщин [53]. Позже данный синдром получил название триады Карнея. В 1999 году он же описал 79 случаев триады Карнея, у 17 (22%) пациентов триада была полной, у 62 (78%) пациентов выявлена неполная (две опухоли из трех), в двух случаях опухоли имели семейный характер, в остальных же – спорадический [52].

Почти все пациенты – женщины, средний возраст которых составляет 18 лет [280]. У большинства пациентов наблюдаются симптомы, связанные с ГИСО желудка. В некоторых случаях первым проявлением являются другие новообразования, а опухоли желудка обнаруживаются во время операции и при вскрытии. ГИСО обычно развиваются в антральном отделе желудка. Опухоли часто бывают множественными и разного размера. Гистологически опухоль имеет эпителиоидноклеточную структуру и в некоторых случаях смешанную форму роста [280].

Опухолевые клетки зачастую положительны в отношении КИТ при иммуногистохимическом исследовании, а также в отношении SDH, поэтому при отрицательной экспрессии КИТ рекомендуется выполнить ИГХ исследование на SDH при триаде Карнея и синдроме Карнея-Стратакиса [92].

В 2002 году Стратакис (С.А. Stratakis) и Карней описали 2 типа опухолей, сходные с триадой Карнея (параганглиома и ГИСО желудка). В дальнейшем данный синдром получил название диады или синдром Карнея-Стратакиса [51].

В 2007 году С.А. Stratakis и соавт. идентифицировали мутации в субъединицах митохондриального комплекса сукцинатдегидрогеназы, ответственные за развитие диады Карнея-Стратакиса [170, 206]. А в 2011 году было установлено, что мутации в комплексе SDH присутствуют у пациентов ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа [130].

Отмечено, что пациентки с вышеописанными синдромами слабо реагируют на терапию иматинибом. Установлено, что у таких больных ГИСО имеется мутация в одном из генов

комплекса сукцинатдегидрогеназы (SDH). Сукцинатдегидрогеназа представляет собой важный ферментный комплекс – компонент дыхательной цепи, состоящий из 4 субъединиц SDHA, SDHB, SDHC и SDHD. С.А. Stratakis и соавт. показали, что иммунореактивность сукцинатдегидрогеназы В (SDHB) может быть использована для идентификации SDHB-дефицитных ГИСО, независимо от причины дефекта субъединиц фермента [92, 99].

В отличие от ГИСО с мутациями *KIT/PDGFRA*, ГИСО при триаде Карнея имеют более высокую частоту метастазирования в лимфатических узлах. Метастазы в лимфатических узлах отмечаются у четверти пациентов при первичном хирургическом вмешательстве, последующие метастазы регистрируются в лимфатических узлах и печени. Примерно 15% пациентов умирают от метастазов [261].

Но, несмотря на повышенные показатели метастазирования, клиническое течение остается сравнительно торпидным. Для этой группы пациентов, характерен плеоморфизм и эпителиоидным строение клеток опухоли, низкий митотический индекс, что относит их к группе низкого риска [280].

Синдром Карнея-Стратакиса

Синдром или диада Карнея-Стратакиса был выделен из триады Карнея и впервые был описан как семейные ГИСО желудка и параганглиомы [51].

Данный синдром наследуется по аутосомно-доминантному признаку с неполной пенетрантностью, чаще встречается у молодых женщин со средним возрастом около 35 лет. Некоторые из них носят спорадический характер, и пациент может быть пробандом [51]. Также были обнаружены инактивирующие мутации генов *SDHB*, *SDHC* и *SDHD* с более частой мутацией субъединиц В и D [36, 170]. Мутация потери функции зародышевой линии *SDHA*, также была связана с синдромом Карнея-Стратакиса [84]. Опухоль множественная и часто проявляется плексиформным поражением стенки органа. Срединный размер составляет примерно 5 см, опухолевые клетки имеют эпителиоидноклеточную морфологию. Митотические показатели сильно различаются. Клетки демонстрируют высокую экспрессию *KIT* и не экспрессируют *SDHB*. Отсутствие экспрессии *SDHA* наблюдалось у пациентов с мутацией *SDHA*. Лимфоваскулярная инвазия обнаруживается часто, и примерно 20% пациентов умирают от метастазирования [84, 174].

Для пациентов с мутацией SDH-дефицитной группой ГИСО с мутацией *SDHA* показана длительная выживаемость при применении сунитиниба после иматиниба [202].

У 30% пациентов с SDH-дефицитным ГИСО выявляется клиника синдрома Карнея-Стратакиса, эти пациенты плохо реагируют на иматиниб [205], опухоли характеризуются повышенной лимфоваскулярной инвазией и метастазированием [174].

1.6.3.2. Сукцинатдегидрогеназа компетентные ГИСО

Группа SDH-компетентных ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа содержат мутации генов, активирующих MAPK- (*BRAF*, *RAS*, *NF1*), PI3K- (*PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*) или IGF1R – сигнальные пути [95, 127, 154, 165, 176, 186, 198, 261]. Сюда же входят ГИСО дикого типа с мутациями генов клеточного цикла *RBI*, *CDK4*, *CDKN1B*, что стало известно при внедрении методов полногеномного секвенирования (NGS) [95, 165, 198].

Биаллельная потеря и мутация гена *NF-1* приводит к активации RAS-RAF-MAPK-пути. Мутации *BRAF*, *KRAS* или *PIK3CA* также могут оказывать влияние на сигнальный путь RAS-RAF-MAPK [186].

ГИСО с мутациями BRAF

К SDH-компетентным ГИСО дикого типа относятся стромальные опухоли с мутациями генов *BRAF*, *RAS* или *NF1*, белковые продукты которых участвуют в передаче сигнала в RAS–RAF–MEK–ERK сигнальном пути.

Более 90% мутаций происходят в 15 экзоне гена *BRAF*, что приводит к замене валина на глутаминовую кислоту (p.V600E) [126]. Мутации *BRAF* выявляют в 4-13% ГИСО, такие опухоли фенотипически и морфологически сходны с ГИСО с мутациями *KIT/PDGFR* [164].

Мутации *BRAF* являются редким событием в ГИСО дикого типа. При исследовании 3000 ГИСО, 172 из которых были дикого типа, мутации *BRAF* выявлены в 3,9% [127]. В исследовании N.P. Agarwal и соавт. у 3 из 61 (5%) пациента ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа были обнаружены *BRAF* мутации, все случаи имели схожую клиническую картину [19].

ГИСО с мутациями *BRAF* спорадически возникают в тонкой кишке, имеют веретенноклеточное строение и характеризуются экспрессией гена *KIT*. Митотический индекс, как и размеры опухоли, широко варьируют [19, 124]. Есть данные, что опухоли с высокой митотической активностью возникали у женщин среднего возраста и характеризовались ранним метастазированием. Аналогичные результаты получены в работе, в которой у 2 из 28 (7%) пациентов ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа выявлена мутация BRAFV600E [16].

Показано, что ГИСО с мутацией *BRAF* являются резистентными к иматинибу [186], однако эти опухоли могут реагировать на ингибиторы *BRAF*, например сорафениб [90], дабрафениб [87].

Исследование двух независимых когорт ГИСО показало, что одновременное присутствие мутации *BRAF* и *KIT/PDGFR*, встречается крайне редко, в 2% всех случаев ГИСО. Эксперименты *in vitro*, изучающие функции двойного фенотипа, показали, что иматиниб

может ингибировать активность мутантного гена *KIT*, но не нисходящий сигнальный путь, опосредованный сопутствующим мутантным *BRAF* [186]. Это может объяснять механизм первичной резистентности к иматинибу.

Высокая частота мутаций *BRAFV600E* (15%) выявлена в малых ГИСО размером <2 см, которые отличаются высокой частотой генетических нарушений на ранних стадиях образования опухоли [107]. Описаны редкие ГИСО, содержащие слитные гены, включающие ген *BRAF* [243].

ГИСО с мутациями *RAS*

Гены семейства *RAS*, кодирующие мембраносвязанные внутриклеточные белки-ГТФ-азы, и участвующие в активации *MAPK*-сигнального пути, являются одними из наиболее часто активируемых онкогенов в солидных опухолях [79, 204]. Однако имеются редкие сообщения о мутациях *RAS* в ГИСО. Ген *KRAS* является клеточным гомологом онкогена саркомы Кирстена семейства *RAS*. В 2012 году в исследовании С. Miranda и соавт. сообщалось о мутациях *KRAS* в *KIT/PDGFR* мутантных ГИСО. Из 60 проанализированных опухолей, только в 3 случаях выявили мутации в гене *KRAS* [186]. Позже в 2013 году J. Lasota и соавт. при анализе 514 случаев не обнаружил мутации в гене *KRAS* и пришли к выводу, что частота мутации *KRAS* в ГИСО крайне низка и составляет, по данным метаанализа, менее 0,2% [156].

Одновременное наличие мутации *KRAS G12V* (с.35G>T) в ГИСО с мутацией в 11-м экзоне *KIT* было показано у одного пациента с дедифференцированной опухолью, утратившей экспрессию *CD117* после терапии иматинибом [24]. В указанных работах применяли секвенирование по Сенгеру.

Внедрение NGS позволило выявить редкие случаи ГИСО с мутациями *KRAS*, *HRAS* или *NRAS*. При анализе 261 ГИСО были выявлены 15 ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа, и среди них одна опухоль содержала мутацию *KRAS G12V* в первичной опухоли желудка и в опухоли после терапии иматинибом [110]. Причем, в этом образце ГИСО иммуногистохимически была показана экспрессия *KIT* и отсутствовала экспрессия *SDHB*, то есть ГИСО была *SDH*-дефицитной. Пациент не реагировал на иматиниб и скончался через 24 месяца.

Интересные данные получены китайскими авторами при NGS исследовании 40 ГИСО, из которых 12 (31,58%) были *KIT/PDGFR* дикого типа. В 38 (95%) ГИСО выявлены 43 мутации 14 онкогенов. В ГИСО дикого типа выявлены 2 опухоли с мутацией *NRAS G12D*, и по одной опухоли с мутациями *KRAS G12C*, *HRAS G12S* и новой мутацией *BRAF G464E*. Еще в 4 случаях одновременно с мутациями *KIT* присутствовали мутации *KRAS*, *NRAS* либо *BRAF*. В этой работе мутация *BRAF* была выявлена в 7,5% ГИСО [61].

NF-1-ассоциированные ГИСО

Нейрофиброматоз 1 типа, ранее известен как (болезнь Реклингхаузена) – синдром, который характеризуется пигментными пятнами на коже (нейрофибромами), феохромоцитомой, ампулярным карциноидом и ГИСО [176].

ГИСО возникает в 5-25% случаев нейрофиброматоза 1 типа [102, 248]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному признаку и развивается на фоне мутации или биаллельной потери гена *NF-1* с предполагаемой частотой 1:3000 [219]. Ген-супрессор опухоли *NF-1* расположен на хромосоме 17q11.2 и является одним из наиболее крупных генов, включающем 60 экзонов. *NF-1* кодирует нейробромин, который подавляет сигнальный путь RAS–RAF–MEK–ERK. Белок NF1 негативно регулирует ГТФ-азы RAS, мутации приводят к утрате ингибиторной роли NF1 и активации RAS. Более распространены соматические мутации *NF1*, выявление которых осложнено размерами гена-супрессора. Поскольку в гене *NF1* нет мутационных «горячих точек», то нужно проводить секвенирование гена, поэтому практически все данные по мутациям *NF1* получены в работах с использованием NGS [108].

Часто мутации *NF1* присутствуют в ГИСО одновременно с мутациями *KIT*. В работе китайских авторов мутации *NF1* выявлены в 8% (23/267) ГИСО и 46% этих опухолей имели мутации *KIT*. При этом не выявлено различий в возрасте, поле и локализации опухоли у пациентов с мутацией *NF1* и присутствием мутации *KIT* [269].

Использование NGS позволило выявить мутации *NF-1* в 13 из 22 (60%) четырехжды негативных ГИСО, причем 7 из 11 пациентов имели NF1-синдром (нейрофиброматоза 1 типа), поскольку мутации *NF-1* были выявлены в нормальных тканях [95].

Недавно были идентифицированы ГИСО с мутацией *NF-1* в ненаследственных, спорадических случаях [31, 49]. У пациентов с NF-1-ассоциированными ГИСО заболевание развивалось в более молодом возрасте, чем у лиц со спорадическими случаями (медиана составила 49 лет) [74].

Примерно у 7% пациентов с нейрофиброматозом 1 типа ГИСО развивается в течение всей жизни [282]. Большинство опухолей развивается в тонкой кишке, чаще в двенадцатиперстной и тощей кишке (более 70%), за редким исключением в желудке. Данные ГИСО часто развиваются мультифокально, имеют веретеночлестчатое строение и экспрессируют КИТ. Митотический индекс, как и размеры опухоли, значительно варьируют. Примерно 20% пациентов умирают от прогрессирования заболевания [22, 176, 188, 261].

Несмотря на ограниченное число исследований, посвященных NF1-ассоциированным ГИСО, не сообщалось об эффективности иматиниба у данной группы больных [147, 188, 282]. Однако J.L. Lee и соавт. наблюдал случай ответа на иматиниб у данной группы пациентов [158].

Прогноз NF-1-ассоциированных ГИСО является спорным. М. Miettinen и соавт. сообщили об общем хорошем прогнозе с длительным наблюдением (медиана общей выживаемости составила 13,6 лет), при этом только 5 из 35 пациентов умерли от метастатического заболевания [176]. У этих пациентов ГИСО развивалась в двенадцатиперстной кишке.

ГИСО с мутациями генов PI3K-mTOR сигнального пути

PI3K представляет семейство ферментов, участвующих в регуляции апоптоза, пролиферации и миграции клеток. Альфа каталитическая фосфатидилинозитол-3-киназа (PIK3CA) кодирует p110 α субъединицу PI3K, которая активируется при передаче сигнала от рецептора KIT [91, 229]. Изменения регуляции PI3K-сигнального пути запускают активацию нижестоящих киназ, таких как PDK1 (phosphoinositide-dependent kinase 1) и АКТ и далее mTOR сигналинг. Белок mTOR является важным регулятором широкого спектра клеточных функций, таких как метаболизм, пролиферация, выживание, регуляция иммунного ответа и другие [278].

Распространенность мутации PIK3CA в ГИСО является низкой [69], и составляет около 4% [232]. Применение NGS позволило выявить в ГИСО редкие новые мутации *PIK3CA* (2%) [109]. Мутация *PIK3CA* часто ассоциируется с мутациями *BRAF* и *KRAS* [133], а также с мутациями *KIT* [153]. В исследованиях J. Lasota и соавт. проанализированы 529 пациентов, получавших лечение иматинибом, у 8 из которых выявлена мутация *PIK3CA*, что составило около 1,5% от общего числа пациентов [153]. ГИСО с мутацией *PIK3CA*, как правило, представляют опухоли большого размера (в среднем 14 см), с различным митотическим индексом (0-72/50 HPF). Клиническое течение может быть агрессивным. Описаны два случая, когда пациенты умерли за достаточно короткое время (менее 9 месяцев). Сопутствующее наличие мутаций *PIK3CA* может быть причиной первичной резистентности к иматинибу у пациентов ГИСО с мутациями *KIT* или *PDGFRA* [153].

До настоящего времени продолжается изучение возможности лечения пациентов ГИСО с мутацией гена *PIK3CA* ингибиторами PI3K/mTOR, однако результаты пока не обнадеживают и требуются дальнейшие исследования [14, 149, 272, 278, 281] и наблюдения [134].

Активация mTOR пути, независимая от KIT-сигналинга, была показана в иматиниб-резистентных ГИСО. Эта активация имеет место за счет онкогенных мутаций в *PIK3CA*, кодирующем PI3K 110 α субъединицу, или за счет инактивации опухолевого супрессора PTEN, потенциального негативного регулятора серин-треониновой киназы mTOR [218].

Недавно J. Lasota и соавт. (2019) выявили новые генетические нарушения, ведущие к активации PI3K-АКТ-TSC-mTOR сигнального пути в злокачественных ГИСО с мутацией *KIT*. В 3 из 14 (21%) ГИСО обнаружены мутации в гене *PIK3CB* (p.D1067V), кодирующем PI3K 110 β

субъединицу, либо в гене *TSC2*, кодирующем туберин склерозирующий комплекс 2 (p.K347R), либо в гене *mTOR* (p.L2209V), то есть каждая мутация выявлена в 7% исследованных ГИСО [155].

ГИСО со слитными генами

Применение методов NGS привело к открытию в ГИСО слитных генов, содержащих фрагменты генов *NTRK*, *BRAF* и *FGFR*.

Семейство генов нейротрофической тирозинрецепторной киназы (*NTRK*) состоит из трех генов *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3*, кодирующих тропомиозинрецепторные киназы, которые активируются факторами роста нервов, мозговым фактором роста и нейротрофинами [146].

Первый случай слитного гена *ETV6-NTRK3* был описан в 2016 году М. Brenca и соавт. у 44 летнего мужчины ГИСО развивалась в прямой кишке, в опухоли отсутствовали мутации генов *KIT/PDGFR*, *SDH* и сигнального пути RAS (четырежды негативный ГИСО). Клетки имели эпителиоидное строение с высоким митотическим индексом (34 митоза/5 мм²). Пациент наблюдался без признаков прогрессирования опухоли в течение 44 месяцев от момента операции [46].

В исследовании М. Atiq и соавт. в 2020 году сообщается о 8 случаях ГИСО со слитными генами *NTRK1* и *NTRK3*. Опухоль встречалась у 6 детей и двух взрослых, поражала тонкую, толстую кишку, желудок и брыжейку. Молекулярно-генетическое исследование выявило следующие слитные мутации *NTRK*: *TPM3-NTRK1*, *TPR-NTRK1*, *LMNA-NTRK1*, *ETV6-NTRK* и *SPECC1L-NTRK3*. Клинические исходы для всех пациентов были вариабельны. Авторы пришли к выводу, что ГИСО, ассоциированные с мутацией слитных генов *NTRK* крайне редки, а также клинически и морфологически гетерогенны [26].

В 2018 году FDA был одобрен ингибитор NTRK – ларотректиниб, который показал 75% общую частоту ответа при различных типах солидных опухолей, у которых выявлены слитные мутации *NTRK*, в том числе и ГИСО [74, 81, 123].

Слитный ген *ETV6-NTRK3* в ГИСО прямой кишки, а также три случая ГИСО, содержащих впервые выявленные слитные гены с фрагментом гена *FGFR1* (*FGFR1-HOOK3*, *FGFR1-TACCI1*) описаны в работе американских авторов при исследовании 24 ГИСО *KIT/PDGFR/RAS* дикого типа [235]. Показано, что ГИСО с нарушениями, включающими слитные гены с фрагментами *FGFR1* и *NTRK3*, выявляют чаще у молодых пациентов в опухолях, метастазирующих в лимфоузлы [235].

Патогенетическая роль нарушения FGF/FGFR сигнального пути с образованием слитных генов, включающих *FGFR1*, показана в ГИСО дикого типа [25]. В четырежды негативных ГИСО дикого типа выявлена дупликация копий локуса на хромосоме 11q33, содержащего гены

FGF3/FGF4 факторов роста фибробластов. В ГИСО выявлены мутации гена *FGFR1*, кодирующего рецептор для FGF4. Считают, что взаимодействие FGF4-FGFR1 стимулирует сигналинг в ГИСО четырежды дикого типа, в частности, активирует АКТ-путь. Для лечения таких больных использовали регорафиниб, также проводятся клинические испытания довитиниба, мазитиниба, понатиниба и пазотиниба, однако пока специфические агенты не выявлены [25].

Появились сообщения о слитных генах *KIT-PDGFR*, *MARK2-PPF1A1* и *SPRED2-NELFCD* [44, 201].

Выявлено несколько слитных генов, включающих не 15 экзон, а другие экзоны гена *BRAF*. У беременной 34-летней женщины размерами 14 см ГИСО тонкой кишки дикого типа был выявлен слитный ген *PRKAR1B-BRAF* [59]. Ген *TRIM4-BRAF* выявлен в 2,5 сантиметровой опухоли желудка у 64-летнего мужчины [256].

Слитные гены *AGAP3-BRAF* и *MKRNI-BRAF*, включающие фрагменты гена *BRAF*, выявлены у молодых женщин [243]. Ген *AGAP3-BRAF*, включающий 11 экзон *AGAP3* и 10 экзон *BRAF*, выявлен в ГИСО тонкой кишки размером 2,8 см у 40-летней женщины. Ген *MKRNI-BRAF*, включающий 4 экзон *MKRNI* и 11 экзон *BRAF*, выявлен в 7,3 сантиметровой опухоли в дистальной части пищевода у 37-летней женщины. Поскольку BRAF-содержащие опухоли резистентны к иматинибу, предлагается для лечения использовать сорафениб или ингибиторы MEK [243].

1.7. Терапия больных ГИСО

1.7.1. Терапия больных ГИСО с мутациями *KIT* и *PDGFR* ингибиторами тирозинкиназы 1-й линии (иматиниб)

До 2000 года не было известных эффективных методов лечения больных неоперабельными или метастатическими ГИСО. Саркомы ЖКТ в отличие от сарком мягких тканей имели низкий уровень ответа на химиотерапию [78, 85, 214].

Открытие мутаций генов *KIT* и *PDGFR* привело к революции эффективной системной терапии путем внедрения низкомолекулярных ингибиторов рецепторных тирозинкиназ [75, 136, 253, 254]. Иमतиниб мезилат (Гливек) был первоначально одобрен для лечения хронического миелолейкоза [82]. Механизм действия иматиниба основан на блокировании передачи сигнала через *KIT* и *PDGFR* путем взаимодействия с АТФ-связывающим карманом рецептора, необходимым для его фосфорилирования и активации [28]. Оценка мутационного статуса *KIT/PDGFR* с использованием методов секвенирования ДНК рекомендуется при

первоначальном обследовании пациента с прогрессирующим или метастатическим процессом заболевания, поскольку клинический ответ на иматиниб коррелирует с генотипом опухоли. Для большинства пациентов лечение может быть начато эмпирически, в ожидании данных мутационного статуса. С 2001 года практически сразу же были инициированы протоколы по исследованию иматиниба [39, 75, 253, 254, 257].

В настоящее время иматиниб используется в качестве начальной терапии для пациентов ГИСО с мутацией в генах *KIT/PDGFR*. Исключением является мутация p.D842V в гене *PDGFR* [39, 75, 253, 254, 257].

В исследовании II фазы, где 147 пациентов получали 400 или 600 мг иматиниба, у 54% пациентов в течение 6 месяцев был получен клинический ответ без существенной разницы между двумя дозами [75]. В рандомизированном исследовании II фазы медиана общей выживаемости пациентов с распространенными формами ГИСО увеличилась в среднем с 18 до 57 месяцев [40].

Несмотря на высокую эффективность иматиниба у большинства пациентов с распространенными формами ГИСО, в 10% случаев опухоли не отвечают на иматиниб. А большинство пациентов, ответивших на лечение, в конечном итоге приобретают устойчивость за счет вторичных мутаций гена *KIT* [23, 60, 116, 160, 241, 260]. Среднее выживаемость без прогрессирования составляет 2-3 года [75, 228, 251, 257].

Для пациентов с неоперабельными или метастатическими формами ГИСО с мутацией в 9 экзоне гена *KIT* рекомендовано начинать терапию в двойной дозе (800 мг в сутки) [194]. Мутация в 18 экзоне гена *PDGFR*, в частности, мутация p.D842V, обеспечивает первичную резистентность к иматинибу [57, 88, 276]. Напротив, другие мутации гена *PDGFR* придают чувствительность к иматинибу [68, 115]. В исследовании P.A. Cassier и соавт. с участием 60 пациентов ГИСО с мутацией гена *PDGFR* частота ответа на иматиниб составила 0% среди пациентов с заменой p.D842V по сравнению с 39% для пациентов с иными мутациями *PDGFR* [57].

Прекращение приема иматиниба приводит к быстрому прогрессированию у большинства пациентов с распространенными формами ГИСО. Данной группе пациентов показано постоянное лечение иматинибом до прогрессирования. К такому заключению пришли французские ученые, проведя проспективное, рандомизированное исследование III фазы. В исследование были включены 71 пациент, 51 из которых прогрессировали после отмены приема иматиниба [211].

В отношении адъювантного лечения было открытое исследование Scandinavian Sarcoma Group (SSG) XVIII, в котором сравнивали результаты 36 и 12 месяцев терапии иматинибом (400 мг в сутки) у 400 пациентов с высоким риском прогрессирования. Было получено снижение

количества смертей в течение первых 10 лет наблюдения после операции на 50% у пациентов, получавших лечение в течение 36 месяцев. Эти данные установили, по крайней мере, 36 месяцев адъювантной терапии иматинибом в качестве нового стандарта для пациентов ГИСО высокого риска, но остаются вопросы относительно того, следует ли продолжать лечение дольше трех лет [139, 142].

1.7.2. Терапия больных ГИСО ингибиторами тирозинкиназы 2-й линии (сунитиниб)

Сунитиниб (SU11248, Сунитиниб) – активный ингибитор тирозинкиназных рецепторов, активен у пациентов рефрактерных к иматинибу. Международное исследование III фазы сунитиниба по сравнению с плацебо у 312 пациентов окончательно установило роль сунитиниба. Согласно последним данным, при среднем периоде наблюдения 42 месяца, несмотря на низкую частоту объективного ответа, в группе сунитиниба (частичный ответ 7%), средняя выживаемость без прогрессирования была в 4 раза выше по сравнению с группой плацебо (27 против 6 недель) [73, 77].

Клиническая активность сунитиниба в значительной степени зависит от конкретного типа мутации [118, 220]. Это было показано в исследовании I/II фазы, проведенном у 97 пациентов с метастатическими, резистентными к иматинибу ГИСО [117]. Клинический ответ был значительно выше у пациентов с первичной мутацией в 9 экзоне гена *KIT* (58%), либо ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа (56%), чем у пациентов с мутацией в 11-го экзоне гена *KIT* (34%). Также наблюдалась корреляция между вторичными мутациями и ответом на сунитиниб (Рисунок 2). Как время без прогрессирования, так и общая выживаемость были значительно дольше у пациентов с вторичными мутациями экзонов 13 или 14, чем у пациентов с мутациями экзонов 17 или 18 (7,8 месяцев против 2,3 месяца) [118].

1.7.3. Терапия больных ГИСО ингибиторами тирозинкиназы 3-й линии (регорафениб)

Регорафениб – представляет собой активный тирозинкиназный ингибитор, который структурно подобен сорафенибу и нацелен на различные киназы, включая *KIT*, *PDGFR* и *VGFR*. Эффективность была показана в исследовании фазы II с участием 34 пациентов, у которых развилась устойчивость как к иматинибу, так и к сунитинибу. У 4 пациентов был частичный ответ, а у 22 достигнута стабилизация в течение 16 недель и более. Медиана до прогрессирования составила 10 месяцев [98].

Эффективность была подтверждена в более позднем исследовании III фазы, в котором 199 пациентов были не восприимчивы к сунитинибу или не переносили данный препарат и были рандомизированы на группу, получающих регорафениб (n=133) и плацебо (n=66) в условиях поддерживающей терапии. Регорафениб был ассоциирован с более высоким временем без прогрессирования (4,8 месяцев против 0,9 месяцев) [76].

В феврале 2013 года управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило применение регорафениба для лечения неоперабельных и метастатических пациентов ГИСО у пациентов, резистентных к иматинибу и сунитинибу.

1.7.4. Стратегии таргетной терапии ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа

ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа слабо чувствительны к стандартным ингибиторам тирозинкиназ [44, 71]. Однако определение генетических подтипов ГИСО расширяет стратегию таргетной терапии. Ингибиторы BRAF и PIK3CA могут быть эффективны для ГИСО с мутациями генов *BRAF* и *PIK3CA* [124, 153].

Предполагается, что резистентность к иматинибу может быть восстановлена ингибированием FGFR3 [129]. Экспрессия FGF2, лиганда FGFR3, повышает резистентность к иматинибу. Экспрессия иммунных молекул, таких как антиген активации Т-клеток (CD26) и запрограммированный лиганд клеточной смерти 1 (PDL1), предсказуема для прогноза [37, 270]. Повышенная экспрессия CD26 и сниженная экспрессия PDL1 сопряжена с более высоким риском метастазирования. Эти молекулы могут служить новой стратегией таргетной терапии ГИСО [261].

В исследовании EORTC III фазы 62005 с использованием иматиниба было показано, что риск смерти на 76% выше у пациентов ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа, чем с мутациями в 11 экзоне гена *KIT* [71].

В другом исследовании фазы I/II у 97 пациентов с диссеминированными ГИСО, резистентными к иматинибу, включая 9 пациентов ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа, было показано, что сунитиниб более активен при ГИСО с мутациями 9 экзона гена *KIT* и ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа, чем с мутациями в 11 экзоне гена *KIT* [118].

В исследованиях с использованием иматиниба в адьювантном режиме 32 пациентов с ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа (исследование ACOSOG Z9001) [67] и в исследовании SSGXVIII, в котором приняли участие 19 пациентов, положительной динамики не наблюдалось [139].

S.A. Voikos и соавт. показали, что подавляющее большинство пациентов ГИСО дикого типа не дали клинического ответа на иматиниб, и только у 1 из 49 пациентов была отмечена частичная регрессия опухоли [44]. В этом же исследовании 7 из 38 пациентов с SDH-дефицитным ГИСО ответили на сунитиниб (1 полный ответ, 3 частичных ответа, 3 смешанных ответа).

В исследовании SARS 022 II фазы был протестирован линситиниб, новый ингибитор тирозинкиназ, направленный на ингибирование IGF1R. Объективного ответа у пациентов на данный препарат не наблюдалось, несмотря на значительное ингибирование IGF1R [259].

Таким образом, ГИСО представляют собой крайне гетерогенную группу сарком ЖКТ, которые отличаются по своему морфологическому и молекулярно-генетическому профилю. Изучение генетических характеристик, корреляции с клиническим течением ГИСО крайне актуально для определения дальнейшей тактики лечения пациентов, поскольку мутации имеют не только прогностическую и предиктивную значимость.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика больных

Нами проведен ретроспективный анализ данных обследования и лечения пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями в период с 2005 года по 2020 год в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В работу были включены 244 пациента. Клинико-морфологическая характеристика пациентов ГИСО представлена в таблице 3. Ретроспективный анализ проведен по медицинской документации на базе архива НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Клиническую оценку материала осуществляли на основании изучения историй болезни, амбулаторных карт, сбора анамнеза заболевания, клинико-лабораторных и инструментальных данных протоколов операций, выписных эпикризов. Основным критерием включения в исследование служило наличие гистологических, иммуногистохимических данных и результатов молекулярно-генетического анализа с целью оценки отдаленных результатов комбинированного лечения пациентов.

Оценку распространенности основного заболевания осуществляли с помощью методов лучевой диагностики (КТ, МРТ с внутривенным и пероральным контрастированием), эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии. В процессе исследования были изучены клинические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические данные с учетом отдаленных результатов, влияющих на прогноз после комбинированного лечения, включающего хирургическое, адъювантное и неоадъювантное таргетное лечение 1, 2, 3 линий. Отдаленные результаты оценивали по критериям общей и безрецидивной выживаемости. Исход заболевания проанализирован на январь 2021 года.

Таблица 3 – Характеристика 244 пациентов ГИСО

Характеристики	Количество пациентов	
	n	%
Возраст, медиана (min-max), годы	56 (10-78)	
Пол	244	
Мужской	99	40,6
Женский	145	59,4
Локализация	244	
Пищевод	1	0,4
Желудок	122	50,0
Двенадцатиперстная кишка	20	8,2

Тощая/подвздошная кишка	72	29,5
Ободочная кишка	3	1,23
Прямая кишка	12	4,9
Экстраорганные ГИСО	14	5,7
Первично-отдаленные метастазы	49/242	20,2
МТС на брюшине	21	42,9
МТС в печени	13	26,5
МТС печень/брюшина	8	16,3
Лимфоузлы	7	14,3
Размеры опухоли	224	
T1 (<2 см)	2	0,9
T2 (2-5 см)	31	13,8
T3 (5-10 см)	76	33,9
T4 (>10 см)	115	51,3
Гистологический тип опухоли	238	
Веретенноклеточный тип	155	65,1
Эпителиоидноклеточный тип	34	14,3
Смешанный тип	49	20,6
Митотический индекс в 50 полях зрения (x400)	223	
≤5/50	66	29,6
6-10/50	66	29,6
>10/50	91	40,8
Некроз опухоли	223	
Нет некроза	80	35,9
Есть некроз	143	64,1
Частота мутаций <i>KIT</i> и <i>PDGFRA</i>	244	
<i>KIT</i>	168	68,9
<i>PDGFRA</i>	31	12,7
<i>KIT/PDGFRA WT</i>	45	18,4
Частота мутаций в различных экзонах	244	
9 экзон гена <i>KIT</i>	22	9,0
11 экзон гена <i>KIT</i>	140	57,4
13 экзон гена <i>KIT</i>	3	1,2
17 экзон гена <i>KIT</i>	3	1,2
12 экзон гена <i>PDGFRA</i>	10	4,1

Продолжение таблицы 3

18 экзон <i>PDGFRA</i>	21	8,6
<i>KIT/PDGFRA WT</i>	45	18,4
ГИСО <i>KIT/PDGFRA WT</i>	45/244	18,4
SDH-дефицитные	13	28,9
<i>BRAF</i>	6	13,3
NF1	2	4,4
<i>KIT/PDGFRA/SDH/BRAF WT</i>	24	53,3

На основании ретроспективных данных для более объективного анализа и оценки отдаленных результатов все больные (n=244) были разделены на 4 группы с учетом вида применяемого лечения. В первую группу вошли пациенты, которым выполнена операция без нео- или адъювантной таргетной терапии, что составило 61,1% (149/244) случаев. Рецидив возник у 63,8% (95/149) пациентов, которым в дальнейшем была применена таргетная терапия (иматиниб, сунитиниб, регорафениб).

Вторая группа пациентов, которым выполнена операция с адъювантной терапией иматинибом, составила 25,4% (62/244). Прогрессирование наступило у 40,3% (25/62) больных. Вторую и третью линию (сунитиниб и регорафениб) получили 21,0% (13/62) и 3,2% (2/62) пациентов, соответственно.

Третья группа – это пациенты, которые получили только таргетную терапию, что составило 6,6% (16/244).

Четвертая группа пациентов, которая получила предоперационную таргетную терапию иматинибом, составила 6,1% (15/244). Рецидив в данной группе возник у 53,3% (8/15) пациентов.

Анализ выживаемости в зависимости от вида применяемого лечения с учетом клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик был применен для всех пациентов.

Пациенты ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа (n=45) были исследованы на мутации *BRAF* и экспрессию сукцинатдегидрогеназы В (SDHB). Из 45 пациентов, у 20 были отобраны материалы, которые были доступны для ИГХ анализа экспрессии SDHB, дефицит был выявлен у 13 пациентов. Среди пациентов ГИСО дикого типа были выявлены 2 пациента с нейрофиброматозом 1 типа (NF-1).

2.2 Морфологические и иммуногистохимические исследования

Морфологическое и ИГХ исследования были проведены в отделении патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России к.м.н., О.А. Ануровой [1, 7, 9]. Морфологическую оценку проводили на окрашенных гематоксилин-эозином 5 мкм парафиновых срезах опухолевых тканей операционных биопсий, фиксированных в нейтрализованном растворе 10% формалина. Оценивали морфологический тип клеток, количество митозов, наличие некроза.

Оценка митотического индекса была осуществлена путем выбора области с наибольшей митотической активностью, минуя области с некротическими и некробиотическим изменениями. Был произведен последовательный подсчет митотических фигур в 50 непрерывно расположенных полях зрения при увеличении объектива x400 (HPF), (Olympus BH-2; x40 high dry, x10 ocular; размер поля 0,2 мм 2, Olympus Corp., Нью-Йорк). В подсчет были включены фигуры как физиологического, так и патологического митоза, если таковые были обнаружены. Полученное, таким образом, количество митозов было использовано для стратификации пациентов по группам риска прогрессирования заболевания совместно с размером новообразования.

Оценка некротических изменений в ткани опухоли была произведена как на биопсийном, так и на операционном материале. Оценка производилась на светооптическом уровне (методом рутинной светооптической микроскопии) при просмотре стеклопрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином при увеличении объектива x400 (HPF), (Olympus BH-2; x40 high dry, x10 ocular; размер поля 0,2 мм 2, Olympus Corp., Нью-Йорк).

Наличие некроза опухоли констатировалось на основании гистологической оценки всех доступных опухолевых блоков. Морфологические признаки, позволяющие констатировать некротические изменения, включали коагуляционный некроз, характеризующийся скоплениями бесструктурного эозинофильного и базофильного ядерного детрита, с наличием апоптотических телец. Такие вторичные изменения в ткани опухоли как гиалинизация, фиброз и кистозные изменения как некроз не интерпретировались.

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием панелей маркеров, включавших: CD117, CD34, гладкомышечный актин (ГМА), виментин, десмин, нейроспецифическую енолазу (NSE), S100 протеин. ИГХ исследование проводили на депарафинизированных срезах опухолей пероксидазно-антипероксидазным методом (ПАП) с применением антител к CD117, CD34, ГМА, виментину, десмину, NSE, S100 протеину и SDHB для ГИСО дикого типа, разведя их в диагностической биосистеме – Primary Antibody Diluent в течение 30-50 минут. После инкубации, стекла со срезами промывали в Tris-HCL (pH 7,4-7,6) 3

раза по 5 минут. Для инкубации с полимером, меченным пероксидазой, применяли систему BioGenex. В качестве системы визуализации использовали диаминобензидин BioGenex DAB+. В завершении ИГХ-исследования ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера (DAKO) с последующей микроскопической оценкой патоморфологом.

Опухолевый материал у пациентов ГИСО *KIT/PDGFR*A дикого типа был исследован на экспрессию SDHB (к.м.н., Козлов Н.А.). Нарушение экспрессии SDHB является маркером инактивации функции комплекса SDH, в связи с чем проведен ИГХ анализ субъединицы В сукцинатдегидрогеназы (SDHB) с использованием кроличьих моноклональных антител SDHB (клон EP288, AC-0256RUOC, Epitomics Inc., 1:2000) с использованием аутостейнера Dako Link48 (система детекции Dako EnVision Flex). Опухоли считали SDHB-положительными при зернистом или однородном окрашивании цитоплазмы (Рисунок 4).

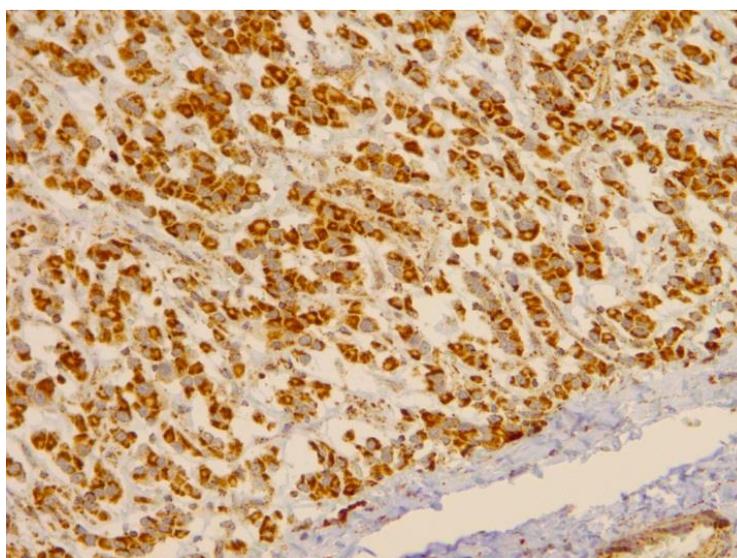


Рисунок 4 – Гастроинтестинальная стромальная опухоль, эпителиоидноклеточный тип. Клетки опухоли диффузно экспрессируют SDHB, увеличение x200

ГИСО были определены как SDHB-дефицитные при отсутствии экспрессии маркера, но при наличии экспрессии во внутреннем положительном контроле (например, эпителиальные, эндотелиальные, гладкомышечные и стромальные клетки), (Рисунок 5) [99].

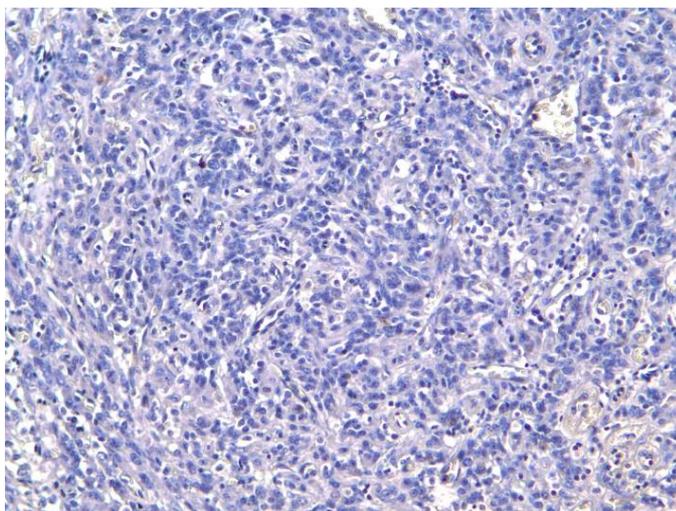


Рисунок 5 – Гастроинтестинальная стромальная опухоль, эпителиоидноклеточный тип. Экспрессия SDHB в клетках опухоли отсутствует, увеличение x200

2.3 Молекулярно-генетические исследования

Молекулярно-генетические исследования были проведены в лаборатории онкогеномики НИИ канцерогенеза НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина в 2005-2017 гг. к.м.н. И.С. Беляковым и к.б.н., И.В. Цыгановой (зав. лаборатории проф. Н.Н. Мазуренко), как описано в публикациях [2, 6-8].

Более 200 препаратов ДНК были получены при макродиссекция парафиновых срезов опухолевой ткани, для чего в отделении патологической анатомии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН делали 2-3 серийных среза толщиной 5 мкм, которые подвергали депарафинизации и регидратации. Референсный срез опухоли, окрашенный гематоксилин-эозином, был охарактеризован патологом: проведена верификация и локализация опухолевых очагов и участков нормальной ткани, дана характеристика морфологического типа клеток и злокачественности опухоли (количество митозов в 50 полях зрения, наличие некроза, полиморфизм и др.). С серийного среза в соответствии с референсным собирали опухолевые клетки в буфер состава: 0,01M Tris-HCl, 0,5% Tween 20, протеиназа К (250 мкг/мл) (18 Ед.ак./мг, Sigma), и инкубировали при 55°C в течение ночи. Фермент инактивировали в термостате при 95°C 10 мин. и концентрацию ДНК определяли на спектрофотометре NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, Германия).

В 28 случаях ДНК была получена из опухолевой ткани операционных бтопсий, хранившихся в жидком азоте. Для этого образцы опухолевой ткани (~300мг) гомогенизировали, инкубировали в буфере с протеиназой К (50мМ Tris HCl pH 8.0, 50мМ EDTA, 0,25% лаурилсаркозила и 500мкг/мкл протеиназы К (Хеликон) в течение ночи при +37°C и подвергали

фенол-хлороформной экстракции. Препараты ДНК пересаждали в этаноле и растворяли в 50-100 мкл ТЕ-буфера pH 7,4 (10мМ Tris-HCl pH 7,4, 1мМ ЭДТА pH 8,0).

Определение мутаций в генах *KIT*, *PDGFRA* и *BRAF* проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Праймеры к экзонам генов *KIT*, *PDGFRA* были подобраны И.С.Беляковым с помощью нуклеотидной последовательности генов *KIT* и *PDGFRA* и их мРНК, программы OLIGO 6.0. Праймеры к гену *BRAF* взяты из публикации [128].

В работе были использованы следующие праймеры:

<i>Ex.9 KIT for: 5' - AAA AGT ATG CCA CAT CCC AAG TG - 3'</i>	<i>T_{пл} = 66</i>
<i>Ex.9 KIT rev: 5' - AGA AAT GAC ATG GTC AAT GTT GG - 3'</i>	<i>T_{пл} = 64</i>
<i>Ex.11 KIT for: 5' - TAG CTG GCA TGA TGT GCA TT - 3'</i>	<i>T_{пл} = 58</i>
<i>Ex.11 KIT rev: 5' - TGG AAA GCC CCT GTT TCA TA - 3'</i>	<i>T_{пл} = 58</i>
<i>Ex.13 KIT for: 5' - CTTACCTTGTTGTCTTCCTTC - 3'</i>	<i>T_{пл} = 60</i>
<i>Ex.13 KIT rev: 5' - CCAAGCAGTTTATAATCTAGCA - 3'</i>	<i>T_{пл} = 60</i>
<i>Ex.17 KIT for: 5' - GTTTTCTTTTCTCCTCCAACCTA - 3'</i>	<i>T_{пл} = 64</i>
<i>Ex.17 KIT rev: 5' - CCTAGACAGGATTTACATTATGA - 3'</i>	<i>T_{пл} = 62</i>
<i>Ex.12 PDGFRA for: 5' - TCC AGT CAC TGT GCT GCT TC - 3'</i>	<i>T_{пл} = 62</i>
<i>Ex.12 PDGFRA rev: 5' - GCA AGG GAA AAG GGA GTC TT - 3'</i>	<i>T_{пл} = 62</i>
<i>Ex.14 PDGFRA for: 5' - TGG TAG CTC AGC TGG ACT GAT - 3'</i>	<i>T_{пл} = 64</i>
<i>Ex.14 PDGFRA rev: 5' - GGG ATG GAG AGT GGA GGA TT - 3'</i>	<i>T_{пл} = 62</i>
<i>Ex.18 PDGFRA for: 5' - CAT TTC AgC AAC AgC AgC AT - 3'</i>	<i>T_{пл} = 58</i>
<i>Ex.18 PDGFRA rev: 5' - ATT ggT gTC CTg CTT CCT Tg - 3'</i>	<i>T_{пл} = 60</i>
<i>Ex.15 BRAF for: 5' - TCATAATGCTTGCTCTGATAGG - 3'</i>	<i>T_{пл} = 62</i>
<i>Ex.15 BRAF rev: 5' - GGCCAAAAATTTAATCAGTGGA - 3'</i>	<i>T_{пл} = 60</i>

Реакционная смесь для ПЦР содержала: 60vM TrisHCl pH 8.8, 16vM (NH₄)₂SO₄, 0,1% Tween-20, 10% глицерина, 0,2мМ каждого нуклеозидтрифосфата, 0,6 мкМ каждого праймера, 2 ед. Таq-полимеразы и 100нг ДНК. Параметры температурного цикла ПЦР: начальная денатурация 4 мин. при 94°C. ; 40 циклов - денатурация ПЦР продукта 30с. при 94°C, отжиг праймеров в течение 30с. согласно указанной температуре плавления, элонгация 45с. при 72°C; терминальная элонгация при 72°C в течение 10 мин. Реакция проводилась на амплификаторе «Терцик 1» (НПФ ДНК-Технология, Россия) или MJ Mini (BioRad, США).

Продукты ПЦР разделяли электрофорезом в 2% агарозном геле в трис-ацетатном буфере (1xTAE) в течение 30 мин с постоянной силой тока 3 - 5 V/cm². Продукты амплификации ДНК сканировали при ультрафиолетовом освещении с использованием системы документирования гелей «Gel Imager» (Россия). Результаты электрофореза обрабатывали в программе Adobe Photoshop 9.0.

Продукты ПЦР очищали методом пересадения спиртом, охлаждённым до -20°C 70% этанолом и высушивали в термостате при 37°C или вакуумной центрифуге SpeedVac (Thermo Fisher Scientific Inc., США). Секвенирование проводили с помощью набора реактивов ABI PRISM® BigDye™ Terminator v.3.1 с последующим анализом продуктов реакции на автоматическом секвенаторе ДНК ABI PRISM 3100-Avant.

Параметрический файл с результатами секвенирования анализировали в программном комплексе Vector NTI (InfoMax Inc., Великобритания). Секвенс ПЦР-продуктов определяет последовательность аллелей гена опухолевой и нормальной ДНК. Применение микродиссекции среза опухоли позволяет минимизировать количество нормальных клеток, ДНК которых мешает детекции мутаций. Результат прямого секвенирования является наложением параметрических данных последовательности ПЦР-продуктов нормального и мутантного аллелей. Мутация онкогена может быть выявлена методом прямого секвенирования при содержании мутантного аллеля не менее 15%.

2.4 Методы статистического анализа данных

Статистический анализ, расчет и графические построения проводились с помощью программ Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics (Version 22.0, 2013, Чикаго, США). Рассчитывалось среднее значение показателей, медиана. С помощью однофакторного статистического анализа прогностической значимости с учетом основных клинико-морфологических, молекулярно-генетических признаков и показателей общей выживаемости пациентов, были отобраны наиболее значимые показатели. Проведен анализ факторов, влияющих на отделенные результаты. В рамках отдаленных результатов оценивали общую 5-летнюю, 10-летнюю и 15-летнюю выживаемость. Длительность периода до прогрессирования считалось время от проведения специфического лечения до возникновения прогрессирования опухоли в месяцах.

Анализ общей и безрецидивной выживаемости проводили по методу Каплан-Майера. Достоверность различий между группами определяли с использованием теста log-rank. Различия статистически значимыми считались при $p < 0,05$. Проведен пошаговый однофакторный анализ данных с включением всех факторов, имеющих достоверное влияние на выживаемость. Проведен многофакторный анализ по Кокс (Cox).

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГИСО И ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1. Общая характеристика

Нами проведено ретроспективное исследование и анализ больных ГИСО с целью определения клинико-морфологических характеристик и прогностических факторов. В исследование были включены 244 пациента ГИСО, среди них 99 (40,6%) мужчин и 145 (59,4%) женщин, (соотношение мужчин/женщин = 0,7). В нашей когорте заболеваемость женщин была выше, чем мужчин, в отличие от зарубежных данных (Рисунок 6) [237].

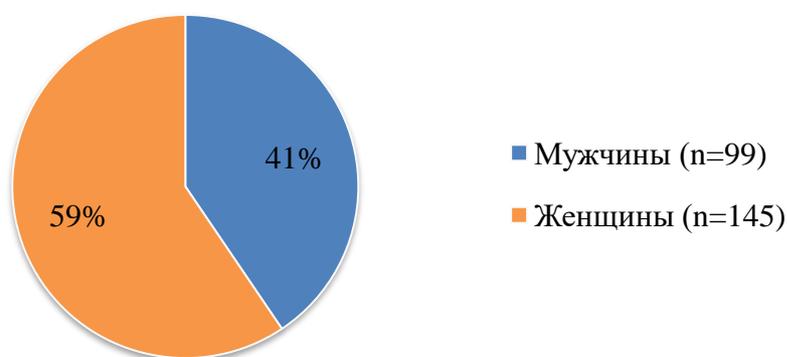


Рисунок 6 – Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с первичной гастроинтестинальной стромальной опухолью

Медиана возраста пациентов составила 56 лет, возраст варьировал от 10 до 78 лет. Средний возраст женщин составил 51,9 лет, мужчин – 55,1 лет, что на 10 лет моложе, чем зарубежом, где средний возраст составляет 65-69 лет [56, 163, 196, 237, 245]. При этом заболеваемость женщин в возрасте до 30 лет значительно (в 5 раз) превышала заболеваемость мужчин.

Распределение пациентов в зависимости от возраста представлено на рисунке 7.

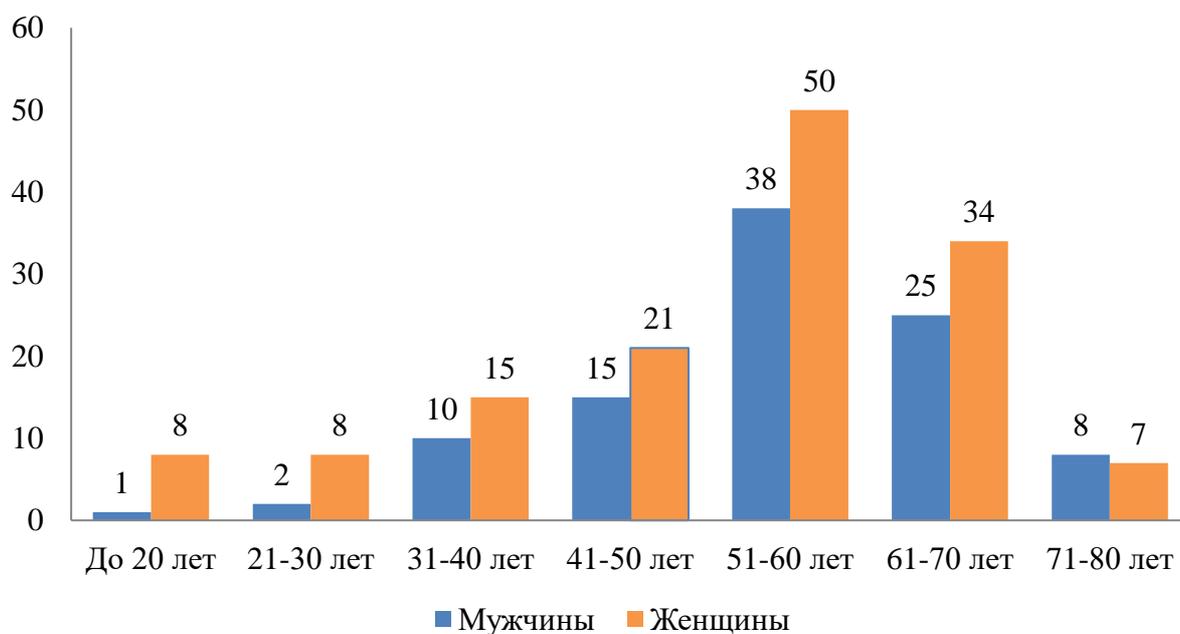


Рисунок 7 – Частота встречаемости ГИСО в зависимости от возраста пациентов

При оценке отдаленных результатов 110 (45,1%) пациентов умерли, прогрессирование наступило – у 137 пациентов (56,1%).

Медиана общей выживаемости женщин ГИСО в общей популяции (ITT) составила 149 (95% ДИ: 129,1-168,9) месяцев, у мужчин – 102 (95% ДИ: 67,3-136,7) месяца. Общая 10-ти и 15-ти летняя выживаемость у женщин составила 58% и 39%, а у мужчин 42% и 25%, соответственно ($\chi^2=6,656$, $p=0,010$), (Рисунок 8).

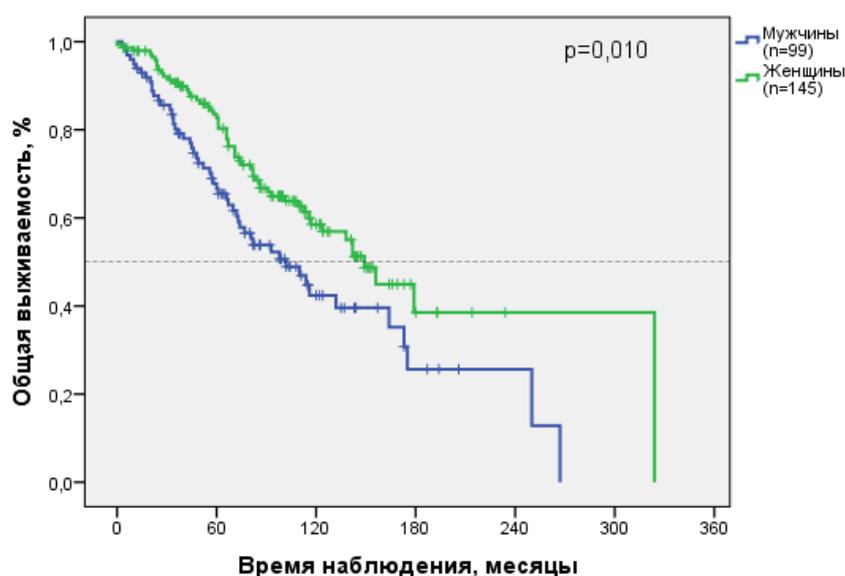


Рисунок 8 – Общая выживаемость пациентов ГИСО разного пола, получавших комбинированное лечение

Таким образом, выживаемость женщин с ГИСО достоверно выше, чем мужчин ($p=0,010$).

3.2. Клиническая характеристика

Бессимптомное течение заболевания выявлено у 38,7% (94/244) пациентов. В остальных случаях болезнь, в основном, проявлялась болевым синдромом (35,5%, 87/244) и желудочно-кишечными кровотечениями (20%, 49/244). В меньшей степени заболевание проявлялось в виде похудения (2%, 5/244), гипертермии (2%, 5/244), острой кишечной непроходимости (1,2%, 3/244), дисфагии (0,4%, 1/244) и кожной сыпи (0,4%, 1/244), (Рисунок 9).

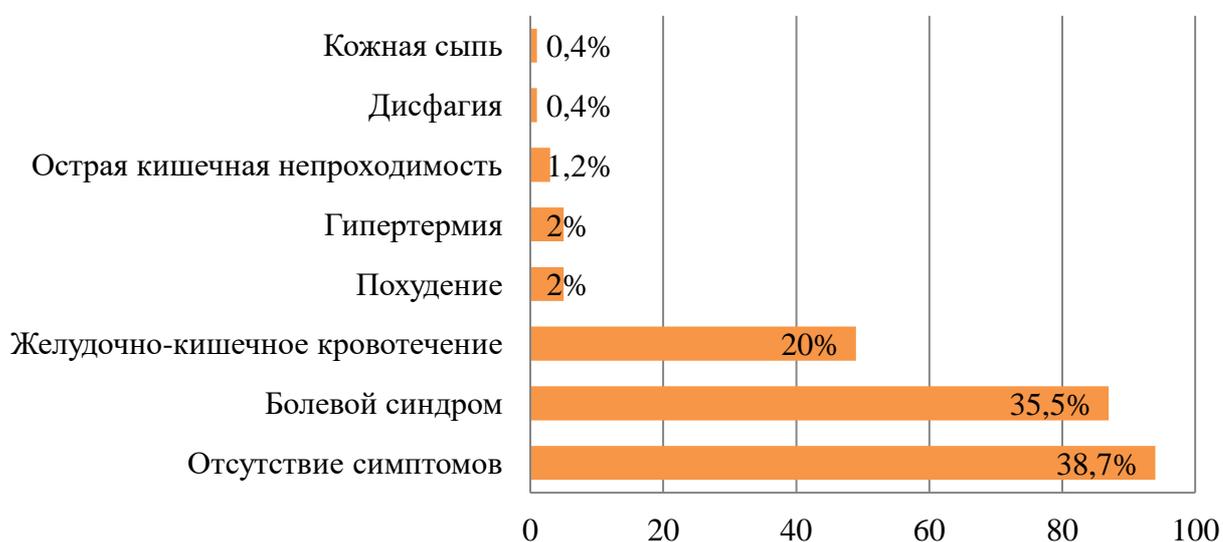


Рисунок 9 – Частота клинических симптомов у больных ГИСО

3.3. Морфологическая характеристика

При анализе первичной локализации ГИСО у подавляющего большинства пациентов опухоль располагалась в желудке у 50,0% (122/244) и тонкой кишке – у 37,7% (92/244), при этом в двенадцатиперстной кишке – у 8,2% (20/244) и тощей/подвздошной кишке – у 29,5% (72/244) пациентов. В толстой кишке ГИСО встречалась реже – в 6,2% (15/244), причем в прямой кишке – в 4,9% (12/244), а в ободочной кишке – в 1,2% (3/244) случаев. Также в 5,7% (14/244) случаев опухоли не имели первичной органной принадлежности и трактовались как экстраорганные ГИСО (ЭГИСО), данные опухоли располагались, как правило, в большом сальнике или забрюшинно. Также в одном случае (0,4%) опухоль выявлена в пищеводе (Рисунок 10).

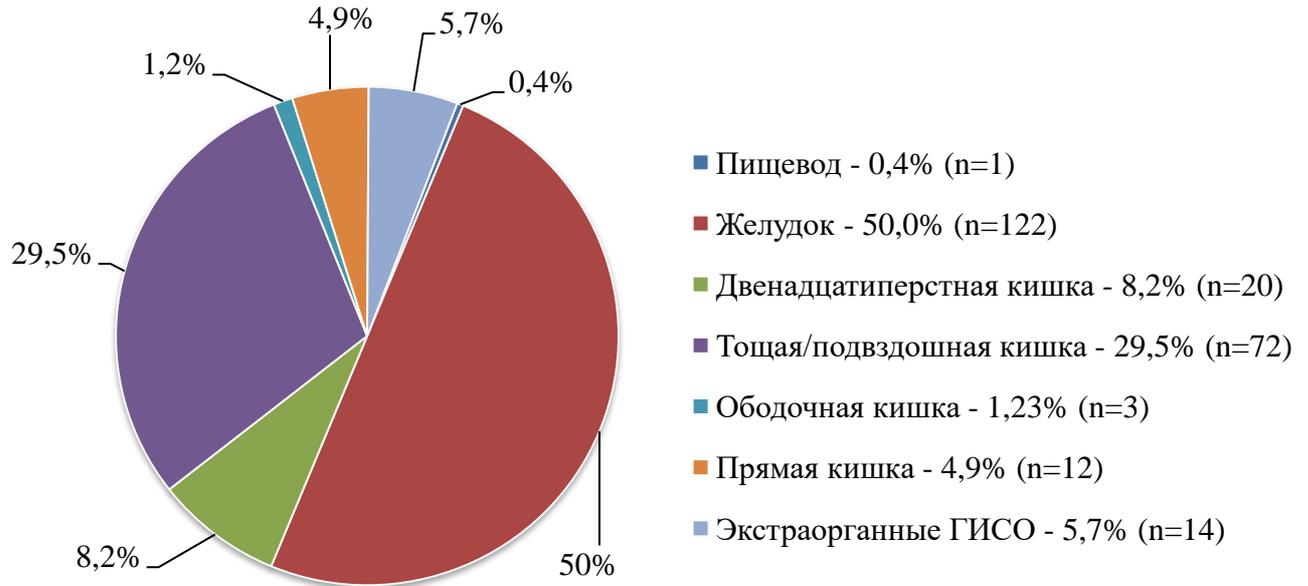


Рисунок 10 – Локализация первичной опухоли у 244 пациентов ГИСО

Общая выживаемость (ОВ) пациентов, получивших комбинированное лечение, статистически значимо зависела от локализации первичной опухоли, как показано на рисунке 11 и в таблице 4.

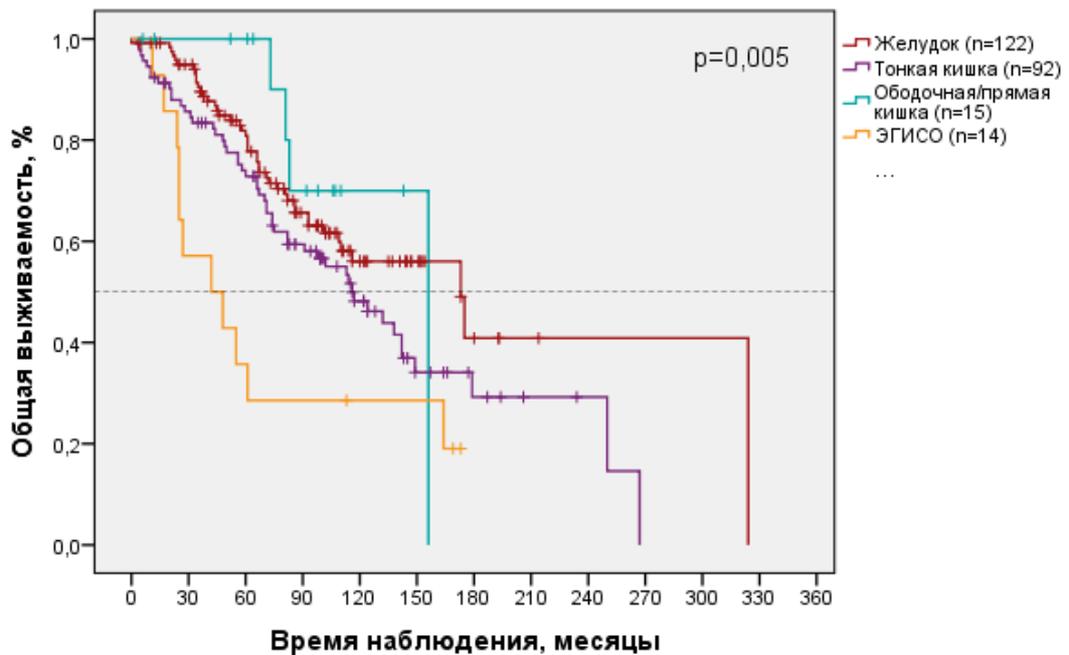


Рисунок 11 – Общая выживаемость пациентов ГИСО (n=224) в зависимости от локализации первичной опухоли

Худшая выживаемость наблюдалась у пациентов с ЭГИСО, где медиана ОВ составила 42 (95% ДИ: 3,5-80,5) месяца и у пациентов ГИСО тонкой кишки, где медиана ОВ составила 116 (95% ДИ: 85,8-146,2) месяцев. Наилучшая выживаемость отмечена у пациентов ГИСО желудка, где медиана ОВ составила 173 (95% ДИ: 110,9-235,0) месяца. ОВ больных ГИСО ободочной и прямой, составила 156 месяцев.

Таблица 4 – Сравнение общей выживаемости больных ГИСО в зависимости от локализации первичной опухоли

Группы сравнения		ОВ (p - log-rank test)
Желудок (n=122)	Тонкая кишка (n=92)	p=0,072
Желудок (n=122)	Толстая кишка (n=15)	p=0,586
ЭГИСО (n=14)	Желудок (n=122)	p<0,001
ЭГИСО (n=14)	Тонкая кишка (n=92)	p<0,001
ЭГИСО (n=14)	Толстая кишка (n=15)	p=0,020
Тонкая кишка (n=92)	Толстая кишка (n=15)	p=0,241

Размеры первичной опухоли у пациентов ГИСО варьировали от 1,5 до 40 см (Таблица 5). Уточнить размеры удалось у 224 из 244 пациентов. У большинства пациентов размеры опухоли на момент обращения превышали 10 см – в 51,3% случаев (115/224); в 33,9% (76/224) опухоль была размером 5-10 см, у 13,8% (31/224) пациентов опухоль была размером 2-5 см и у двух пациентов – менее 2 см. Более 70% ГИСО были локализованы в желудке и тонкой кишке и имели размеры первичной опухоли T3-T4 (UICC TNM classification, 8th ed.) [47].

Таблица 5 – Распределение ГИСО в зависимости от локализации и размеров опухоли (T1-T4)

Локализация опухоли	T1 (<2 см)	T2 (2-5 см)	T3 (5-10 см)	T4 (>10 см)
Желудок	1 (0,4%)	21 (9,4%)	37 (16,5%)	58 (25,0%)
Тошная/подвздошная кишка	1 (0,4%)	3 (1,3%)	27 (12,1%)	38 (16,0%)
Двенадцатиперстная кишка	-	7 (3,1%)	4 (1,8%)	7 (3,1%)
ЭГИСО	-	-	2 (0,9%)	9 (4,0%)
Прямая кишка	-	-	5 (2,2%)	-
Ободочная кишка	-	-	1 (0,4%)	2 (0,9%)
Пищевод	-	-	-	1 (0,4%)

Размеры первичной опухоли являются одним из важных прогностических факторов риска прогрессирования заболевания [111]. Нами прослежены отдаленные результаты в зависимости от размеров опухоли, где выявлены достоверные различия общей выживаемости. Худшая общая выживаемость отмечена у пациентов ГИСО размерами более 10 см, для которых медиана ОВ составила 102 (95% ДИ: 77,7-126,2) месяца ($\chi^2=19,992$, $p<0,0001$). Лучшая выживаемость отмечена у пациентов ГИСО менее 5 см и 5-10 см, для которых медиана ОВ не достигнута (Т1, Т2) при сроке наблюдения 25 лет и 250 (95% ДИ: 116,8-383,2) месяцев (Т3), соответственно, при этом статистически значимой достоверной разницы между двумя последними группами не выявлено (Рисунок 12, Таблица 6).

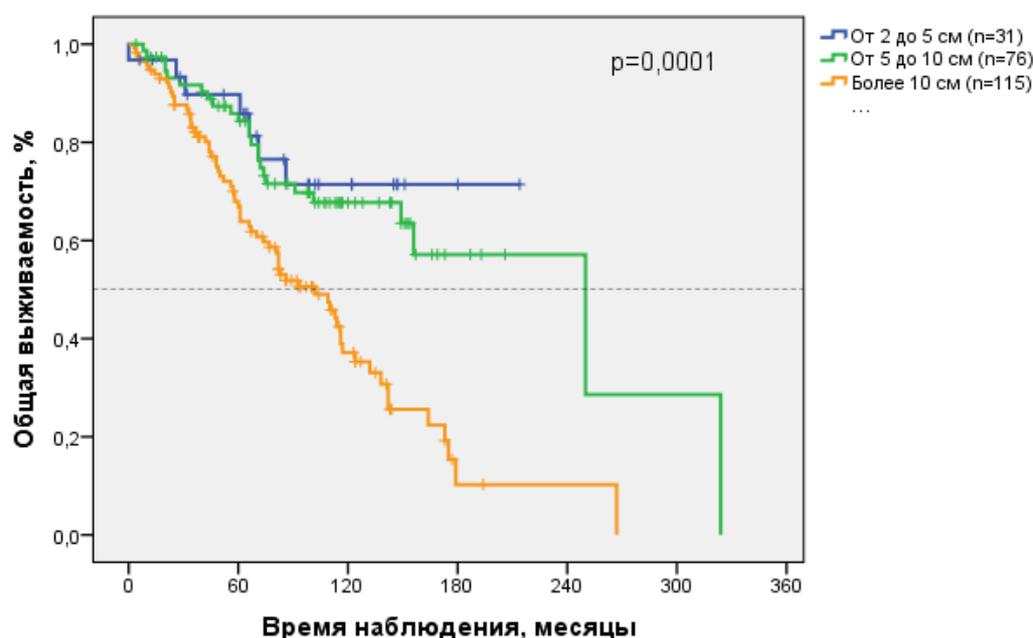


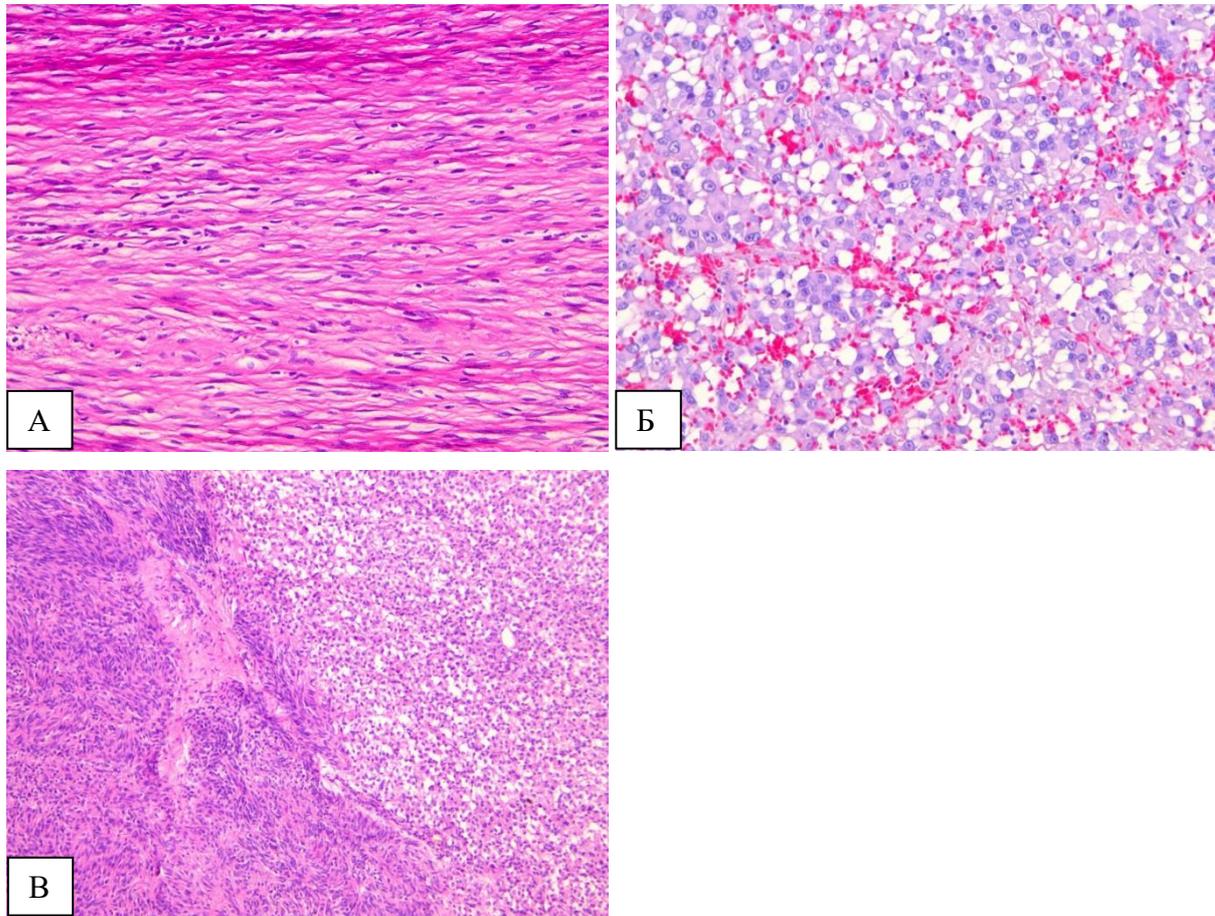
Рисунок 12 – Общая выживаемость пациентов ГИСО в зависимости от размеров первичной опухоли (n=222).

Таблица 6 – Сравнение общей выживаемости пациентов в зависимости от размеров ГИСО.

Группы сравнения		ОВ (p - log-rank test)
(Т2) От 2 до 5 см (n=31)	(Т3) От 5 до 10 см (n=76)	p=0,682
(Т2) От 2 до 5 см (n=31)	(Т4) Более 10 см (n=115)	p<0,0001
(Т3) От 5 до 10 см (n=76)	(Т4) Более 10 см (n=115)	p=0,003

Гистологический тип строения–опухоли был проанализирован у 238 из 244 пациентов. Веретенноклеточный тип ГИСО выявлен в 65,1% (155/238) случаев, эпителиоидноклеточный – в

14,3% (34/238) и 20,6% (49/238) пациентов имели ГИСО смешанного типа (Рисунок 13 А, Б, В, Таблица 7).



А – веретенноклеточный тип, **Б** – эпителиоидноклеточный тип, окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$. **В** – смешанный тип, окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 100$

Рисунок 13 – Гистологические варианты ГИСО

Как видно из таблицы 7, веретенноклеточный тип строения опухоли выявлен более чем у половины больных ГИСО желудка – в 70 из 118 (59,3%) случаев и у больных ГИСО тонкой кишки – в 63 из 91 (69,2%) случаев. Отмечена высокая частота веретенноклеточного типа опухоли в толстой кишке – в 13 из 15 (86,7%) случаев. Эпителиоидноклеточный и смешанный варианты преимущественно характерны для ГИСО желудка, 16,1% и 24,6% случаев, соответственно. У больных ГИСО прямой кишки и пищевода эпителиоидноклеточный тип не выявлен.

Таблица 7 – Частота локализаций ГИСО в зависимости от гистологического типа опухоли (n=238)

Локализация ГИСО	Веретенноклеточный тип, n (%)	Эпителиоидноклеточный тип, n (%)	Смешанный тип, n (%)
Желудок (n=118)	70 (59,3%)	19 (16,1%)	29 (24,6%)
Двенадцатиперстная кишка (n=20)	16 (80,0%)	1 (5,0%)	3 (15,0%)
Тощая/подвздошная кишка (n=71)	47 (66,2%)	10 (14,1%)	14 (19,7%)
Ободочная кишка (n=3)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0
Прямая кишка (n=12)	11 (91,7%)	0	1 (8,33%)
Пищевод (n=1)	1 (100%)	0	0
ЭГИСО (n=13)	8 (61,5%)	3 (23,1%)	2 (15,4%)
Всего, (n)	155 (65,1%)	34 (14,3%)	49 (20,6%)

В российской популяции на основании исследования нашей когорты частота смешанного варианта практически вдвое выше, чем в зарубежной литературе [179, 183]. При анализе общей выживаемости пациентов ГИСО, не выявлено статистических различий в зависимости от гистологического типа опухоли (Рисунок 14, Таблица 8).

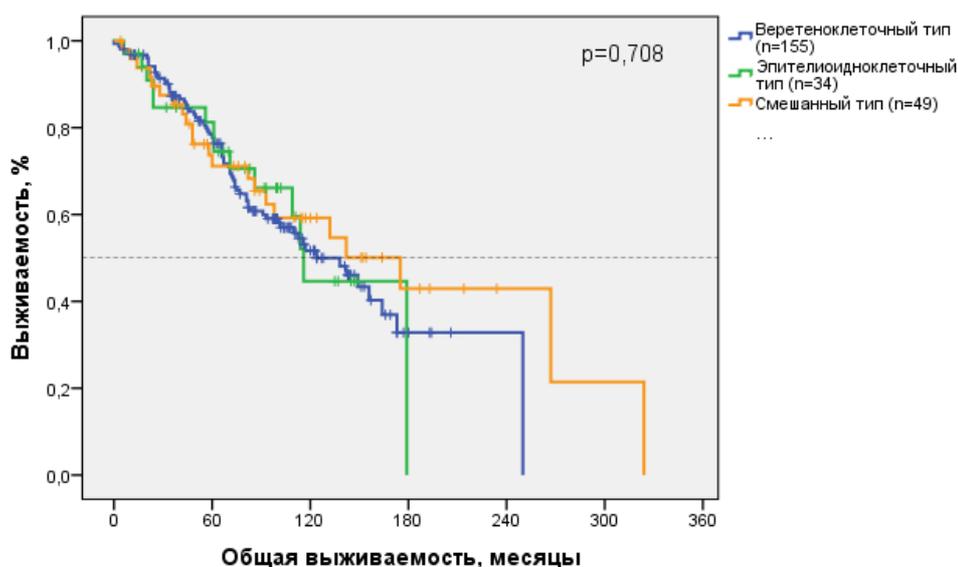


Рисунок 14 – Общая выживаемость пациентов ГИСО в зависимости от гистологического типа опухоли

Таблица 8 – Общая выживаемость пациентов ГИСО в зависимости от гистологического типа опухоли

	Медиана ОВ (мес.)	95% доверительный интервал	P (log-rank)
Веретенноклеточный	124	94,2-153,8	0,708
Эпителиоидноклеточный	116	105,0-126,9	
Смешанный	175	81,1-268,8	

Наличие очагов некроза опухоли оценено в 223 случаях: некроз выявлен в 143 случаях (64,1%), а в 80 (35,9%) случаях – отсутствовал (Рисунок 15). При оценке общей выживаемости в зависимости от наличия некроза статистически значимых различий не выявлено, однако тенденция к худшей выживаемости отмечена у пациентов с ГИСО с некрозом опухоли, где медиана ОВ составила 117 (95% ДИ: 87,0-147,0) месяцев против 149 (95% ДИ: 115,0-182,9) месяцев, как показано на рисунке 15 ($\chi^2=2,262$, $p=0,133$).

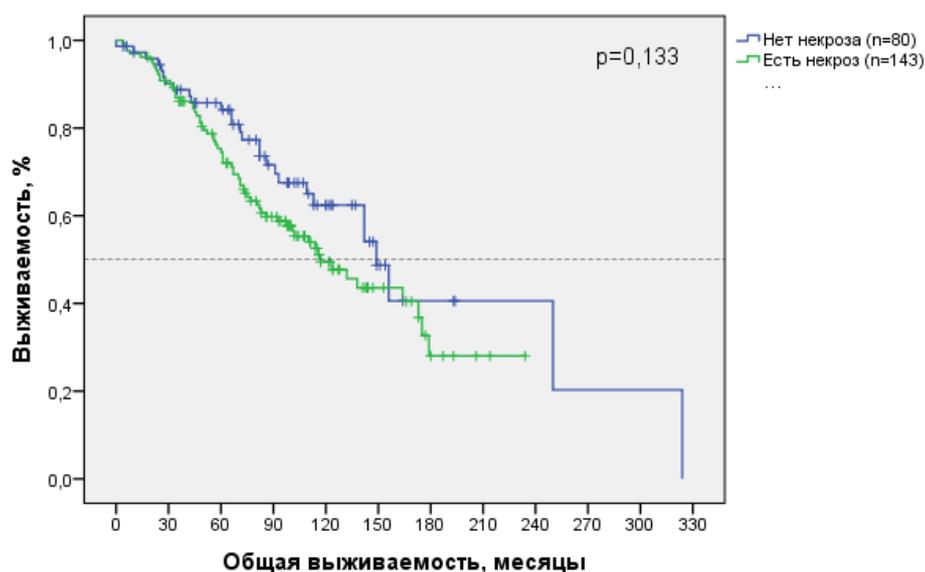


Рисунок 15 – Общая выживаемость пациентов ГИСО в зависимости от наличия некроза опухоли

Митотический индекс является важным прогностическим фактором [112]. В нашем исследовании митотический индекс был определен у 223 пациентов ГИСО. ГИСО с высоким митотическим индексом (>5 митозов в 50 полях зрения) наблюдались в 70,4% случаев (n=157), как показано таблице 9.

Таблица 9 – Митотический индекс у больных ГИСО

Митотический индекс, в 50 полях зрения (x400)	%, n
≤5/50	29,6% (66/223)
6-10/50	29,6% (66/223)
>10/50	40,8% (91/223)

При анализе общей выживаемости пациентов ГИСО, достоверных различий между группами с митотическим индексом до 5/50 HPF (n=66) и от 6/50 до 10/50 HPF (n=66) не выявлено, где медиана ОВ составила 149 (95% ДИ: 118,8-179,2) и 138 (95% ДИ: 72,6-203,4) месяцев, соответственно. Однако ОВ достоверно хуже у пациентов ГИСО с митотическим индексом выше 10/50 HPF, где медиана ОВ составила 86 (95% ДИ: 59,4-112,5) месяцев ($\chi^2=9,956$, $p=0,007$), (Рисунок 16, таблица 10).

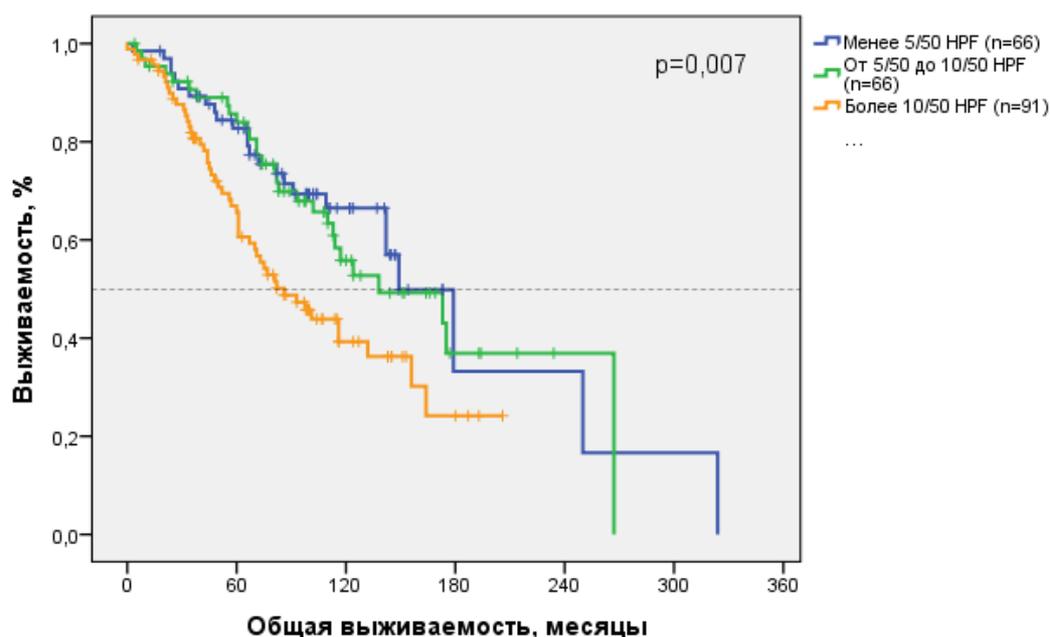


Рисунок 16 – Общая выживаемость пациентов ГИСО в зависимости от количества митозов в 50 полях зрения (x400)

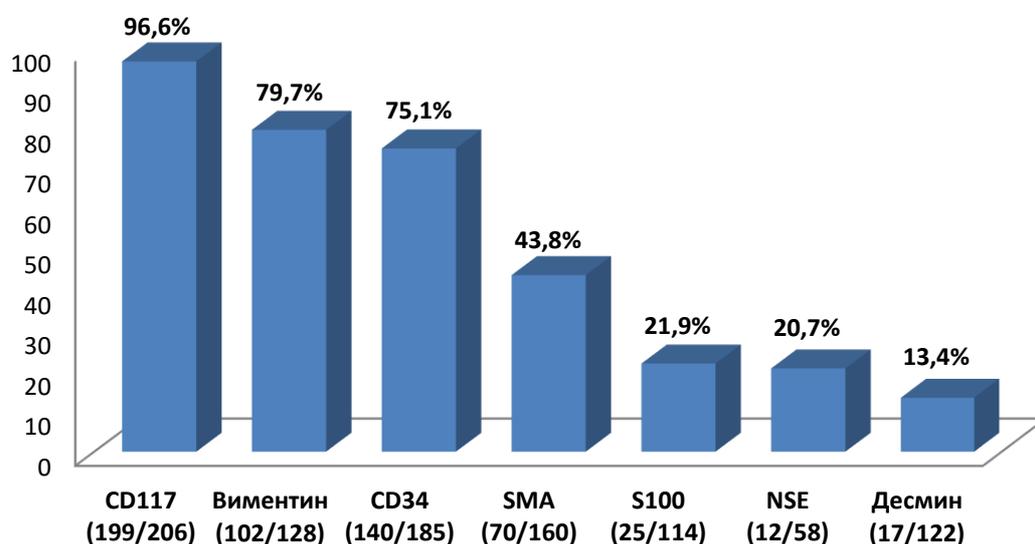
Таблица 10 – Сравнения ОБ больных ГИСО в зависимости от митотического индекса

Группы сравнения		ОБ (p - log-rank test)
Менее 5 митозов (n=66)	От 6 до 10 митозов (n=66)	p=0,648
Менее 5 митозов (n=66)	Более 10 митозов (n=91)	p=0,007
От 6 до 10 митозов (n=66)	Более 10 митозов (n=91)	p=0,018

3.4. Иммуногистохимическая характеристика

Экспрессия рецептора КИТ (антиген CD117) определяется в 95% ГИСО и является диагностическим иммуногистохимическим маркером, позволяющим отличить ГИСО от других мезенхимальных опухолей ЖКТ [119, 226].

В нашем исследовании экспрессия маркера CD117 отмечена в 96,6% (199/206), CD34 – в 75,7% (140/185), среди других маркеров обращает внимание высокая экспрессия виментина – в 79,7% (102/128) ГИСО. В меньшей степени отмечена экспрессия гладкомышечного актина (SMA) – в 43,8% (70/160), S100 протеина – в 21,9% (25/114), NSE – в 20,7% (12/46) и десмина – в 13,4% (17/127) ГИСО. (Рисунок 17).

**Рисунок 17** – Частота экспрессии иммуногистохимических маркеров ГИСО.

3.5. Характеристика отдаленных метастазов ГИСО

Метастазы присутствовали у 20,2% (49/242) первичных пациентов на момент обращения. Медиана возраста составила 52 года. Наиболее часто ГИСО метастазировали

имплантационно по брюшине – в 42,9% (21/49) случаев. У 26,5% (13/49) пациентов выявлены метастазы в печени, у 16,3% (8/49) – синхронное поражение печени и брюшины, у 14,3% (7/49) выявлены первичные метастазы в регионарных лимфоузлах, у двух – синхронные метастазы в печени и у трех – поражение печени и брюшины (Таблица 11).

Таблица 11 – Распределение больных ГИСО в зависимости от первичной локализации опухоли и метастазов

Локализация первичной ГИСО	Локализация метастазов (n=49)			
	Брюшина, n (%)	Печень, n (%)	Брюшина + Печень, n (%)	Лимфатические узлы, n (%)
Желудок (n=122)	5 (10,2)	4 (8,2)	5 (10,2)	6 (12,2)
Двенадцатиперстная кишка (n=20)	-	1 (2,0)	-	-
Тошная/подвздошная кишка (n=72)	10 (20,4)	6 (12,2)	2 (4,1)	-
Прямая кишка (n=12)	1 (2,0)	-	-	1 (2,0)
ЭГИСО (n=14)	5 (10,2)	2 (4,1)	1 (2,0)	-
Всего: n (%)	21 (42,9)	13 (26,5)	8 (16,3)	7 (14,3)

Как видно из таблицы 11, высокий риск метастазирования у первичных пациентов характерен для ГИСО тонкой кишки, что составило 20,6% (19/92), в меньшей степени ГИСО желудка – 16,4% (20/122). При этом только у одного из 20 (5%) пациентов ГИСО двенадцатиперстной кишки выявлены метастазы в печени, что характеризует менее агрессивное течение, чем у пациентов с ГИСО тощей и подвздошной кишки (18 из 72 пациентов – 25%). Также у пациентов ЭГИСО – у 8 из 14 (57,1%) пациентов, выявлены отдаленные метастазы, что подтверждает крайне высокую агрессивность опухоли у этой группы больных. При этом поражение лимфоузлов в большей степени характерно для ГИСО желудка (n=6), хотя в одном случае мы обнаружили метастазы в лимфоузлах параректальной клетчатки у пациента ГИСО прямой кишки.

Медиана общей выживаемости пациентов с отдаленными метастазами ГИСО составила 70 месяцев (95% ДИ: 9,4-130,6), в то время как у пациентов с локализованными формами опухоли медиана ОВ составила 149 месяцев (95% ДИ: 113,7-184,3), (p=0,013), (Рисунок 18).

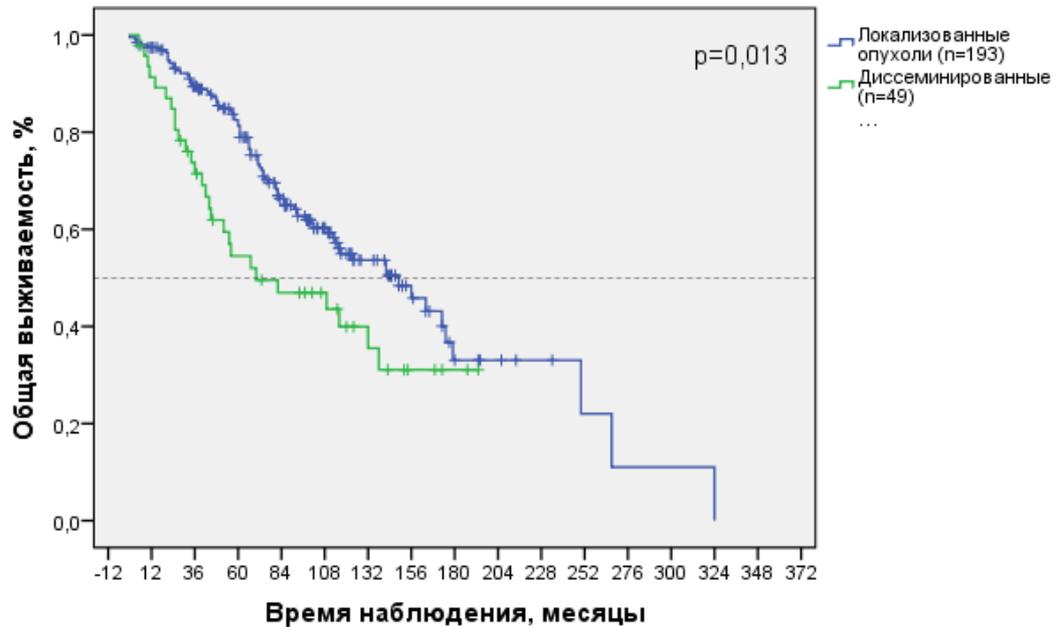


Рисунок 18 – Общая выживаемость больных ГИСО с наличием и отсутствием отдаленных метастазов

3.6. Обсуждение

Нами проведено ретроспективное исследование и анализ больных ГИСО с целью определения клинко-морфологических характеристик и прогностических факторов. Заболеваемость ГИСО в нашей когорте была выше у женщин, чем у мужчин и составила 145 против 99 случаев (соотношение муж/жен = 0,68). По данным зарубежных исследований среди европейцев (французы, норвежцы, шведы, хорваты) частота заболевания у мужчин и женщин одинакова (1:1), хотя по некоторым данным чаще болеют женщины (соотношение муж/жен = 0,75-0,9), тогда как в США, Китае, Южной Америке выше заболеваемость у мужчин (соотношение муж/жен = 1,2-1,5) [163, 237]. Общая выживаемость женщин с ГИСО выше, чем мужчин, и медиана ОВ составила 149 против 102 месяцев (p=0,01). Аналогичные результаты были получены в работе V.D. Graaf и соавт., где результат 5-летней выживаемости женщин лучше, чем мужчин (48,2% против 88,8%) [250]. Противоречивые результаты демонстрирует работа Н. Uzunoglu и соавт., где медиана ОВ у женщин ниже, чем у мужчин (p=0,006) [249]. Медиана возраста больных ГИСО в нашей популяции составила 56 лет, что на 10 лет моложе, чем в среднем зарубежом, где средний возраст составляет 65 – 69 лет [56, 163, 196, 237, 245], что подтверждает данные, полученные ранее [1, 2, 5, 7, 8, 9, 10].

В 61,3% случаев у больных выявлены клинические симптомы в основном за счет болевого синдрома (35,5%) и желудочно-кишечных кровотечений (20%). По данным

зарубежных исследований, желудочно-кишечные кровотечения являются превалирующим симптомом у пациентов с ГИСО тонкой кишки (до 28%) и желудка (50%). У 25% пациентов с ГИСО заболевание протекает бессимптомно, боли и дискомфорт в животе выявляют у 31% больных [48, 58, 137, 187, 196].

При анализе первичной локализации у большинства пациентов опухоль располагалась в желудке (50%), тонкой кишке (37,7%). Реже опухоль локализовалась в ободочной кишке (1,2%), прямой кишке (4,9%) и в 5,7% случаев не имела первичной локализации (ЭГИСО). В одном (0,4%) случае опухоль выявлена в пищеводе. Сходные результаты подтверждают зарубежные и отечественные работы [1, 2, 7, 9, 10].

Общая выживаемость пациентов ГИСО в зависимости от локализации в общей когорте, показала статистически значимые результаты ($p=0,005$). Худшая выживаемость наблюдалась у пациентов ЭГИСО (медиана ОВ – 42 мес.), у пациентов ГИСО тонкой кишки и желудка медиана составила 116 и 173 месяца, соответственно ($p=0,072$).

Размеры ГИСО являются важным прогностическим фактором. В нашем исследовании пациенты с опухолью больше 10 см показали худшую выживаемость (медиана ОВ – 102 мес.), чем пациенты ГИСО размером менее 10 см ($p<0,0001$), при этом статистической значимой разницы между ГИСО размерами от 5 до 10 и менее 5 см выявлено не было.

Веретеночелюточный тип ГИСО наблюдался наиболее часто, в 65,1%. В нашей когорте частота ГИСО со смешанным гистологическим типом клеток (20,6%) практически вдвое выше [1, 2, 5, 7, 8, 9, 10], чем в зарубежной литературе [89]. Эпителиоидноклеточный тип ГИСО выявлен в 14,3% случаев. Анализ общей выживаемости пациентов с ГИСО в зависимости от гистологического строения клеток, статистических различий не выявил ($p=0,708$).

В 63,9% случаев ГИСО был выявлен некроз опухоли, что является неблагоприятным фактором прогноза, медиана ОВ составила 117 мес., против 149 мес., ($p=0,133$). Данные зарубежных авторов подтверждают факт неблагоприятного прогноза некроза опухоли в метаанализах Y. Mengshi и соавт. это показано как в отношении безрецидивной, так и общей выживаемости [173]. В работе R. Tyler и соавт. выявили 44,3% риск смерти или рецидива, по сравнению с 9,9% пациентов без некроза опухоли ($p<0,001$) [246]. В работе X. Liu и соавт. наличие некроза опухоли было связано с агрессивной биологией опухоли, такой как большой размер опухоли, высокий митотический индекс ($p<0,05$) [162].

При анализе выживаемости достоверных различий между группами с митотическим индексом менее 5/50 (медиана ОВ – 149 мес.) и 5-10/50 полях зрения (медиана ОВ – 138 мес.) не выявлено. Однако у пациентов ГИСО с митотическим индексом выше 10/50 НРФ выживаемость статистически значимо ниже (медиана ОВ – 86 мес., $p=0,007$).

Общая частота метастазирования у первично выявленных пациентов на момент обращения составила 20,2%, что соответствует литературным данным [94]. Наиболее часто ГИСО метастазировали по брюшине (42,9%), в печени – 26,5%. У пациентов ЭГИСО отмечен высокий риск метастазирования 57,1% (8 из 14 пациентов). Поражение лимфоузлов отмечено у 7 пациентов (2,9%), при этом у 6 первичная опухоль локализовалась в желудке. По данным многих зарубежных работ более высокие показатели метастазирования в лимфоузлах были описаны в определенных популяциях, включая детей, пациентов *KIT/PDGFR* дикого типа и пациентов ГИСО с дефицитом SDH [17, 18, 44, 144, 193, 216], что коррелируют с нашими данными. В работе Z.E. Stiles и соавт. частота выявления метастазов в лимфоузлах у пациентов ГИСО составила 6,0% (301/5018) [238]. Есть данные о более высокой частоте метастазирования в лимфоузлах – до 10% и выше [93, 103]. Медиана ОВ у первично диссеминированных больных составила 81 месяц.

ГЛАВА 4. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ И ИХ АССОЦИАЦИЯ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ

4.1. Общая клиничко-морфологическая характеристика ГИСО с учетом мутационного статуса опухоли

Молекулярно-генетический анализ ГИСО был проведен у всех 244 пациентов. Методом секвенирования по Сэнгеру были исследованы последовательности 11, 9, 13 и 17 экзонов гена *KIT* и 18, 12 и 14 экзонов гена *PDGFRA*.

Мутации в гене *KIT* обнаружены в 68,9% (n=168) ГИСО, в гене *PDGFRA* – в 12,7% (n=31) и в 18,4% ГИСО мутации *KIT* и *PDGFRA* не обнаружены (n=45), (Рисунок 19).

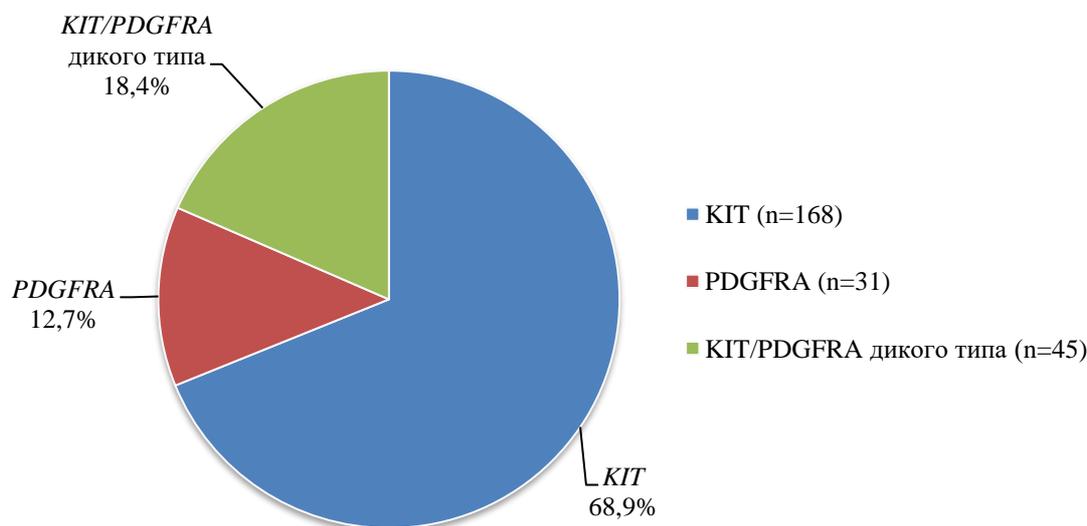


Рисунок 19 – Частота мутаций *KIT* и *PDGFRA* в 244 гастроинтестинальных стромальных опухолях

В подавляющем большинстве ГИСО мутации выявлены в 11-м экзоне гена *KIT*, что составило 57,4% (n=140), в 9-м экзоне мутации выявлены в 9,0% (n=22). Также обнаружены по три ГИСО (1,2%) с первичными мутациями в 13-м и 17-м экзонах *KIT*.

Мутации в 18-м экзоне гена *PDGFRA* выявлены в 8,6% (n=21), в 12-м экзоне – в 4,1% (n=10), в 14-м экзоне гена *PDGFRA* мутации не выявлены (Рисунок 20).

Как показано на рисунке 21, мутации в гене *KIT* выявлены преимущественно в ГИСО тонкой кишки (в 74 случаях из 92, 80,4%) и желудка (в 69 случаях из 122, 56,6%). Также важно

отметить высокую частоту мутаций в гене *KIT* в ГИСО прямой кишки (в 13 из 15 случаев, 86,7%) и ЭГИСО (в 11 из 14 случаев, 78,6%), а также в единственном случае ГИСО пищевода.

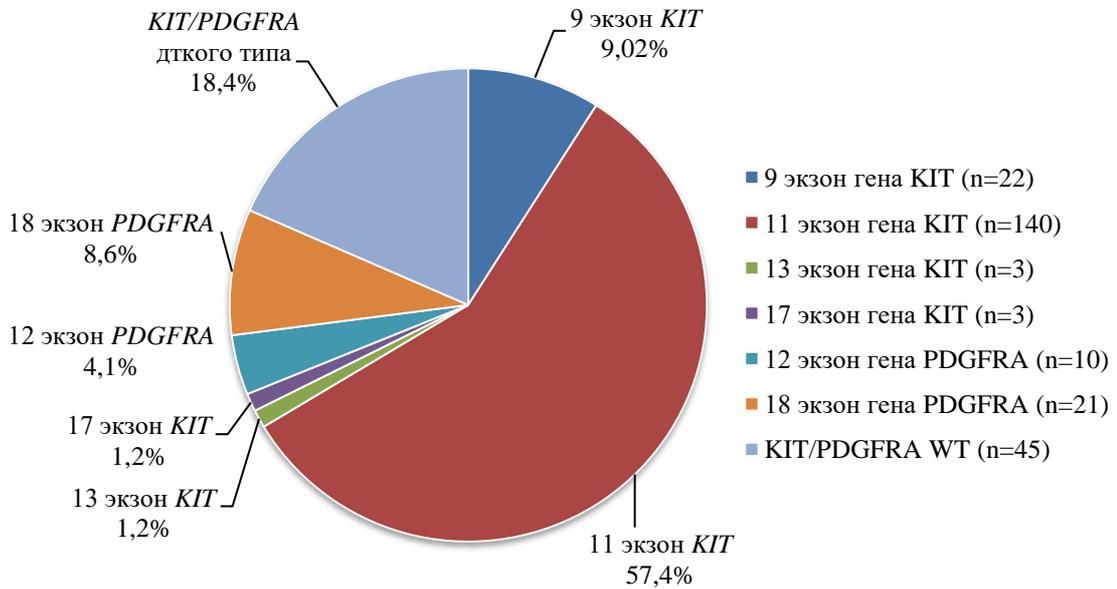


Рисунок 20 – Частота ГИСО с мутациями в различных экзонах генов *KIT* и *PDGFRA*

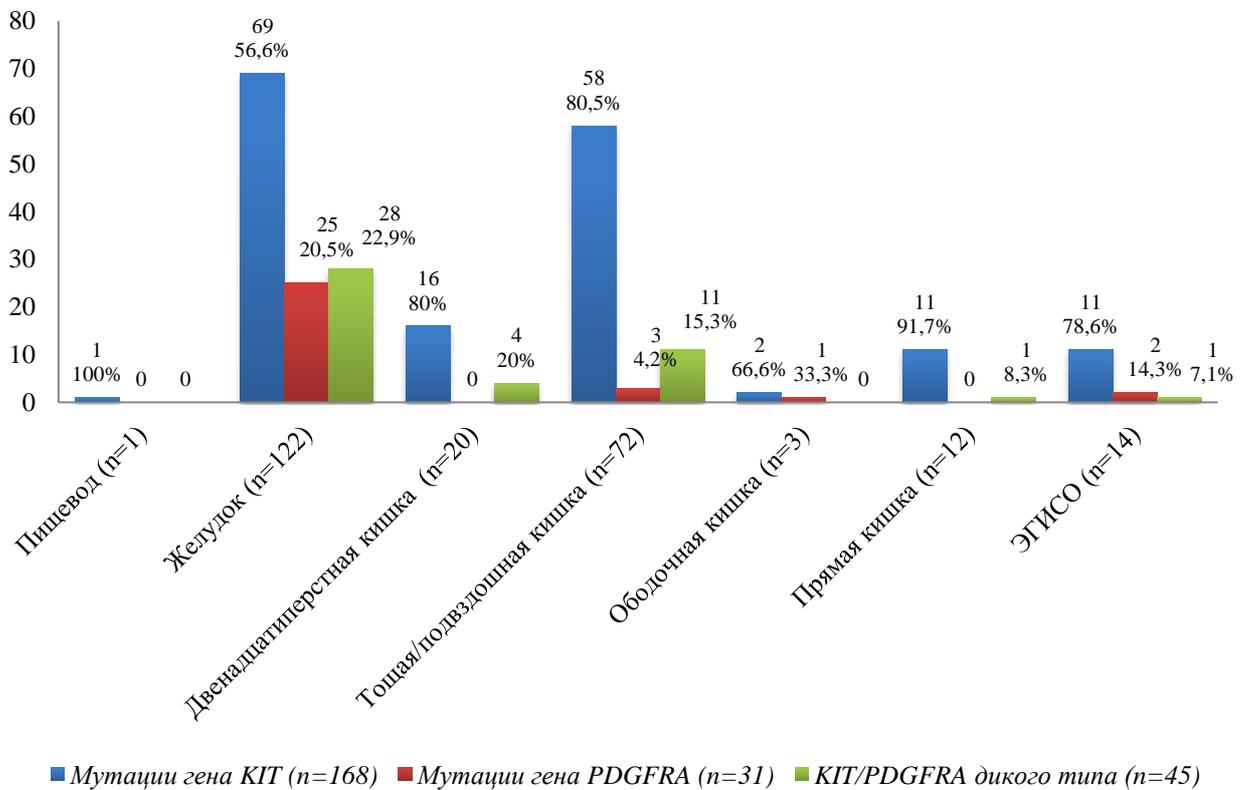


Рисунок 21 – Соотношение мутаций генов *KIT/PDGFRA* в ГИСО различной локализации (n=244)

Таким образом, мутации *KIT* присутствовали в 80% опухолей тонкой и толстой кишки и ЭГИСО и только 56% опухолей желудка. Напротив, 80,7% (25/31) случаев ГИСО с мутацией гена *PDGFRA* являются опухолями желудка. Мутации в гене *KIT* присутствовали в опухолях различной локализации, тогда как мутации *PDGFRA* отсутствовали в опухолях пищевода, двенадцатиперстной и прямой кишки.

ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа выявлены преимущественно в желудке в 62,2% случаев (n=28), тогда как в 33,3% (n=15) случаев опухоль локализовалась в тонкой кишке. В ободочной кишке и пищеводе ГИСО дикого типа выявлено не было.

При анализе 242 пациентов (у 2 пациентов отсутствовали данные) у 49 (20,2%) выявлены отдаленные метастазы, при этом у пациентов ГИСО с мутацией гена *PDGFRA* отдаленных метастазов не было (Рисунок 22).

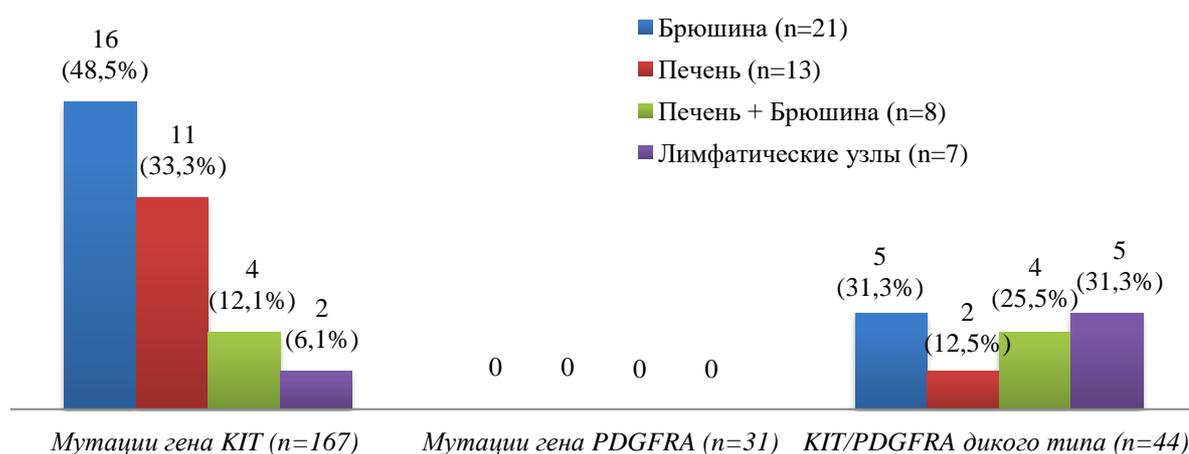


Рисунок 22 – Частота и локализация отдаленных метастазов у пациентов ГИСО с учетом мутаций генов *KIT/PDGFRA* (n= 242)

Для пациентов ГИСО с мутацией гена *KIT* характерна высокая частота поражения брюшины (48,5%) и печени (33,3%). Напротив, у пациентов ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа наблюдается высокий риск первичного поражения лимфатических узлов и брюшины в равной степени по 31,3% (n=5), в меньшей степени изолированное поражение печени – в 12,5% (n=2). У трех из 5 пациентов ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа с поражением лимфатических узлов, отмечено синхронное поражение печени и брюшины и у одной пациентки – синхронное поражение печени.

При анализе размеров первичной опухоли отмечено, что у пациентов ГИСО с мутацией гена *KIT* либо *PDGFRA* превалировали опухоли размером более 10 см в 54,2% и 53,3% случаев,

соответственно, в отличие от ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа, где опухоль в 61% случаев не превышала 10 см (Рисунок 23).

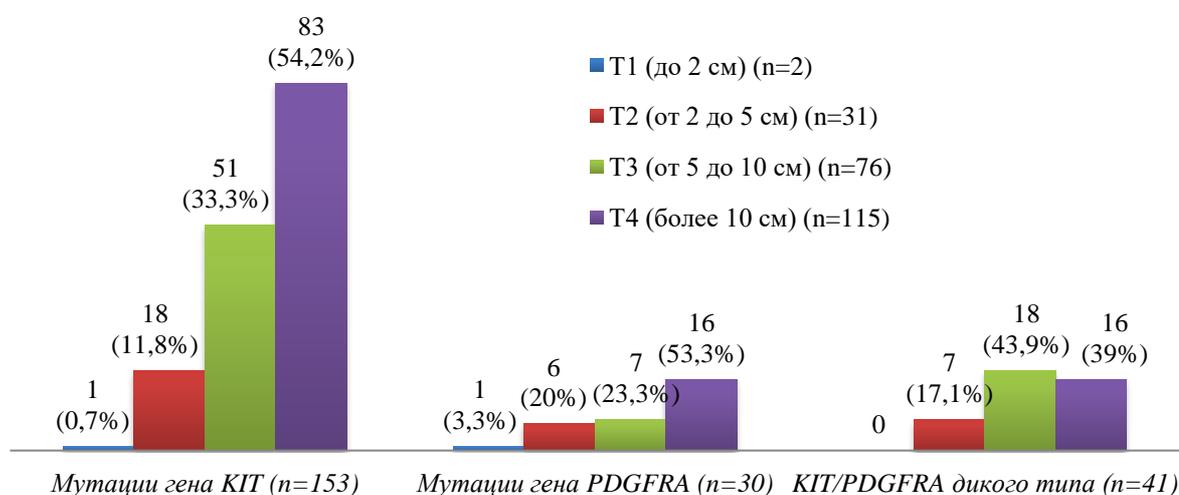


Рисунок 23 – Распределение ГИСО по размерам в зависимости от мутаций генов *KIT/PDGFR* (n=224)

При анализе гистологического типа опухоли веретенклеточный тип выявлен в 65,1% (155/238) случаев ГИСО, эпителиоидноклеточный – в 14,3% (34/238) и 20,6% (49/238) пациентов имели ГИСО смешанного типа (Рисунок 13А, Б, В, Таблица 7).

В подавляющем большинстве 75,8% (n=125) случаев ГИСО с мутацией гена *KIT* выявлен веретенклеточный тип строения опухоли, тогда как в ГИСО с мутациями гена *PDGFRA* – эпителиоидноклеточный и смешанный типы в 51,6% и 22,6% случаев, соответственно.

Для ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа, в половине случаев характерен эпителиоидноклеточный и смешанный вариант (18,6% и 30,2%, соответственно) в отличие от ГИСО с мутациями *KIT* (Рисунок 24).

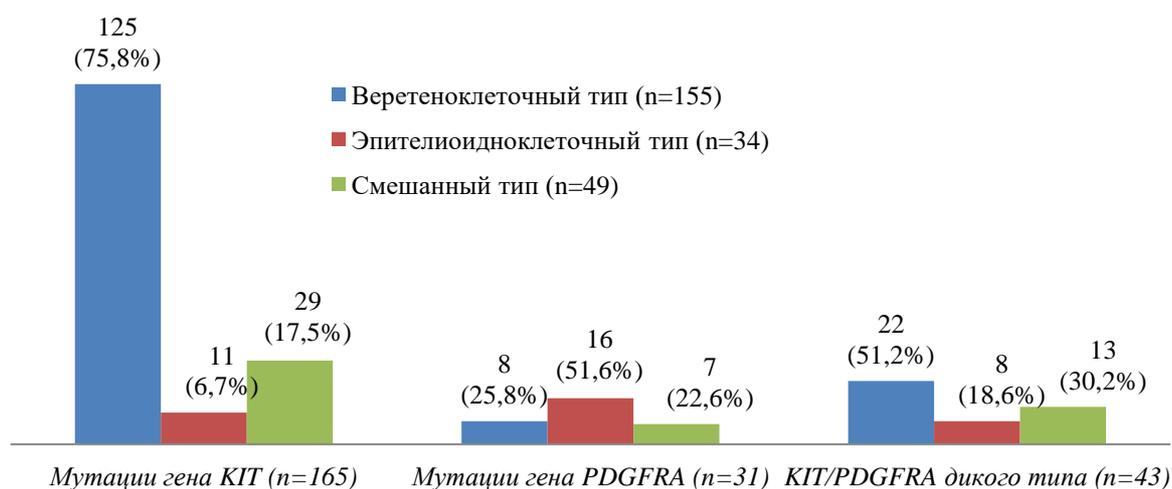


Рисунок 24 – Частота гистологических подтипов ГИСО с учетом мутаций генов *KIT/PDGFRA* (n=238).

При анализе митотического индекса опухоли при большом увеличении (x400) в 50 полях зрения отмечено, что подавляющее большинство – 75,5% ГИСО с мутацией в гене *KIT* имеют высокий митотический индекс (более 5 митозов), чем ГИСО с мутацией гена *PDGFRA* (55,1%) и ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа (60%), что также влияет на более высокую выживаемость пациентов ГИСО с мутацией *PDGFRA* и ГИСО дикого типа (Рисунок 25).

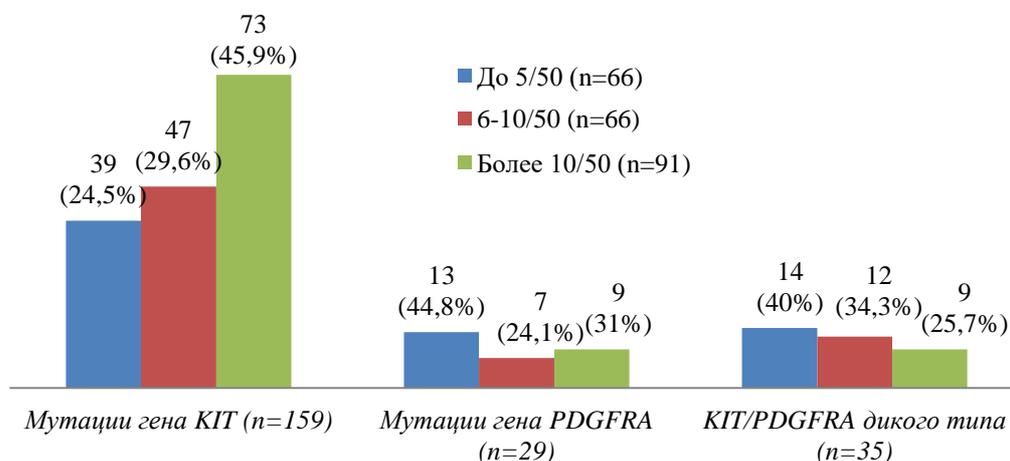


Рисунок 25 – Анализ митотического индекса ГИСО с мутациями *KIT* или *PDGFRA*

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют и подтверждают ранее полученные литературные данные, что клиничко-морфологические характеристики ГИСО различаются и зависят от наличия мутаций генов *KIT/PDGFRA*. Более детальный анализ показал, что морфологические характеристики опухолей варьируют и зависят от типа мутации этих генов.

4.2 ГИСО с мутациями гена *KIT*

Как сказано выше, мутации гена *KIT* выявлены в 168 ГИСО. В подавляющем большинстве мутации выявлены в 11-м экзоне гена *KIT*, что составило 57,4% (n=140), в 9-м экзоне мутации выявлены в 9,0% (n=22). Также обнаружено по три ГИСО (1,2%) с первичными мутациями в 13-м и 17-м экзонах *KIT*. В таблице 12 представлены клинико-морфологические данные 168 пациентов, имеющих ГИСО с мутацией гена *KIT*.

Таблица 12 – Клинико-морфологическая характеристика пациентов, имеющих ГИСО с мутацией гена *KIT* (n=168)

Пациенты (n=168)	9-й экзон	11 экзон			13-й экзон	17-й экзон
	Дупл.	Делеции	Замены	Дуплик.	Замены	Замены
Всего:	22/168 (13,1%)	93/168 (55,4%)	38/168 (22,6%)	9/168 (5,4%)	3/168 (1,8%)	3/168 (1,8%)
Медиана возраста, лет	54,5	54	59,5	64	64	58
Мужчины	11 (6,6)	39 (23,2)	11 (6,6)	3 (1,8)	1 (0,6)	2 (1,2)
Женщины	11 (6,6)	54 (32,1)	27 (16,1)	6 (3,6)	2 (1,2)	1 (0,6)
Пищевод	-	-	-	1 (0,6)	-	-
Желудок	2 (1,2)	40 (23,8)	18 (10,7)	6 (3,6)	2 (1,2)	1 (0,6)
ДПК	4 (2,4)	10 (6,0)	1 (0,6)	1 (0,6)	-	-
Тощая/подвздошная кишка	13 (7,7)	32 (19,0)	11 (6,6)	1 (0,6)	-	1 (0,6)
Ободочная кишка	-	1 (0,6)	1 (0,6)	-	-	-
Прямая кишка	1 (0,6)	6 (3,6)	4 (2,4)	-	-	-
ЭГИСО	2 (1,2)	4 (2,4)	3 (1,8)	-	1 (0,6)	1 (0,6)
МТС на брюшине	2 (1,2)	9 (5,4)	3 (1,8)	-	1 (0,6)	1 (0,6)
МТС в печени	1 (0,6)	9 (5,4)	-	-	-	1 (0,6)
МТС печень/брюшина	-	3 (1,8)	-	-	1 (0,6)	-
Лимфоузлы	-	1 (0,6)	1 (0,6)	-	-	-
T1 (≤ 2 см)	-	-	1 (0,6)	-	-	-
T2 ($2 \leq 5$ см)	2 (1,2)	5 (3,0)	8 (4,8)	2 (1,2)	1 (0,6)	-
T3 ($5 \leq 10$ см)	6 (3,6)	27 (16,1)	16 (9,5)	2 (1,2)	-	-
T4 (> 10 см)	12 (7,1)	51 (30,4)	11 (6,6)	5 (3,0)	2 (1,2)	2 (1,2)

Веретеночклеточный	15 (8,9)	70 (41,7)	28 (16,7)	8 (4,8)	3 (1,8)	1 (0,6)
Эпителиоидноклеточный	1 (0,6)	4 (2,4)	6 (3,6)	-	-	-
Смешанный	6 (3,6)	17 (10,1)	4 (2,4)	-	-	2 (1,2)
≤5/50 HPF	5 (3,0)	13 (7,7)	14 (8,3)	6 (3,6)	1 (0,6)	-
6-10/50 HPF	7 (4,2)	30 (17,9)	9 (5,4)	1 (0,6)	-	-
≥10/50 HPF	9 (5,4)	45 (26,8)	12 (7,1)	2 (1,2)	2 (1,2)	3 (1,8)

ГИСО с мутациями в 11 экзоне гена *KIT*

Несмотря на небольшой размер экзона (41 кодон), мутации в 11-м экзоне *KIT* наиболее распространены, чрезвычайно разнообразны по типу (делеции, замены, дупликации нуклеотидов) и органу первоисточнику (локализации ГИСО). В связи с этим был проведен детальный анализ мутаций и их прогностической значимости. Всего мутации в 11 экзоне *KIT* выявлены в 140 из 244 ГИСО (57,4%).

Самыми частыми мутациями 11 экзона гена *KIT* являются делеции – в 66,4% случаях (93/140). Точечные замены встречались в 27,1% случаев (38/140), дупликации (инсерции) – в 6,4% (9/140). Важно отметить, что все делеции и инсерции не нарушают рамку считывания и группируются в двух районах: на 5'-конце и в центре 11 экзона.

Делеции в 11-м экзоне наиболее часто встречались в ГИСО тонкой – в 45,6% (42/92) и в ГИСО прямой и ободочной кишки – 46,7% (7/15), тогда как в ГИСО желудка - в 32,8% (40/122) случаев, а в ЭГИСО – в 28,6% (4/14) случаев.

В 77 ГИСО разной локализации выявлены делеции в проксимальной части на 5'-конце 11 экзона *KIT*, в кодонах K550-N567. Этот участок белка кодирует алифатическую α -спираль (включает стабилизирующие остатки валина V559 и V560), блокирующую активацию рецептора КИТ в отсутствии лиганда (аутофосфорилирование по тирозинам Y568 и Y570).

Делеции различаются по размеру (1-12 кодонов), делеции одного кодона чаще включают кодоны 557-560: p.W557del (n=2), p.K558del (n=2), p.V559del (n=4), p.V560del (n=2).

Во многих ГИСО делеции захватывают кодоны 557-559 (n=46, 18,8%), которые находятся на 5'-конце 11 экзона, из них в 19 ГИСО (в 14 опухолях желудка) выявлена делеция p.W557_K558 del. Из 19 пациентов отдаленные метастазы имели 3 пациента. Из 16 радикально оперированных пациентов, прогрессирование возникло у 9 пациентов в виде метастазов на брюшине и печени. Эта мутация описана как одна из самых неблагоприятных, поскольку опухоли быстро метастазируют [3, 8, 65, 135, 137, 138, 268, 279].

В двух ГИСО выявлены делеции, начинающиеся в 10 интроне *KIT*: p.K550_P551del и p.K550_K558del [66]. В одной эпителиоидноклеточной опухоли желудка размером 3x4 см, 2

степени злокачественности, в 10 интроне обнаружена делеция 4 нуклеотидов, непосредственно примыкающих к 11-му экзону. Можно предположить, что эта мутация имеет значение, тем более что других мутаций в этой опухоли не выявлено.

Некоторые выявленные нами мутации отсутствуют в базе COSMIC и помечены звездочками: p.M552del*, p.W557_I563del*. Встречаются сложные делеции с инсерциями и инверсиями: p.K558P* (c.1672_1673delinsCC), p.W557_K558delinsCE*, p.V555_V559 delinsAT*.

В центре 11-го экзона делеции обнаружены в 16 ГИСО, из них в 14 ГИСО (чаще в опухолях тонкой кишки) выявлены крупные делеции 7, 8, 9, 13, 16, 17 или 19 кодонов, включающие тирозины Y568 и/или Y570. На белковом уровне это мутации p.V555_I571del, p.W557_D572del, p.Q556_D572del, p.W557_D572del, p.V555_P573delinsN (n=2), p.V569_Q575del и другие. Ряд делеций включает кодон L576: p.V560_L576del, p.N564_L576del, p.Y570_Y578delinsV, в четырех ГИСО обнаружена делеция p.Y570_L576del. В 2-х ГИСО присутствуют делеции одного кодона: p.T574del*, p.D579del.

Миссенс-мутации *KIT* выявлены в 38 (15,6%) ГИСО и поражали те же кодоны, что и делеции на 5'-конце 11 экзона: p.W557R (n=5, 2,0%), p.V559D/A/G (n=16, 6,6%) и p.V560D/G (n=13, 5,3%). Замены p.L576P/F выявлены в трех ГИСО, хотя эти мутации достаточно распространены [138, 268]. Кроме того, редкие замены p.K550N, p.Y553D*, p.Y568C и p.D572G выявлены одновременно с другими мутациями *KIT*. Двойные мутации *KIT* встречаются редко и выявлены в 5 случаях.

У пациентов ГИСО с точечными заменами в 11-м экзоне отдаленные метастазы были выявлены всего в 3 из 140 (2,1%) случаев и у одного больного с опухолью прямой кишки выявлено поражение регионарного лимфатического узла.

В 9 из 140 (6,4%) ГИСО выявлены инсерции (дупликации) 2-х, 4-х, 6-ти, 9-ти, 10-ти и 13-ти кодонов на 3'-конце 11 экзона, которые включают кодоны 576 и 577. На белковом уровне это p.L576_P577dup, p.Y570_Y578dup, p.I571_H580dup, p.P573_L576dup, p.T574_P585dup, p.Q575_D579dup, p.S590_F591ins13, p.Y578_D579dup* и p.D579_F584dup*. Дупликации в 11-м экзоне выявлены в опухоли пищевода, в 6 опухолях желудка и 2 ГИСО тонкой кишки. Медиана возраста пациентов – 64 года, большинство пациентов – женщины (6/9). У пациентов с дупликацией в 11-м экзоне первично отдаленных метастазов не выявлено.

Размер опухоли превышал 10 см у 61,4% (51/83) пациентов с делециями в 11-м экзоне и только у 30,5% (11/36) пациентов ГИСО с точечными заменами. Это согласуется с тем, что опухоли с точечными заменами характеризуются менее агрессивным течением. У пациентов с дупликацией в 11-м экзоне опухоли размером до 10 см выявлены в 44,4% (4/9) случаев, в 55,5% (5/9) случаев опухоль была более 10 см.

ГИСО с делециями в 11-м экзоне отличались высоким митотическим индексом: более 5 митозов в 50 полях зрения при большом увеличении имели 85,2% (75/88) ГИСО с делецией в 11-м экзоне, 60% (21/35) ГИСО с точечными заменами и 33,3% (3/9) ГИСО с дупликацией в 11-м экзоне.

Веретеночлечный тип строения ГИСО выявлен у 77,4% (106/137) пациентов с мутацией в 11-м экзоне, эпителиоидночлечный - 7,3% (10/137) и смешанный - у 15,3% (21/137). При этом веретеночлечный тип преобладал в ГИСО с делециями (76,9%) и точечными заменами (73,6%), а у пациентов ГИСО с дупликацией в 11-м экзоне веретеночлечный тип выявлен в 100% (8/8) опухолей.

ГИСО с мутациями в 9 экзоне гена *KIT*

Мутации в 9-м экзоне гена *KIT* представлены исключительно дупликациями p.A502_Y503dupl. В 77,3% случаях (17/22) опухоль с соответствующей мутацией находилась в тонкой кишке, в одном случае в прямой кишке и в двух – в ЭГИСО. В желудке выявлены 2 случая 9,1% (2/22) дупликации p.A502_Y503.

Отдаленные метастазы были выявлены у 13,6% (3/22) пациентов ГИСО с мутацией в 9 экзоне: метастазы в печени у пациента со стромальной опухолью желудка и метастазы на брюшине у пациентов с первичной ЭГИСО и опухолью тонкой кишки.

Опухоли размером более 10 см выявлены у 60% (12/20) пациентов с мутацией в 9 экзоне, у 30% (6/20) пациентов – опухоль от 5 до 10 см и у двух пациентов – опухоль менее 5 см.

Веретеночлечный тип строения ГИСО превалировал у данной группы пациентов – 68,2% случаев (15/22), в одном случае отмечен эпителиоидночлечный тип и в 27,3% (6/22) случаях – смешанный вариант строения.

У пациентов ГИСО (n=21) с дупликацией в 9-м экзоне высокий митотический индекс (более 5 митозов в 50 полях зрения) выявлен у 76,2% (16/21) пациентов и в 23,8% (5/21) случаев митотический индекс не превышал 5 митозов в 50 полях зрения (x400).

ГИСО с мутациями в 13 экзоне гена *KIT*

Мутации в 13-м экзоне гена *KIT* были выявлены у 3 (1,2%) пациентов. Мутации были представлены только точечными заменами p.T632A*(c.1894A>G) и p.K642E в двух опухолях желудка. И в одном случае ЭГИСО выявлена ранее неописанная замена p.Y646C*(c.1937A>G).

У всех трех пациентов отмечен веретеночлечный тип строения опухоли. У первой пациентки 67 лет, опухоль желудка размером 5 см с низким митотическим индексом и мутацией p.T632A*, ОВ составила 147 месяцев без признаков прогрессирования. У двух пациентов (мужчины 64 лет и женщины 44 лет) наблюдалась первичная опухоль размерами

более 10 см с наличием отдаленных метастазов в печени и на брюшине, ОБ составила 52 и 25 месяцев, соответственно.

ГИСО с мутациями в 17 экзоне гена *KIT*

Мутации в 17-м экзоне гена *KIT* были выявлены также у 3 пациентов, что составило 1,2%. Они были представлены точечными заменами p.D820V в ЭГИСО, p.D816V в желудке и p.N819Y в тонкой кишке. У двух пациентов выявлены отдаленные метастазы в печени и на брюшине. Все опухоли были более 10 см с митотическим индексом свыше 10 митозов в 50 HPF. У двух пациентов выявлен смешанный вариант строения опухоли желудка и тонкой кишки и у одного – ЭГИСО веретенноклеточного типа.

Вторичные мутации в 17 экзоне были выявлены при анализе мутаций в рецидивных опухолях или метастазах после лечения иматинибом ГИСО с мутациями в 11 экзоне *KIT*. Вторичные мутации выявлены в 7 из 16 (43,7%) опухолей в 17 экзоне: p.D820H (n=3), p.D816H, p.S821C, p.N822K, p.I798I(silent). В 13 экзоне *KIT* вторичные мутации не обнаружены.

4.3. ГИСО с мутациями в гене *PDGFRA*

Мутации в гене *PDGFRA* выявлены в 18-м экзоне в 21 (8,6%) случае ГИСО. В 15 (6,1%) ГИСО выявлены замены в 18-м экзоне *PDGFRA*, в 13 (5,3%) образцах это замена p.D842V, устойчивая к иматинибу и другим ТКИ и в 2 случаях – p.Y849N* (c.2545T>A) [67, 135, 161, 197, 268, 279]. Все точечные замены в 18 экзоне обнаружены в опухолях желудка, преимущественно это опухоли с эпителиоидноклеточным и смешанным фенотипом. Среди пациентов 12 женщин и 9 мужчин, медиана возраста пациентов ГИСО с заменами выше (60 лет), чем с делециями в 18 экзоне *PDGFRA* (55 лет). В 6 ГИСО выявлены делеции в 18 экзоне: в двух опухолях p.D842_H845del, p.M844_S847delinsP, p.D842_D846delinsE, p.R841_D842delinsS*, p.H845_S847del*. Опухоли чаще локализовались в желудке (n=4), но выявлены делеции в ГИСО тонкой кишки и в ЭГИСО. Клинико-морфологические характеристики ГИСО с мутацией в 18-м экзоне гена *PDGFRA* представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Клинико-морфологическая характеристика больных ГИСО с мутацией гена *PDGFRA* (n=31)

	12-й экзон (n=10) 10/244=4,1%		18 экзон (n=21) 21/244=8,6%	
	Замены	SNP	Делеции	Замены
Всего:	4/244 = 1,6%	6/244=2,5%	6/244=2,5%	15/244=6,1%

Медиана возраста, лет	57,5	64	55	60
Мужчины	2 (0,8%)	5 (2,0%)	2 (0,8%)	7 (2,9%)
Женщины	2 (0,8%)	1 (0,4%)	4 (1,6%)	8 (3,3%)
Пищевод	–	–	–	–
Желудок	3 (1,2%)	3 (1,2%)	4 (1,6%)	15 (6,1%)
ДПК	–	–	–	–
Тонкая кишка	–	2 (0,8%)	1 (0,4%)	–
Ободочная кишка	1 (0,4%)	–	–	–
Прямая кишка	–	–	–	–
ЭГИСО	–	1 (0,4%)	1 (0,4%)	–
T1 (≤ 2 см)	1 (0,4%)	–	–	–
T2 ($2 \leq 5$ см)	–	1 (0,4%)	2 (0,8%)	3 (1,2%)
T3 ($5 \leq 10$ см)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	4 (1,6%)
T4 (> 10 см)	2 (0,8%)	4 (1,6%)	2 (0,8%)	8 (3,3%)
Веретенноклеточный	–	2 (0,8%)	2 (0,8%)	4 (1,6%)
Эпителиоидноклеточный	2 (0,8%)	3 (1,2%)	3 (1,2%)	8 (3,3%)
Смешанный	2 (0,8%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	3 (1,2%)
$\leq 5/50$ HPF	2 (0,8%)	1 (0,4%)	2 (0,8%)	8 (3,3%)
6-10/50 HPF	–	4 (1,6%)	1 (0,4%)	2 (0,8%)
$\geq 10/50$ HPF	1 (0,4%)	1 (0,4%)	3 (1,2%)	4 (1,6%)

* Отдаленные метастазы отсутствовали

В 4 опухолях желудка из 244 ГИСО (1,7%) выявлены замены (миссенс-мутации) в 12-м экзоне *PDGFRA*: p.R558C (n=3) и p.S566N* (с.1697G>A). Кроме того, в 6 ГИСО разной локализации присутствовала сайлент-мутация p.P567P (с.1701A>G) в 12-м экзоне, однако поскольку анализ нормальной ДНК не проводился, нельзя исключить SNP.

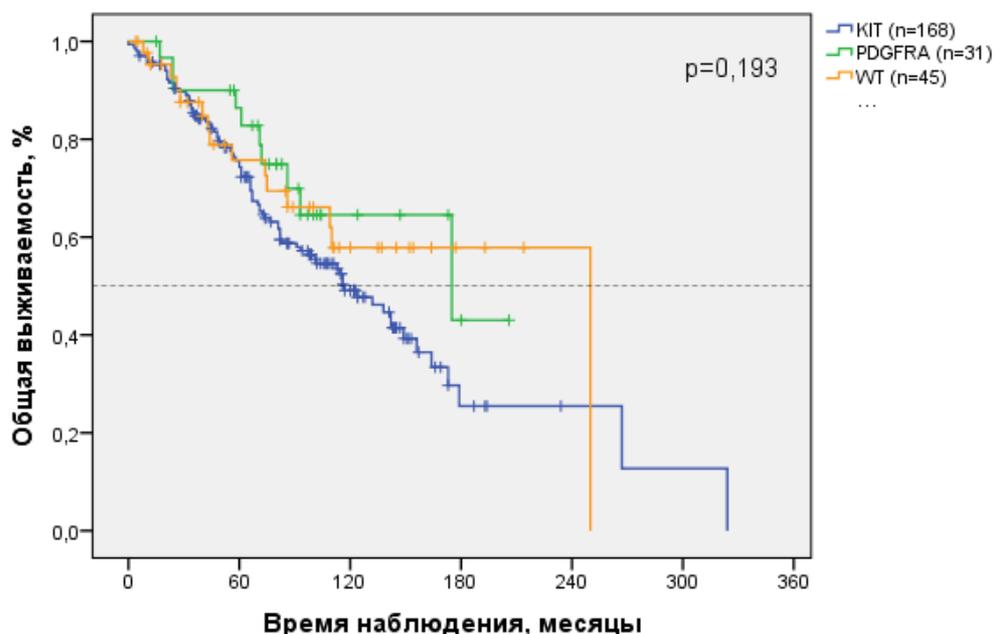
Следует обратить внимание, что у 6 пациентов ГИСО в одних и тех же препаратах ДНК обнаружено одновременно по две значимые мутации (Таблица 14). Одновременное наличие нескольких мутаций *KIT* в первичной опухоли чаще наблюдалось у молодых пациентов и является неблагоприятным признаком. Опухоли были не чувствительны к иматинибу и пациенты погибали вскоре после начала лечения. Полученные данные свидетельствуют о высокой генетической нестабильности, что подтверждается результатами низкой выживаемости пациентов.

Таблица 14 – Распределение пациентов ГИСО с двойными мутациями

№	Пол	Возраст, лет	Локализация первичной опухоли	Мутации
1	М	40	Желудок	<i>KIT</i> ex11 p.Y568C + p.Y570_Y578del
2	М	68	Прямая кишка	<i>KIT</i> ex11 p.K550N + p.K558PdelinsCC
3	М	48	Тонкая кишка	<i>KIT</i> ex11 p.M552_K558del + p. L576F
4	Ж	44	ЭГИСО	<i>KIT</i> ex11 p.D572G + ex13 p.Y646C
5	Ж	69	Тонкая кишка	<i>KIT</i> ex11 p.Y553D + p.565_567del
6	Ж	55	Желудок	<i>PDGFRA</i> ex 18 p.D842E + p.I843_D846del

4.4. Общая выживаемость больных ГИСО с различным мутационным статусом

Общая выживаемость пациентов ассоциирована с генетическими нарушениями в ГИСО. Для оценки прогностического значения мутаций был проведен анализ общей выживаемости больных в зависимости от мутаций *KIT*/*PDGFRA*. Результаты анализа общей выживаемости представлены на рисунке 26, в таблице 15.

**Рисунок 26** – Общая выживаемость больных ГИСО с различным мутантным статусом

Из графика видно, что тенденция к худшей выживаемости была отмечена у пациентов ГИСО с мутацией в гене *KIT*, хотя различия в выживаемости пациентов с мутацией *KIT* и *PDGFRA* не являются статистически значимыми ($p=0,193$). Медиана общей выживаемости у

пациентов ГИСО с мутацией в гене *KIT* составила 117 месяцев (95% ДИ: 87,5-146,4), показатели 5-ти, 10-ти и 20-летней ОВ составили 76%, 49% и 26%, соответственно. Медиана общей выживаемости у пациентов ГИСО с мутацией в гене *PDGFRA* составила 175 месяцев (95% ДИ: 34,9-315,1), показатели 5-ти, 10-летней ОВ составили 87% и 63%, соответственно. Медиана общей выживаемости у пациентов ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа – 250 месяцев, показатели 5-ти и 10-летней ОВ составили 76% и 59%.

Таблица 15 – Сравнения общей выживаемости больных ГИСО с различным мутантным статусом

Группы сравнения		ОВ (p-log-rank test)
<i>KIT</i> (n=168)	<i>PDGFRA</i> (n=31)	p=0,118
<i>PDGFRA</i> (n=31)	WT ГИСО (n=45)	p=0,836
WT ГИСО (n=45)	<i>KIT</i> (n=168)	p=0,236

Первичные мутации в 13 и 17 экзонах *KIT* достаточно редки и характерны для ГИСО тонкой кишки. В нашей работе эти мутации были выявлены в опухоли тонкой кишки, трех опухолях желудка и двух ЭГИСО. Сравнительный анализ ОВ пациентов ГИСО с мутациями в 9-м и 11-м экзонах гена *KIT*, а также мутациями в 13-м и 17-м экзонах, показал, что опухоли желудка с мутациями в 13 и 17 экзонах *KIT* оказались чрезвычайно агрессивны с тенденцией к более худшей общей выживаемости, где медиана ОВ составила 27 месяцев (95% ДИ: 23,1-30,9), а показатель 5-летней выживаемости составил 23%. Для пациентов ГИСО с мутацией в 9-м экзоне медиана ОВ составила 71 месяц (95% ДИ: 38,1-103,9), 5-ти, 10-ти и 20-летняя ОВ составила 58%, 42% и 28%, соответственно (p=0,027), тогда как у пациентов ГИСО с мутациями в 11-м экзоне медиана ОВ пациентов составила 124 месяца (95% ДИ: 99,7-148,3), 5-ти, 10-ти и 20-летняя ОВ составила 80%, 51% и 25%, соответственно (Рисунок 27, Таблица 16). Полученные данные согласуются с тем, что ГИСО желудка с мутациями в 13 или 17 экзонах более агрессивны, чем опухоли тонкой кишки, не чувствительны к иматинибу и для их лечения применяют сорафениб, регорафениб, рипретиниб [161, 197, 208].

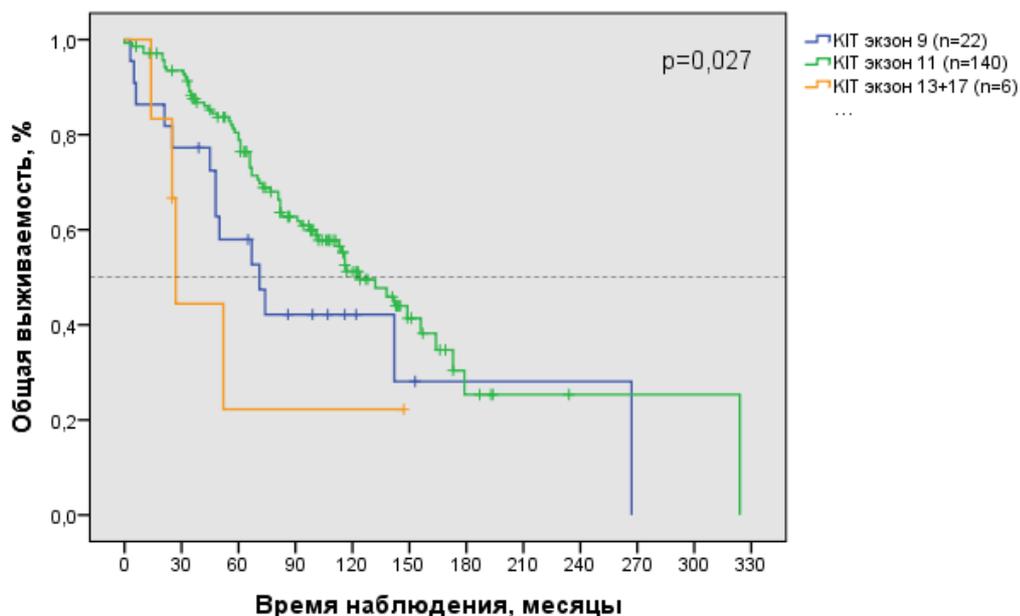


Рисунок 27 – Общая выживаемость пациентов ГИСО с мутациями в различных экзонах гена *KIT*

Таблица 16 – Сравнения ОВ больных ГИСО с мутациями в различных экзонах гена *KIT*

Группы сравнения		ОВ (p - log-rank test)
9-й экзон <i>KIT</i> (n=22)	11-й экзон <i>KIT</i> (n=140)	p=0,094
9-й экзон <i>KIT</i> (n=22)	13-й и 17-й экзоны <i>KIT</i> (n=6)	p=0,446
11-й экзон <i>KIT</i> (n=140)	13-й и 17-й экзоны <i>KIT</i> (n=6)	p=0,017

При сравнительном анализе показателей ОВ у больных ГИСО в зависимости от типа мутаций в 11-м экзоне гена *KIT*, выяснилось, что наилучшая общая выживаемость имела место у больных с точечными заменами и дупликациями, где медиана общей выживаемости не достигнута. Показатели 5-ти и 10-летней ОВ составили 89%, 66% и 78%, 67%, соответственно. Худшие показатели выживаемости отмечены у пациентов ГИСО с делециями в 11-м экзоне гена *KIT*, где медиана ОВ составила 113 мес. (95% ДИ: 90,5-135,4), показатели 5-ти, 10-ти и 20-летней выживаемости составили 77%, 43% и 19%, соответственно. При сравнении выживаемости пациентов ГИСО с делециями и точечными заменами в 11-м экзоне гена *KIT*, получены статистически значимые различия ОВ, как показано на рисунке 28, в таблице 17 ($p=0,023$, $\chi^2=5,145$).

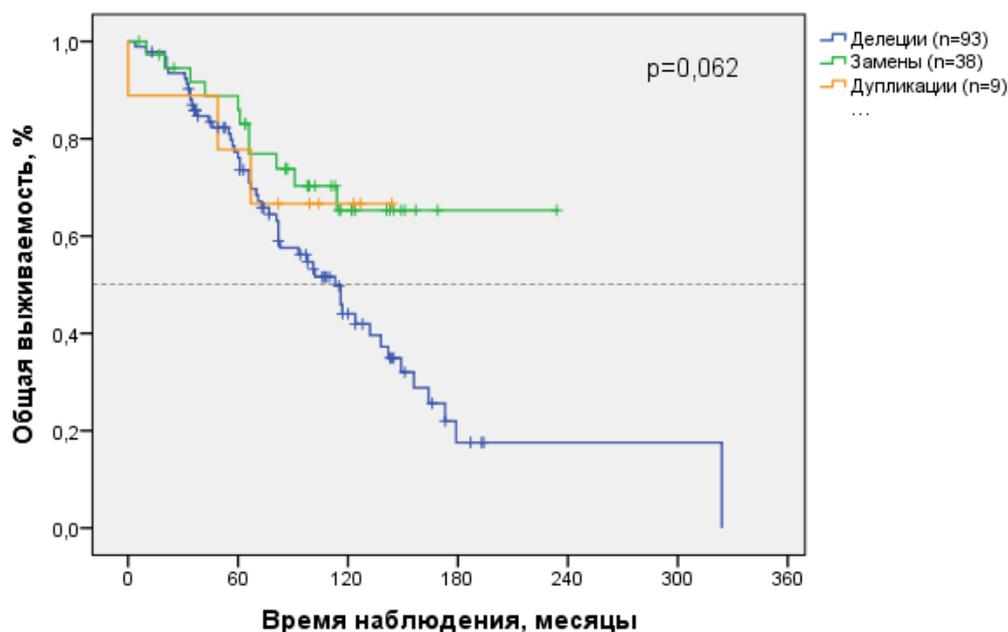


Рисунок 28 – Общая выживаемость пациентов ГИСО с различными типами мутации в 11-м экзоне гена *KIT*

Таблица 17 – Сравнения ОВ больных ГИСО с различными типами мутаций в 11-м экзоне гена *KIT*

Группы сравнения		ОВ (p - log-rank test)
Делеции (n=93)	Замены (n=38)	p=0,023
Делеции (n=93)	Дупликации (n=9)	p=0,380
Замены (n=38)	Дупликации (n=9)	p=0,851

Мутации, на 5'-конце 11-го экзона гена *KIT* в основном представлены делециями p.W557_K558del, которые являются более плохим прогностическим фактором в отличие от других делеций [266].

В нашей работе при сравнении отдаленных результатов пациентов ГИСО с делециями p.W557_K558del и с другими делециями 11-го экзона гена *KIT*, статистических различий не выявлено, при этом медиана ОВ составила 124 (95% ДИ: 64,0-184,0) и 142 (95% ДИ: 111,9-172,1) месяцев, соответственно (p=0,579, $\chi^2=0,279$), (Рисунок 29).

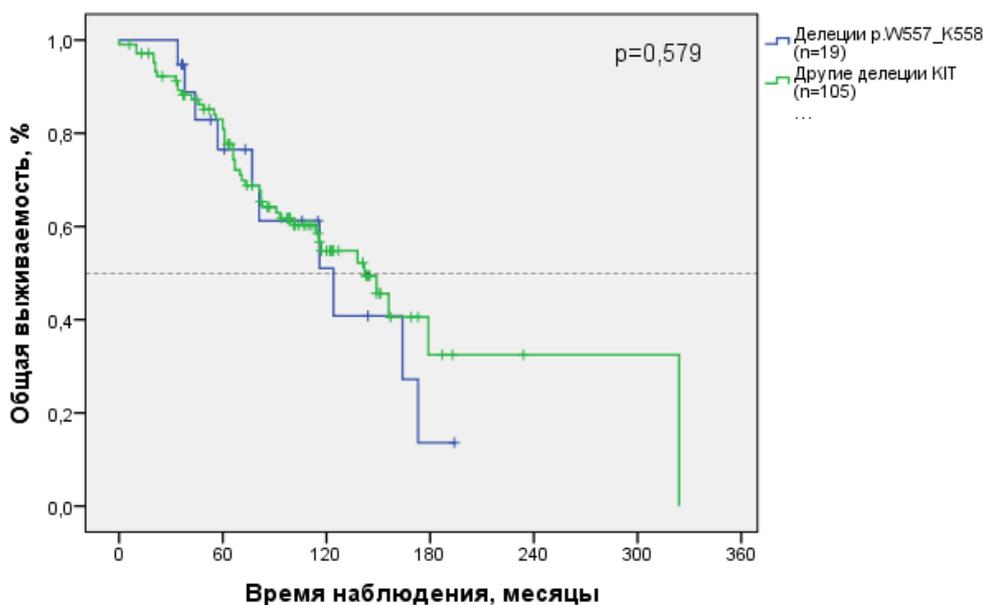


Рисунок 29 – Общая выживаемость пациентов ГИСО с делеций p.W557_K558del и другими делециями 11-го экзона гена *KIT*

Нами также проанализирована выживаемость групп пациентов ГИСО с делециями 7, 8, 9, 13, 16, 17 или 19 кодонов в 11-м экзоне гена *KIT*, включающими тирозины Y568 и/или Y570 (центральные делеции), с делециями p.W557_K558del и с делециями одного кодона. При сравнении ОВ пациентов статистически значимых результатов не выявлено (Таблица 18, Рисунки 30 и 31).

Таблица 18 – Общая выживаемость пациентов ГИСО в зависимости от локализаций делеций в 11-м экзоне гена *KIT*.

Локализация делеций	Медиана ОВ	95% доверительный интервал	p (log-rank)
p.W557_K558del	124	64,0-184,0	0,243
Центральные делеции, включающие Y568 и/или Y570	98	56,7-139,3	
p.W557_K558del	124	64,0-184,0	0,522
Делеции одного кодона («точечные»)	117	73,5-160,5	

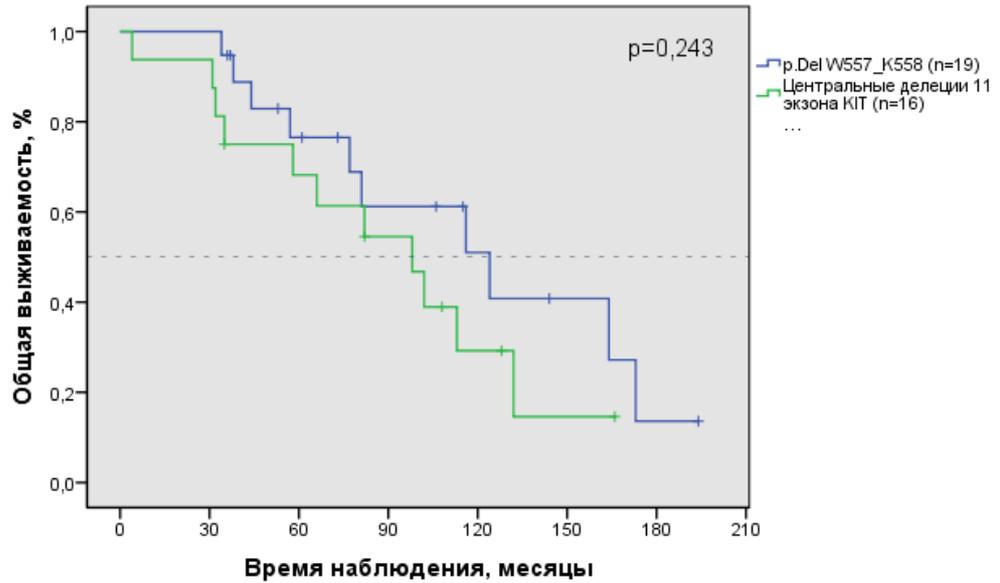


Рисунок 30 – Сравнение общей выживаемости пациентов ГИСО с мутациями в 11-м экзоне гена *KIT* с делецией p.W557_K558del и центральными делециями, включающими кодоны Y568 и Y570

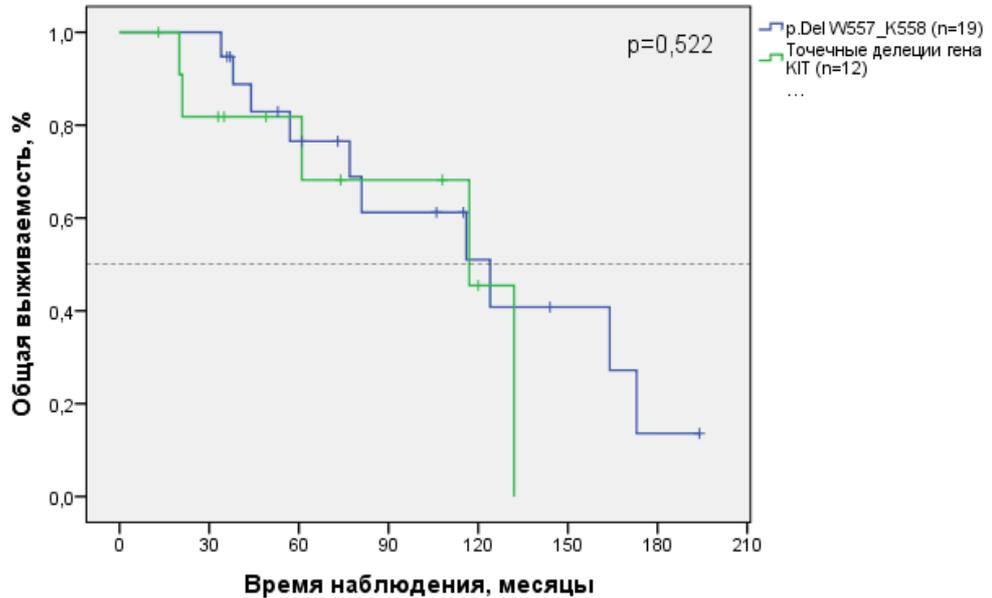


Рисунок 31 – Сравнение общей выживаемости пациентов ГИСО с делециями в 11-м экзоне гена *KIT* с делецией p.W557_K558del и делециями одного кодона

На рисунке 32 приведены результаты сравнения ОБ пациентов ГИСО с различными мутациями *KIT* и *PDGFRA*.

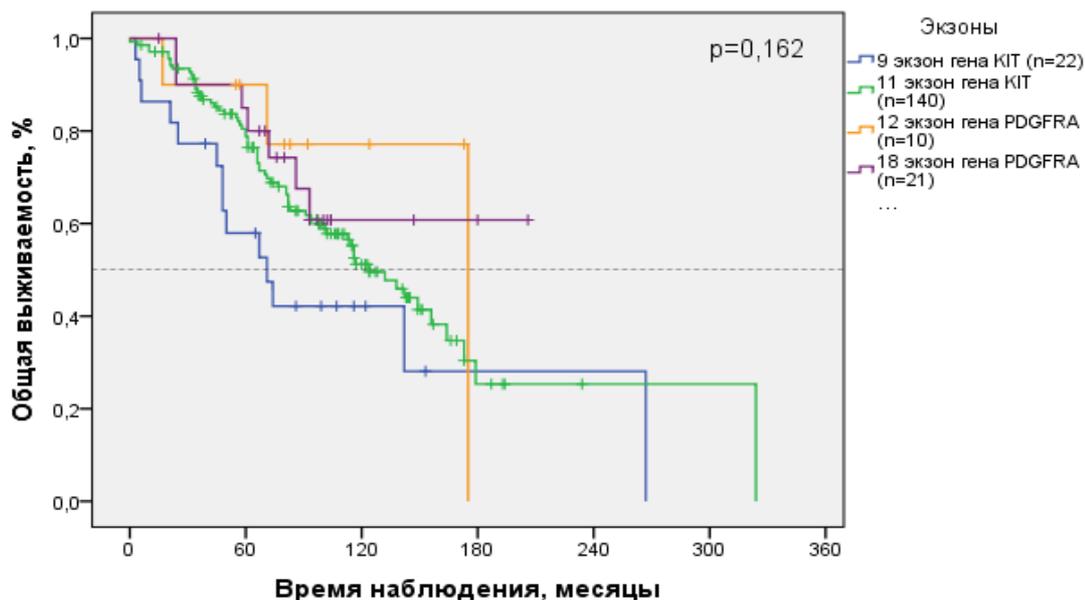


Рисунок 32 – Общая выживаемость пациентов ГИСО в зависимости от мутаций в экзонах генов *KIT/PDGFRA*

Очевидна тенденция к более высокой выживаемости пациентов ГИСО с мутациями в гене *PDGFRA*, которые характерны для эпителиоидных опухолей желудка. Данная группа пациентов не имела отдаленных метастазов. Медиана общей выживаемости для пациентов ГИСО с мутациями в 12-м экзоне составила 175 месяцев, а показатели 5-ти и 10-летней выживаемости составили 90% и 77%, соответственно. В 18-м экзоне медиана ОБ не достигнута, показатели 5-ти и 10-летней выживаемости составили 85% и 60% ($p=0,162$, $\chi^2=5,136$) (Таблица 19).

Таблица 19 – Группы сравнения ОБ пациентов ГИСО в зависимости от мутаций в экзонах генов *KIT/PDGFRA*

Группы сравнения пациентов ГИСО		p (log-rank)
9 экзон <i>KIT</i> (n=22)	11 экзон <i>KIT</i> (n=140)	p=0,094
9 экзон <i>KIT</i> (n=22)	18 экзон <i>PDGFRA</i> (n=21)	p=0,071
11 экзон <i>KIT</i> (n=140)	18 экзон <i>PDGFRA</i> (n=21)	p=0,368

При анализе выживаемости пациентов ГИСО в зависимости от типа мутации в 18-м экзоне мы сравнили группы больных с точечными заменами p.D842V и делециями в 18 экзоне *PDGFRA*. Статистической разницы не выявлено. При этом тенденция к худшей ОБ наблюдалась у больных ГИСО с p.D842V, где ни один пациент не пережил 10-летний период,

тогда как у пациентов ГИСО с делециями в 18 экзоне *PDGFRA* 10-летняя выживаемость составила 83% ($p=0,318$, $\chi^2=0,999$) (Рисунок 33).

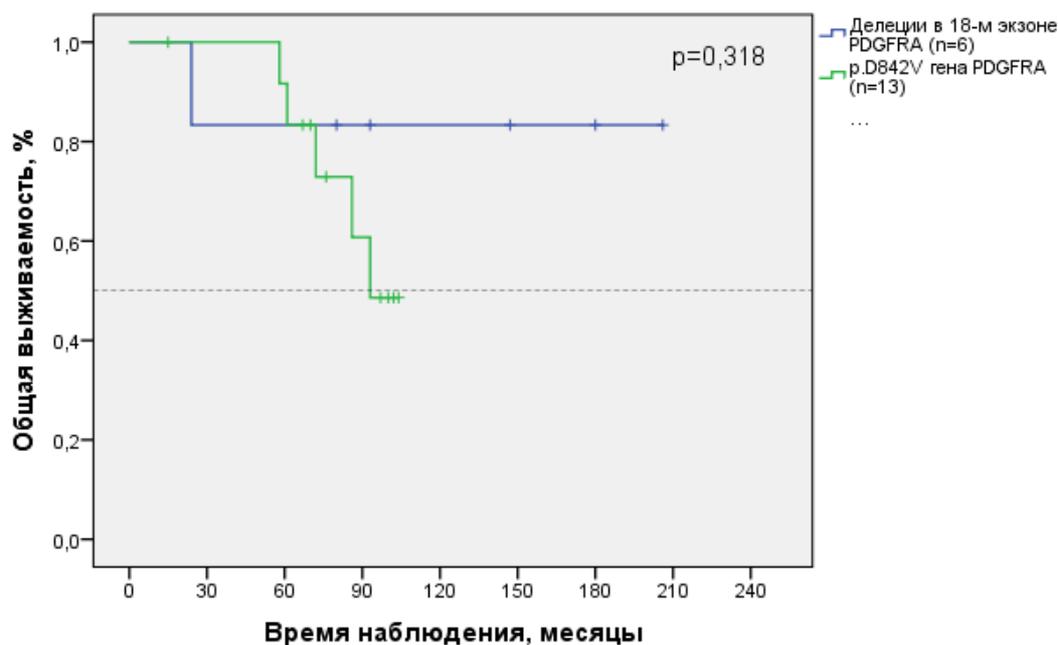


Рисунок 33 – Общая выживаемость пациентов ГИСО в зависимости от типа мутаций в 18-м экзоне

4.5. Обсуждение

ГИСО – чрезвычайно гетерогенная группа сарком ЖКТ, различающихся по локализации, гистологическому типу клеток, степени злокачественности, клиническому течению и риску прогрессии.

Проведен анализ отдаленной (10-15 летней) ОВ 244 пациентов с различными молекулярными характеристиками ГИСО. Анализ мутаций в ГИСО части наших пациентов и результаты 5-7 летней выживаемости были ранее описаны в публикациях [2, 5, 6, 8].

Наиболее распространены ГИСО с делециями 11-го экзона *KIT*, которые встречаются в различных отделах ЖКТ, чаще в тонкой кишке, тогда как замены и дупликации в 11-м экзоне чаще встречаются в опухолях желудка. У 49 (20,2%) пациентов ГИСО с метастазами преимущественно выявлены делеции в 11-м экзоне *KIT*, что указывает на их ассоциацию со злокачественностью опухоли и риском прогрессии. Дупликации в 9-м экзоне преобладают в ГИСО тонкой кишки, но могут быть в опухолях разной локализации [3, 7, 8, 65, 67, 92, 137, 138, 268]. Любопытно, что низкую ОВ пациентов ГИСО с мутацией в 9-м экзоне связывают не с типом мутации и не с локализацией в тонкой кишке, а с внежелудочной локализацией ГИСО, поскольку ОВ выше у пациентов со стромальными опухолями желудка [7, 138, 175, 179, 268]. В

нашей выборке из 22 опухолей с мутацией в 9-м экзоне было 17 ГИСО тонкой кишки и только 2 ГИСО желудка. В то же время опухоли желудка с мутациями в 13-м и 17-м экзонах *KIT* чрезвычайно агрессивны и отличаются низкой ОВ. Получено подтверждение того, что опухоли желудка с мутациями в 13-м и 17-м экзонах *KIT* более агрессивны, чем опухоли тонкой кишки, не чувствительны к иматинибу и для их лечения применяют сорафениб, регорафениб, рипретиниб [161, 197, 208].

Согласно классификации М. Miettinen и соавт., [179] которая является основой более поздних классификаций ГИСО, риск прогрессии определяется локализацией, размером и митотическим индексом опухоли. В нашем исследовании высокий митотический индекс ($HPF > 5/50$) наблюдался в 76% ГИСО с мутациями в 9 экзоне, в 85% с делециями и в 60% с заменами в 11-м экзоне *KIT* и только в 33% ГИСО с дупликациями в 11-м экзоне. ГИСО с дупликациями в 11-м экзоне *KIT* имели веретенчатый фенотип, в 66,7% (6/9) случаев локализовались в желудке, в тонкой кишке (2 случая) и пищеводе (1 случай); в 66,7% (6/9) случаев возникали у женщин, не метастазировали и медиана возраста появления опухоли (64 года) значительно превышала медиану возраста пациентов ГИСО (56 лет). Совокупность приведенных данных объясняет более высокую ОВ пациентов с дупликациями в 11-м экзоне *KIT* (Рисунок 28, Таблица 17). В работе Н. Joensuu и соавт., [138] пациенты с дупликацией в 11-м экзоне имели низкий риск рецидива, что позволяет предположить, что эти пациенты, как правило, не являются кандидатами для адьювантного лечения, что отмечено и другими авторами [8, 67, 268, 279].

Общая выживаемость пациентов ГИСО с мутациями *PDGFRA* значительно выше, (хотя и не достоверно, $p=0,193$), чем с мутациями *KIT*. Все ГИСО с миссенс-мутациями в 18-м и 12-м экзонах *PDGFRA* располагались в желудке в отличие от ГИСО с делециями 18-го экзона и сайлент-мутациями 12-го экзона. Большинство ГИСО с мутациями *PDGFRA*, в отличие от ГИСО с мутациями *KIT*, имели эпителиоидный или смешанный фенотип (74,2%, 23/31). Среди ГИСО с мутациями *PDGFRA* такой же процент опухолей размером более 10 см (53,3%, 16/30), что и с мутациями *KIT* (54,2, 83/153%), но меньше опухолей с высоким митотическим индексом $HPF > 5/50$ (45%, 13/29), чем с мутациями в 11-м экзоне *KIT* (73%, 94/129). Наши данные подтверждают преимущественную локализацию мутаций *PDGFRA* в опухолях желудка и эпителиоидноклеточный тип клеток. Подавляющее большинство ГИСО с мутацией гена *PDGFRA* показали низкую митотическую активность. Стандартные прогностические факторы, в частности количество митозов, обычно предсказывают риск рецидива более точно, чем мутационный статус. Важно отметить, что пациенты с ГИСО с мутацией *PDGFRA* имели высокий риск рецидива, когда количество митозов в опухоли был высоким. Следовательно,

мутационный статус опухоли не следует интерпретировать изолированно от других прогностических факторов [138, 150].

Среди 244 пациентов выявлено 6 ГИСО с двумя одновременными значимыми мутациями *KIT*, одна из которых была в 11-м экзоне. Одновременное наличие нескольких мутаций *KIT* является неблагоприятным фактором и чаще наблюдалось у молодых пациентов, что является свидетельством генетической нестабильности. Так, у 39-летнего пациента ГИСО желудка выявлены мутации трех остатков тирозина (p.Y568C и p.Y570_Y578del) в 11-м экзоне, которые необходимы для аутофосфорилирования рецептора КИТ, мутации ранее одновременно описаны не были. Пациент не ответил на иматиниб и прожил всего 35 месяцев после операции.

В двух ГИСО выявлены мутации в 11-м и 9-м экзоне, либо 13-м экзонах *KIT*. У 38 летней пациентки развилась опухоль тонкой кишки с делецией в 11-м экзоне p.Q556_D572del и нонсенс-мутацией в 9-м экзоне p.Q485term (с.1542 C>T). Пациентка прожила 58 мес., рецидив появился через 43 месяцев после лечения. У 44-летней пациентки в первичной ЭГИСО обнаружены мутации в 11-м (p.D572G гомозиготная) и 13-м (p.Y646C) экзонах *KIT*, а также сайлент-мутации в 11-м экзоне *KIT* (p.L576L) и 18-м экзоне *PDGFRA* (p.I831I). После применения иматиниба была определена вторичная мутация в 17-м экзоне *KIT* (p.D820H), больная прожила всего 25 месяцев после начала наблюдения.

Плохим прогностическим признаком является наличие мутации *KIT*, начинающейся в интроне [66, 234]. У двух пациентов в опухолях прямой кишки и желудка выявлены делеции (p.K550_P551del и p.K550_K558del), которые начинаются в 10 интроне. Пациенты прожили всего 73 и 36 месяцев, несмотря на терапию иматинибом, так как у них возникли рецидивы, при том, что у пациентов ГИСО прямой кишки и желудка достаточно высокая ОВ, медианы 156 и 173 месяцев.

Еще одним неблагоприятным фактором прогноза ГИСО являются гомозиготные мутации *KIT* [234]. В 9 ГИСО (3,7%) разной локализации выявлены гомозиготные замены (p.V560D (n=2), p.D572G, p.L576P, p.N822K) или делеции (p.E554_V559del, p.K558_G565delinsR, p.V555_P573delinsA, p.V560_L576del), чаще у молодых пациентов (средний возраст 47,7 лет). Несмотря на таргетную терапию, пациенты прожили всего 20-80 месяцев, развились метастазы, тогда как медиана ОВ пациентов с мутациями *KIT* 124 месяцев, а с миссенс-мутациями *KIT* не достигнута. Таким образом, высокая генетическая нестабильность у молодых пациентов является неблагоприятным прогностическим признаком, что коррелирует с данными других авторов [138].

ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ГИСО *KIT/PDGFR* ДИКОГО ТИПА

5.1. Общая характеристика ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа

При анализе генов *KIT* и *PDGFR* из 244 случаев ГИСО мутации не были обнаружены в 45 (18,4%), (ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа). Данную группу составили 6 (2,5%) пациентов с мутацией гена *BRAF*, 13 (5,3%) пациентов с дефицитом сукцинатдегидрогеназы, в число которых вошли 4 пациента с триадой Карнея, в также 2 пациента (0,8%) с ГИСО, ассоциированным с нейрофиброматозом 1 типа (NF1). Остальные 24 ГИСО, не имевшие мутации *KIT*, *PDGFR* и *BRAF*, а также сохранявшие интактный комплекс сукцинатдегидрогеназы (SDH), отнесены в группу *KIT/PDGFR/SDH/BRAF* ГИСО дикого типа или четырежды негативных ГИСО дикого типа (Quadruple WT GIST) [80, 191, 210, 247]. В нашем исследовании данная группа составила 9,8% (n=24), (Рисунок 34).

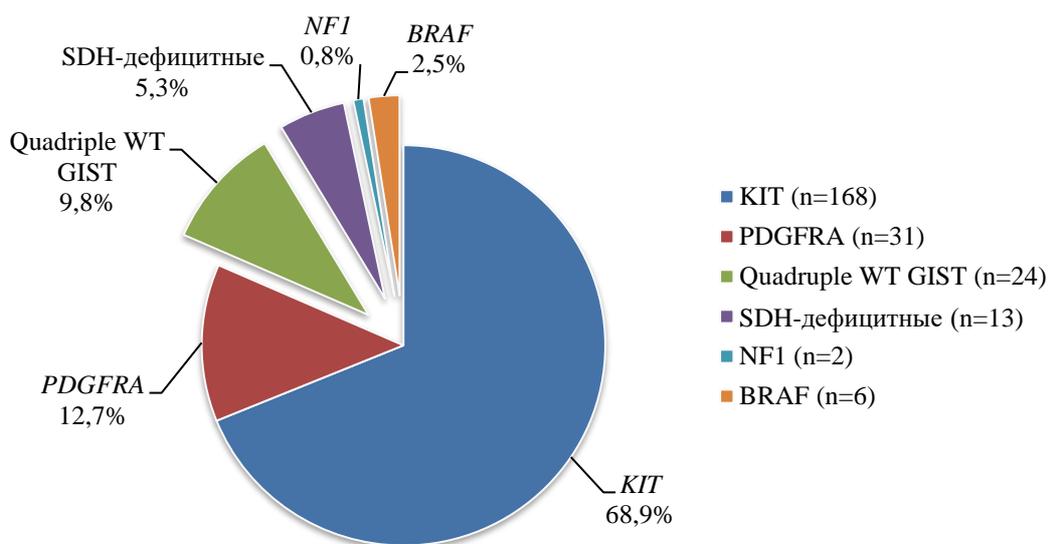
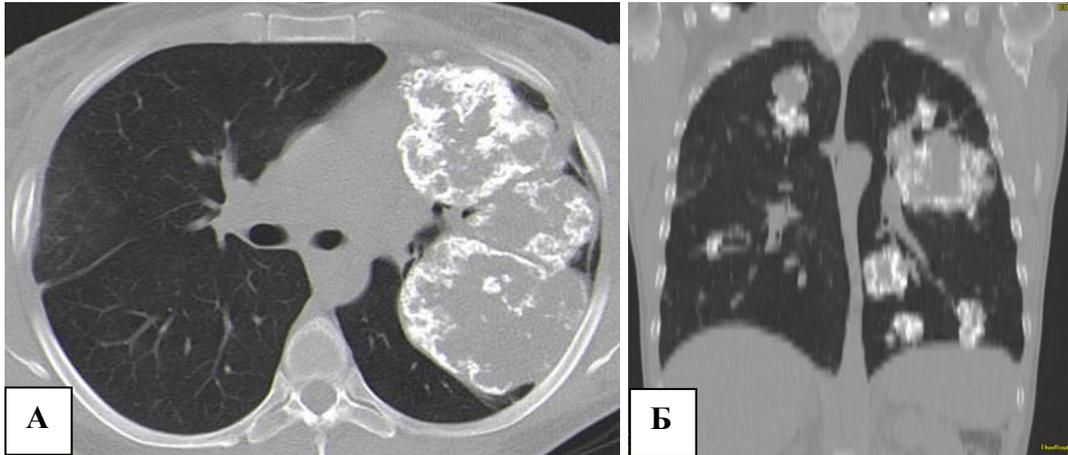


Рисунок 34 – Частота мутаций в гастроинтестинальных стромальных опухолях

5.1.1. Клинико-морфологическая характеристика ГИСО дикого типа с дефицитом сукцинатдегидрогеназы

Для иммуногистохимического исследования экспрессии сукцинатдегидрогеназы В были доступны парафиновые блоки опухолей от 20 пациентов ГИСО дикого типа. Отсутствие экспрессии SDHB было выявлено в 13 из 20 случаев исследованных ГИСО дикого типа. Возраст пациентов варьировал от 13 до 69 лет (медиана - 32 года). Превалировали женщины –

84,6% (11 пациенток). При этом у четырех (30,8%) пациенток выявлена неполная триада Карнея (ГИСО и хондрома легких), (Рисунок 35 А, Б, Рисунок 36).



А) Аксиальная проекция. Б) Коронарная проекция. В обоих легких определяются множественные кальцинированные хондромы размерами от 1 до 7,5 см

Рисунок 35 – Компьютерная томография грудной клетки пациентки №3, нативная фаза исследования



В нижней доле правого легкого кальцинированная хондрома до 3,5 см

Рисунок 36 – Компьютерная томография грудной клетки пациентки № 6, нативная фаза исследования

У всех 13 пациентов опухоль локализовалась исключительно в желудке, у пятерых (38,5%) отмечено мультицентрическое поражение (Рисунок 37).

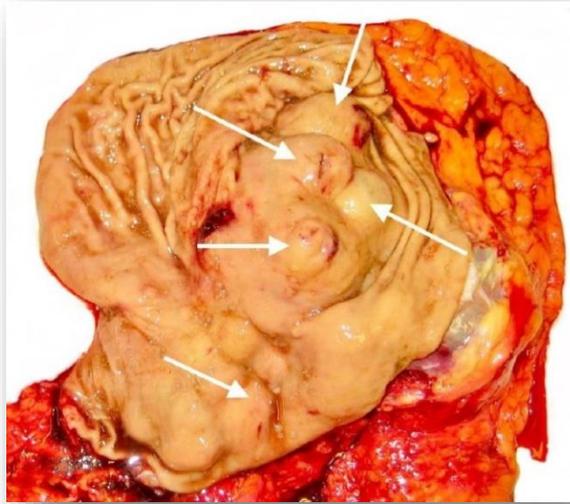


Рисунок 37 – ГИСО желудка (мультицентрическое поражение), более 5 узловых образований до 2 см

Размер первичной опухоли варьировал от 1 до 17 см (в среднем – 8,1 см). Большинство пациентов обращались с клиникой желудочно-кишечного кровотечения и болевым синдромом. Веретеночлесточный, эпителиоидноклесточный и смешанный тип опухоли были выявлены в 5 (38,5%), 2 (15,4%) и 6 (46,2%) случаях соответственно. В 5 случаях ГИСО отмечено менее 5 митозов в 50 полях зрения (x400). У 2 (15,4%) пациентов выявлены отдаленные метастазы по брюшине и у одного – метастазы в печени. Синхронное поражение печени и брюшины выявлено у 3 (23,1%) пациентов. Поражение парагастральных лимфоузлов отмечено у 5 из 13 (38,5%) пациентов (Таблица 20).

Таблица 20 – Клинико-морфологические данные 13 пациентов ГИСО с дефицитом сукцинатдегидрогеназы

№	Пол	Возраст	Локализация	Размер, см	Митозы	Гистологический тип	Другие опухоли	Отдаленные метастазы	Метастазы в лимфоузлах	ОВ, мес.
1	Ж	13	Желудок*	2; 3	>5	Смешанный	Хондрома	Нет	Нет	214
2	Ж	69	Желудок	8	>5	Веретеночлечный	Нет	Нет	Нет	52
3	Ж	25	Желудок*	1-4	≤5	Смешанный	Хондрома	Нет	Да	86/ смерть
4	Ж	69	Желудок	7,5	-	Веретеночлечный	Нет	Нет	Нет	10
5	Ж	20	Желудок	2,2	-	Эпителиоидноклечный	Хондрома	Печень, брюшина	Да	32
6	Ж	32	Желудок	15	≤5	Веретеночлечный	Хондрома, аденома левого надпочечника	Большой сальник	Нет	152
7	Ж	67	Желудок	15	>5	Смешанный	Нет	Нет	Нет	89
8	М	45	Желудок*	11; 4	-	Смешанная	Нет	Печень, брюшина	Да	46
9	Ж	59	Желудок	4,5	≤5	Веретеночлечный	Нет	Нет	Нет	98
10	Ж	16	Желудок*	3-17	-	Эпителиоидноклечный	Аденома правого надпочечника	Печень, брюшина	Да	5
11	М	69	Желудок*	17; 5	-	Веретеночлечный	Нет	Брюши-на	Нет	28
12	Ж	31	Желудок	8	≤5	Веретеночлечный	Нет	Нет	Нет	40
13	Ж	20	Желудок	-	≤5	Смешанный	Нет	Брюши-на	Да	154

* Мультицентрический рост опухоли

5.1.2. Лечение и отдаленные результаты пациентов ГИСО с дефицитом сукцинатдегидрогеназы В

Хирургическое лечение было проведено 11 из 13 пациентов ГИСО с дефицитом SDHB. Двум пациенткам (№6 и №13) выполнена гастрэктомия с последующей таргетной терапией иматинибом. В связи с отсутствием эффекта от проведенного лечения одной больной проведена радиочастотная абляция метастазов печени, а второй выполнена циторедуктивная операция по поводу метастазов по брюшине. В послеоперационном периоде пациентки лекарственное лечение не получали. В настоящее время ОВ пациенток составило более 12 лет без признаков прогрессирования.

Дистальная резекция желудка была выполнена 4 пациентам. Один пациент (№8) получил предоперационное лечение иматинибом в течение 8 месяцев с частичной регрессией и в последующем получил адъювантное лечение в течение 3-х лет. ОВ составила 46 лет без признаков прогрессирования. Вторая пациентка (№7) также принимала иматиниб в адъювантном режиме в течение 3-х лет. ОВ составила 89 месяцев без признаков прогрессирования. У двух пациенток (№1 и №3) выявлен поздний рецидив через 117 и 58 месяцев, соответственно. Обе были оперированы в объеме циторедуктивной операции. Пациентка №1 в настоящее время без прогрессирования, ОВ составила 214 месяцев. Пациентка №3 погибла от прогрессирования, ОВ составила 86 месяцев.

Атипичная резекция желудка была выполнена 5 пациентам. Пациентка №4 получила предоперационное лечение иматинибом в течение 9 месяцев с частичным ответом с последующим хирургическим лечением. В настоящее время принимает иматиниб в адъювантном режиме. ОВ без прогрессирования составила 10 месяцев. Две пациентки (№2 и №12) получили лечение иматинибом после операции в течение 3-х лет и в настоящее время без признаков прогрессирования. ОВ составила 52 и 40 месяцев, соответственно. У пациента №11 после терапии иматинибом в адъювантном режиме в течение 24 месяцев отмечено прогрессирование в виде метастазов на брюшине, в связи с чем, выполнена циторедуктивная операция. ОВ составила 28 месяцев. Пациентка №9 после хирургического лечения без признаков прогрессирования, ОВ составила 98 месяцев.

Две пациентки признаны неоперабельными в связи с массивным распространением первичной опухоли и наличием отдаленных метастазов, в связи с чем, одна пациентка (№5) принимала иматиниб с положительным эффектом [12]. У второй пациентки (№10), получившей регорафениб, также отмечен частичный эффект в виде уменьшения размеров солидного компонента и его метаболической активности.

Таким образом, 7 из 11 пациентов после хирургического лечения получили адъювантное лечение иматинибом. Из 13 пациентов с SDH-дефицитными ГИСО, объективные ответы отмечены у 3 из 8 пациентов, получивших иматиниб (частичный эффект по шкале Choi), одна умерла от прогрессирования через 7 лет, а у остальных отмечен длительный период наблюдения на фоне циторедуктивных операций, несмотря на наличие первично отдаленных метастазов. В целом, данная группа пациентов характеризовалась достаточно торпидным течением заболевания. Медиана общей выживаемости пациентов с SDH-дефицитным ГИСО не достигнута, 10-летняя общая выживаемость составила 82% (Рисунок 38).

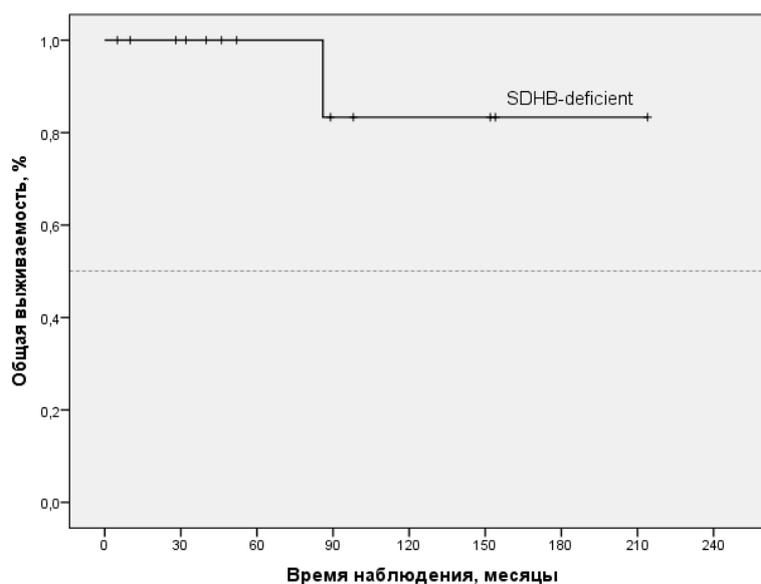


Рисунок 38 — Общая выживаемость пациентов ГИСО с дефицитом сукцинатдегидрогеназы

5.1.3. Обсуждение

ГИСО дикого типа с дефицитом SDHB отличаются от ГИСО с мутациями *KIT/PDGFR*A по клинико-морфологическим характеристикам и отдаленным результатам. Примерно 0,4-2% случаев ГИСО возникают у детей, подростков и молодых пациентов в возрасте до 20 лет [137]. У значительной доли пациентов моложе 30 лет часто встречаются SDH-дефицитные ГИСО [199]. В исследовании M. Miettinen и соавт., было выявлено 66 ГИСО с дефицитом SDH из 756 случаев ГИСО желудка, что составило 7,5%, преимущественно у пациентов моложе 40 лет [185].

В нашем исследовании выявлено 13 ГИСО с дефицитом SDH, при этом 5 из 13 пациентов были моложе 30 лет, а медиана возраста составила 32 года. Клинические проявления у больных включали желудочно-кишечные кровотечения и дискомфорт в эпигастрии, а в

исследованиях М. Miettinen и соавт., у пациентов с SDH-дефицитным ГИСО кроме вышеуказанных также присутствовали признаки метастатического поражения брюшины и печени [184].

Чаще опухоль развивалась у женщин, с исключительным поражением желудка, мультифокальным ростом и трудно прогнозируемым течением заболевания. Поражение парагастральных лимфоузлов отмечено у 5 пациентов (38,5%), что также является отличительной чертой SDH-дефицитных ГИСО в сравнении с *KIT/PDGFR*A-мутантными опухолями. Лимфодиссекция при ГИСО желудка не является стандартом хирургического лечения, однако лимфаденэктомия оправдана, учитывая высокий риск лимфогенного метастазирования у молодых пациентов с дефицитом гена SDH.

Гистологически SDH-дефицитные опухоли характеризуются более часто встречающейся эпителиоидной морфологией в сравнении *KIT/PDGFR*A-мутантными ГИСО, а также преимущественно низким митотическим индексом [167]. У 6 пациентов мы выявили веретенноклеточный, у двух – эпителиоидноклеточный и у 5 смешанный вариант строения опухоли.

Несмотря на отсутствие мутаций *KIT* и *PDGFR*A, опухоли активно экспрессируют KIT (CD117) и DOG1 при иммуногистохимическом исследовании [239]. В нашем исследовании только у двух пациентов отмечена отрицательная экспрессия CD117.

У четырех пациенток мы выявили неполную триаду Карнея (ГИСО и хондрома легких), у двух из которых отмечено мультицентрическое поражение желудка. У двух пациенток в момент установки диагноза диагностированы отдаленные метастазы на брюшине, в печени и парагастральных лимфоузлах.

В наших наблюдениях мы не выявили пациентов с синдром Карнея-Стратакиса [51, 130, 170, 206], однако мы не исключаем в будущем развитие параганглиом у наблюдаемой группы пациентов.

Крайне сложно предсказать течение болезни при SDH-дефицитных опухолях, в связи с тем, что хорошо себя зарекомендовавшая система гистологической градации, основанная на размере опухоли и митотическом индексе, слабо отражает прогноз этой группы ГИСО [266]. Так, метастазы способны бессимптомно и длительно развиваться в течение многих лет и десятилетий, а в некоторых случаях – быстро прогрессировать [240].

Местный рецидив опухоли может возникнуть не только при нерадикальных операциях, но и при мультифокальном поражении желудка у пациентов молодого возраста, которое изначально не было выявлено [178]. Например, в исследовании N.P. Agarwal и соавт., у 13 из 17 детей, а в работе S. Prakash и соавт., у 4 из 5 выявлены рецидивы в культе желудка в виде мультифокальных узловых образований [18, 216]. Средний период наблюдения между

рецидивами и наличием отдаленных метастазов, например, как при триаде Карнея составляет 8 лет, а у некоторых достигает и 20 лет [35, 50, 52]. Поэтому эти пациенты требуют более тщательного и длительного периода наблюдения.

Многочисленные исследования показали, что ГИСО дикого типа, а также опухоли с дефицитом SDH плохо отвечают на терапию иматинибом [172]. Напротив, антиангиогенные препараты, такие как сунитиниб и регорафениб хорошо зарекомендовали себя в лечении ГИСО с дефицитом SDH [33, 44].

5.2. Клинико-морфологическая характеристика и лечение пациентов ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа с мутацией гена *BRAF* (p.V600E)

Мутация в 15 экзоне гена *BRAF* (p.V600E, кодон T1799>A) была обнаружена в 6 из 45 (13,3%) случаев ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа, что составляет 2,5% (6/244) всех исследованных случаев ГИСО. В литературе ГИСО дикого типа с мутацией гена *BRAF* встречаются в 2-13% всех случаев ГИСО [16, 19, 69, 224]. Среди пациентов был один мужчина и пять женщин. У 4 пациентов опухоли были расположены в желудке и у 2 – в тонкой кишке. Медиана возраста пациентов составила 54,5 года, от 10 до 76 лет. Размер опухоли варьировал от 6 до 13 см, где медиана составила 6,75 см. Количество митозов удалось проследить у 5 пациентов, у трех оказалось более 5 митозов в 50 полях зрения (x400). (Таблица 21).

Таблица 21 – Клинико-морфологические данные пациентов ГИСО с мутацией в гене *BRAF* (p.V600E)

№	Пол	Возраст	Локализация	Размер опухоли, см	Кол-во митозов в 50 ПЗ x400	Гистологический тип	Рецидив	БРВ, мес.	ОВ, мес.
1	Ж	76	Тонкая кишка	T3 (6)	≤5	Веретеночлечный	Нет	–	43
2	Ж	19	Желудок	T3 (7)	>5	Смешанный	Да	96	114
3	Ж	54	Тонкая кишка	-	>5	Смешанный	Да	36	164
4	Ж	10	Желудок	T3 (6,5)	>5	Смешанный	Да	39	193
5	М	55	Желудок	-	≤5	Веретеночлечный	Нет	–	86
6	Ж	70	Желудок	T4 (13)	-	Веретеночлечный	Нет	–	111

Всем пациентам на первом этапе было выполнено хирургическое лечение: одна гастрэктомия (№2) и дистальная резекция желудка (№4), две клиновидные резекции желудка (№5 и №6) и две резекции тонкой кишки (№1 и №3). Рецидив возник у трех пациентов: у пациентки ГИСО тонкой кишки (№3) и у двух больных ГИСО желудка (№2 и №4), в связи с чем, выполнена полная циторедуктивная операция. В послеоперационном периоде всем трем больным была назначена адъювантная терапия иматинибом. При контрольном обследовании от 3 до 6 месяцев признаков прогрессирования выявлено не было.

5.2.1. Обсуждение

В ГИСО мутации *BRAF* выявляют в опухолях, не имеющих мутаций *KIT/PDGFR*, хотя описан один случай ГИСО с делецией *KIT* и мутацией *BRAF* [186]. В нашей работе мутации *BRAF* тестировали только в ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа.

Для пациентов ГИСО с мутациями *BRAF*, применение ингибиторов *BRAF*, является вариантом выбора [19, 87, 124]. Наши пациенты соответствующих препаратов не получали, а эффективность иматиниба оценить не представлялось возможным в виду проведения полной циторедуктивной операции на фоне прогрессирования. Надо отметить, что иматиниб назначался лечащими врачами при отсутствии знаний о *BRAF* мутации у данных пациентов.

Мутации *BRAF* у пациентов ГИСО являются редкими, а прогнозы у данной группы пациентов не однородны и зависят от конкретно представленного случая с учетом рисков прогрессирования, установленных для ГИСО.

5.3. Клинико-морфологическая характеристика и лечение пациентов ГИСО, ассоциированных с нейроброматозом 1 типа

У двух из 45 пациентов ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа с опухолью двенадцатиперстной кишки наблюдалась клиническая картина нейрофиброматоза. Учитывая крайне низкую встречаемость, мы приводим описание двух клинических случаев.

У больного в возрасте 51 года в мае 2007 года в связи с жалобами на чувство тяжести после еды диагностирована неэпителиальная опухоль нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки. Из анамнеза: с 1997 года проходил лечение по поводу железодефицитной анемии. Важно отметить, что на коже всех областей определялись множественные округлые, плотноэластической консистенции образования до 15 мм в диаметре (нейрофибромы). По данным комплексного обследования отдаленных метастазов выявлено не было, в связи с чем, в апреле 2008 года выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция с холецистэктомией.

Интраоперационно опухоль размером до 5 см, прорастающая серозную оболочку, дистальнее выявлены дополнительно еще два узловых образования до 3 см. При гистологическом исследовании основной узел представлен разрастанием стромальной опухоли веретенчатого строения с 3 митозами в 50 полях зрения при большом увеличении без очагов некроза. Другие 7 узлов (от 0,3 до 1,1 см) имели схожее строение с 1-2 митозами. При иммуногистохимическом исследовании отмечена экспрессия CD117, CD34 и виментина, что подтверждало диагноз ГИСО. Также отмечена экспрессия SDHB. В области Фатерова сосочка 3 опухолевых узла имели строение типичного карциноида размером до 2 мм. А также узел малого сальника имел строение нейрофибромы. Пациент на протяжении 4 лет наблюдался в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина без признаков прогрессирования. Погиб в августе 2012 года от инсульта.

Больная 55 лет поступила в ноябре 2018 года с жалобами на опоясывающие боли живота, при обследовании диагностирована опухоль нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки. При КТ в проекции головки поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки выявили многоузловой опухолевый гиперваскулярный конгломерат размерами 8,8 x 4,6 см. В подкожной жировой клетчатке передней брюшной стенки, боковых поверхностей и спины определялись множественные округлые образования от 6 до 38 мм (нейрофибромы). Гистологическое заключение биопсийного материала двенадцатиперстной кишки: веретенчатая ГИСО. С марта по май 2019 года проведена терапия иматинибом 400 мг/сутки с отрицательной динамикой в виде увеличения опухолевого узла до 9,9 x 5,5 см с клиникой состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения. В мае 2019 года выполнена радикальная клиновидная резекция нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки с резекцией брыжейки поперечно-ободочной кишки в связи с опухолевой инвазией. Гистологическое и ИГХ заключение: ГИСО 12 см в наибольшем измерении, веретенчатого строения с экспрессией CD117, CD34, DOG1 и гладкомышечного актина с митотическим индексом более 5 митозов в 50 полях зрения (x400), не выявлена экспрессия рап-TRK и her2/neu. Молекулярно-генетическое исследование не выявило активирующих мутаций в генах *KIT*, *PDGFRA*, *BRAF*. При этом выявлена единственная мутация гена *NF1*. Специфического лечения после операции не получала. В апреле 2020 года отмечено прогрессирование в виде метастазов на брюшине. С июня по август 2020 года проведено лечение сунитинибом в дозе 50 мг/сутки в течение 4 недель с 2-х недельным перерывом с отрицательной динамикой. В сентябре 2020 года выполнена оптимальная циторедуктивная операция с резекцией двух петель тонкой кишки. В дальнейшем продолжала терапию сунитинибом в прежней дозировке без клинического ответа. Погибла в ноябре 2021 года от прогрессирования заболевания.

5.3.1. Обсуждение

ГИСО, ассоциированные с *NF1*, как правило, поражают тонкую кишку, а в нашем случае у двух пациентов отмечено поражение двенадцатиперстной кишки с многоузловым характером роста и веретеночлеточным строением [22, 121]. Также наблюдались множественные нейрофибромы на коже или в подкожной жировой клетчатке. В первом случае отмечено опухолевое прорастание серозной оболочки, а во втором случае - прорастание в соседние органы, что характеризует ее агрессивный рост. Лечение иматинибом у второй пациентки не имело клинического эффекта, что подтверждает концепцию о том, что ГИСО, ассоциированные с нейроброматозом 1 типа, плохо реагируют на этот препарат [188]. Применение сунитиниба во второй линии лечения также не показало объективного ответа. Выживаемость без прогрессирования у второго пациента после операции составила 10 месяцев. Длительный период наблюдения у первого пациента объясняется небольшими размерами опухоли с низким митотическим индексом. Учитывая относительно повышенный риск развития ГИСО у пациентов с нейроброматозом 1 типа, необходимо более настороженно относиться к системе первичного обследования групп клинически бессимптомных лиц [22, 248].

ГЛАВА 6. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 2-Й И 3-Й ЛИНИЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С УЧЕТОМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

6.1. Результаты лечения 2-й линии (сунитинибом) пациентов с рецидивными или метастатическими ГИСО в зависимости от мутации генов *KIT* или *PDGFRA*

Сунитиниб является стандартом лечения больных метастатическими ГИСО в качестве второй линии лечения при резистентности к иматинибу или его непереносимости [97].

В исследование были включены пациенты (n=51), у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне лечения иматинибом. Во второй линии данной группе пациентов была назначена терапия сунитинибом в дозе 50 мг/сутки внутрь в течение 4 недель с двухнедельным перерывом. Оценка эффекта осуществлялась в соответствии с критериями оценки эффекта солидных опухолей Choi. Эффект терапии оценен у 49 пациентов. Медиана возраста у данной группы пациентов составила 53 года. Распределение по полу: 28 женщин (57,1%) и 21 мужчина (42,9%). Частичная регрессия была достигнута у 9 (18,3%) пациентов, стабилизация процесса – у 20 (40,8%) пациентов, прогрессирование отмечено у 20 (40,8%) пациентов. Медиана до прогрессирования составила 11 месяцев (95% ДИ: 5,6-16,4), как показано на рисунке 39.

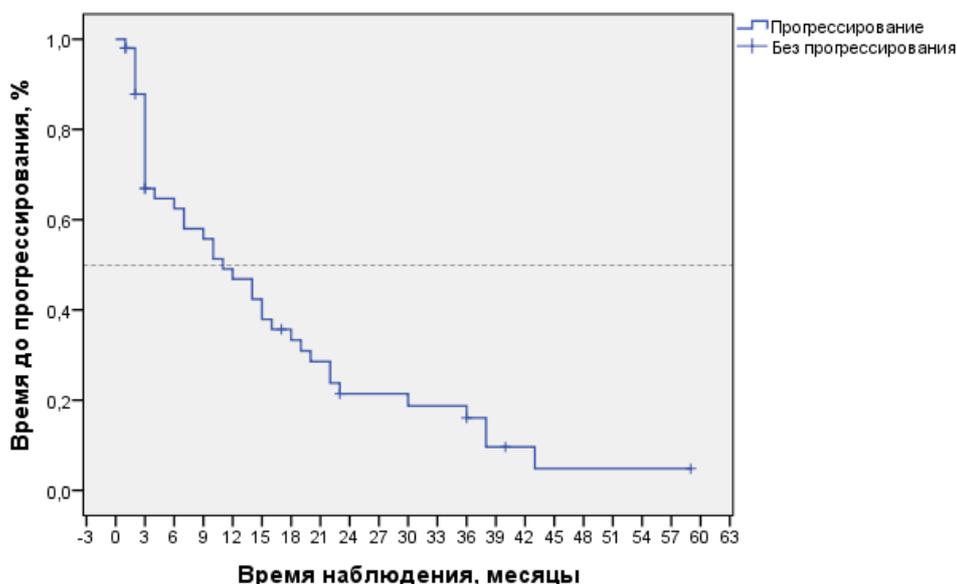


Рисунок 39 – Выживаемость без прогрессирования пациентов ГИСО, получивших лечение 2 линии (сунитиниб)

В описываемой группе пациентов первичные мутации в гене *KIT* были определены у 42 (82,4%) пациентов, в гене *PDGFRA* – у 2 (3,9 %), а у 7 (13,7%) пациентов мутации в генах

*KIT/PDGFR*A не обнаружены. Наибольшее количество мутаций в гене *KIT* было локализовано в 11-м экзоне – у 33 (64,7%) пациентов, а также в 9-м экзоне – у 9 (17,6%) пациентов. Мутации в 18-м экзоне гена *PDGFR*A обнаружены у двух (3,9%) пациентов.

Оценка клинического эффекта проведена у 49 из 51 (96,1%) пациента (частичный ответ, стабилизация процесса и прогрессирование оценивались по критериям Choi), (Таблица 22).

Эффект терапии сунитинибом оценен у 9 пациентов ГИСО с мутацией в 9-м экзоне *KIT*: частичная регрессия наблюдалась у 2 пациентов, стабилизация процесса – у 4 пациентов и прогрессирование – у 3 пациентов.

Эффект 2-й линии лечения оценен у 32 из 33 пациентов ГИСО с мутацией в 11-м экзоне гена *KIT*: частичная регрессия имела место у 7 (21,9%) пациентов, стабилизация процесса – у 13 (40,6%) пациентов и прогрессирование – у 12 (37,5%) пациентов.

При проведении 2-й линии лечения пациентов ГИСО с мутацией в 18-м экзоне гена *PDGFR*A (замена p.D842V) отмечена стабилизация в течение 18 месяцев у одного пациента и прогрессирование через 4 месяца у второго пациента, что подтверждает литературные данные о неэффективности сунитиниба для лечения больных ГИСО с мутацией p.D842V [112, 118, 258].

Эффект лечения оценен у 6 из 7 пациентов ГИСО *KIT/PDGFR*A дикого типа: у 2 пациентов отмечена стабилизация, у 4 прогрессирование.

Таблица 22 – Эффективность лечения 2 линии (сунитиниб) больных ГИСО в зависимости от мутации генов *KIT/PDGFR*A.

	9 экзон <i>KIT</i>	11 экзон <i>KIT</i>	18 экзон <i>PDGFR</i> A	<i>KIT/PDGFR</i> A WT
Частичная регрессия, n (%)	2/9	7 (21,9%)	-	-
Стабилизация, n (%)	4/9	13 (40,6%)	1/2	2/6
Прогрессирование, n (%)	3/9	12 (37,5%)	1/2	4/6

При сравнительном анализе медианы времени до прогрессирования на фоне терапии 2 линии (сунитинибом) у больных ГИСО с мутациями в 9-м и 11-м экзонах, статистических различий не выявлено. Время выживаемости до прогрессирования у больных ГИСО с мутацией в 9-м экзоне – 19 месяцев (95% ДИ: 3,1-34,9), тогда как у пациентов с мутацией в 11-м экзоне – 14 месяцев (95% ДИ: 8,8-19,2), ($\chi^2=0,372$, $p=0,568$). Медиана времени до прогрессирования была статистически достоверно хуже у пациентов ГИСО *KIT/PDGFR*A дикого типа, где медиана составила 3 месяца (95% ДИ: 2,2-3,7), чем у пациентов ГИСО с мутациями в 9-м ($\chi^2=5,967$, $p=0,015$) и в 11-м экзонах ($\chi^2=5,964$, $p=0,015$), (Рисунок 40, Таблица 23).

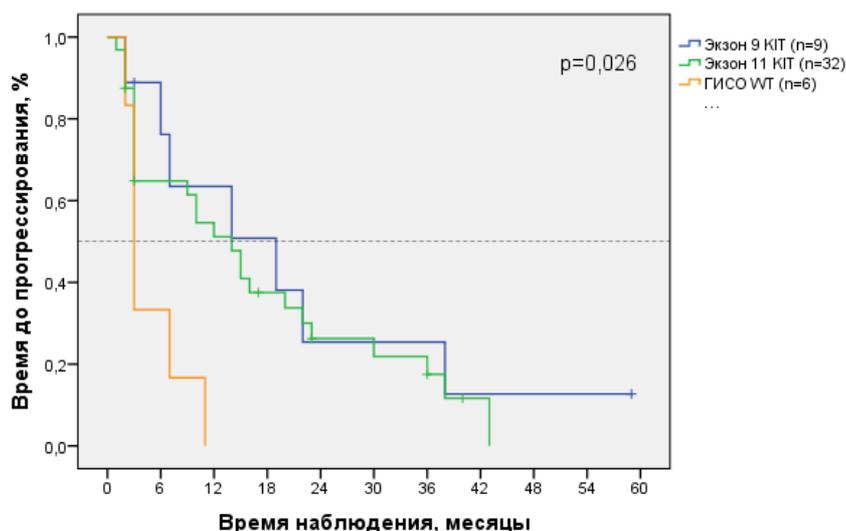


Рисунок 40 – Выживаемость без прогрессирования у пациентов ГИСО, получивших лечение 2-й линии (сунитиниб) в зависимости от мутаций в гене *KIT* и *KIT/PDGFRA* дикого типа

Таблица 23 – Сравнение выживаемости без прогрессирования пациентов ГИСО с мутациями в гене *KIT* и пациентов ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа, получивших лечение 2 линии (сунитиниб)

Группы сравнения пациентов ГИСО		ВБП
Экзон 9 <i>KIT</i> (n=9)	Экзон 11 <i>KIT</i> (n=32)	p=0,568
Экзон 9 <i>KIT</i> (n=9)	ГИСО <i>KIT/PDGFRA</i> WT (n=6)	p=0,015
Экзон 11 <i>KIT</i> (n=32)	ГИСО <i>KIT/PDGFRA</i> WT (n=6)	p=0,015

6.1.1. Обсуждение

В данной работе мы провели ретроспективный анализ лечения пациентов ГИСО, которые прогрессировали на фоне лечения иматинибом или имели неприемлемую токсичность. Пациентам была назначена терапия сунитинибом в качестве 2-й линии лечения. Оценена эффективность, предиктивная роль мутаций и отдаленные результаты лечения сунитинибом. При сравнительном анализе с точки зрения объективного ответа в общей популяции в рандомизированном контролируемом исследовании III фазы (NCT00075218) были получены достаточно низкие показатели объективного ответа (частичная регрессия (ЧР) – 7%), а медиана до прогрессирования составила 27 недель (~6 месяцев) [73, 77]. В исследованиях P. Reichardt и соавт., показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) составил 7,1 месяцев [220]. В

работе D. Hollander и соавт., показатель ВВП составил 8,8 месяцев [122]. В нашем исследовании получены более высокие результаты объективного ответа 9 пациентов – 18,3%, а выживаемость без прогрессирования в общей популяции составило 11 месяцев (95% ДИ: 5,6-16,4). Достаточно хорошие результаты, возможно, получены в связи увеличением частоты контрольных обследований пациентов. В нашей группе контрольные обследования проводились каждые 3 месяца, тогда как в исследованиях G.D. Demetri и соавт., каждые 28 дней и менее [73, 77].

При проведении анализа с учетом генотипа мы получили схожие результаты клинического эффекта с данными, опубликованными M. Heinrich и соавт., а также данными P. Reichardt и соавт., в отношении пациентов ГИСО с мутацией в 9-м экзоне гена *KIT*, где частота объективного ответа составила 19% и 37%, соответственно, тогда как в нашем исследовании – 22,2% [118, 220]. В отношении ГИСО с мутацией в 11-м экзоне получены противоречивые данные, где частота объективного ответа в вышеуказанных исследованиях составила 6% и 5%, соответственно. В нашей работе данный показатель составил 21,9%, что существенно выше, но не отличался от объективного ответа пациентов ГИСО с мутацией в 9-м экзоне. При сравнительном анализе времени до прогрессирования в исследовании P. Reichardt и соавт., у пациентов ГИСО с первичной мутацией в 9-м экзоне отмечено лучшее выживаемость без прогрессирования, чем у пациентов ГИСО с мутацией в 11-м экзоне, что составило 12,3 и 7 месяцев, соответственно [220]. Однако влияние генотипа ГИСО дикого типа не исследовано из-за ограниченного числа пациентов. В работе M. Heinrich и соавт., получены аналогичные результаты, однако у пациентов ГИСО с мутацией в 9-м, 11-м экзоне и ГИСО дикого типа медиана ВВП составил 19,4, 5,1 и 19 месяцев соответственно [118]. В нашем исследовании в отношении ГИСО с мутацией в 9-м экзоне получены схожие результаты, где медиана ВВП составила 19 месяцев (95% ДИ: 3,1-34,9). Однако отдаленные результаты лечения пациентов ГИСО с мутацией в 11-м экзоне и ГИСО дикого типа, кардинально отличались, где медиана ВВП составила 14 и 3 месяцев, соответственно. Важно отметить, что пациенты ГИСО с мутацией в 11-м экзоне ответили на лечение хуже, чем пациенты с мутацией в 9-м экзоне, но статистически значимых расхождений получено не было ($p=0,568$). Также отмечены худшие результаты лечения у пациентов ГИСО дикого типа, где медиана ВВП составила 3 месяца, при этом необходимо учесть, что в исследование включены всего 6 пациентов.

6.2. Результаты лечения 3-й линии (регорафениб) пациентов рецидивными и метастатическими ГИСО в зависимости от мутации генов *KIT* и *PDGFRA*

После прогрессирования на фоне сунитиниба 12 пациентов получили лечение регорафенибом в дозе 160 мг/сутки в течение 3 недель с недельным перерывом. Эффект был

оценен у всех пациентов. Ни у одного пациента не было достигнуто полного ответа, в то время как частичная регрессия отмечена у 1 (8,3%) пациента, стабилизация – у 8 (66,7%) пациентов, и прогрессирование у 3 (25,0%) пациентов. Медиана времени до прогрессирования составила 8 (95% ДИ: 4,5-11,5) месяцев (Рисунок 41).

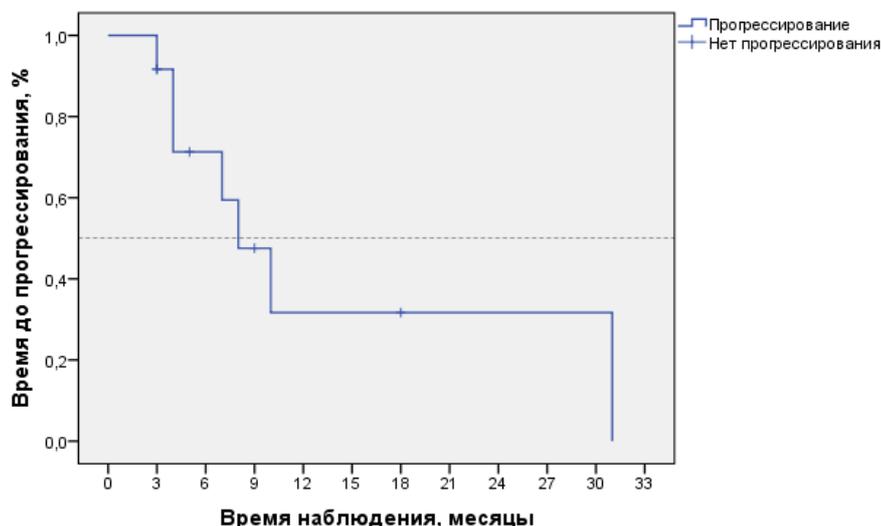


Рисунок 41 – Выживаемость без прогрессирования у пациентов ГИСО, получивших лечение 3-й линии (регорафениб)

Мутации в гене *KIT* выявлены у 9 из 12 пациентов ГИСО, при этом у 1 пациента была мутация в 9-м экзоне и у 8 пациентов – в 11-м экзоне. Три пациента имели ГИСО *KIT/PDGFR* WT. Клинический эффект лечения 3-й линии ГИСО в зависимости от мутаций представлен в таблице 24.

Таблица 24 – Эффективность лечения 3-й линии (регорафенибом) больных ГИСО с мутациями гена *KIT* и ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа

	9 экзон гена <i>KIT</i>	11 экзон гена <i>KIT</i>	<i>KIT/PDGFR</i> WT
Частичная регрессия, n	-	1/8	-
Стабилизация, n	1/1	6/8	1/3
Прогрессирование, n	-	1/8	2/3

При сравнительном анализе больных ГИСО с мутациями в 11-м экзоне гена *KIT* медиана времени до прогрессирования составила 10 (95% ДИ: 5,9-14,1) месяцев, а пациентов ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа – 4 месяца ($\chi^2=6,478$, $p=0,011$), (Рисунок 42).

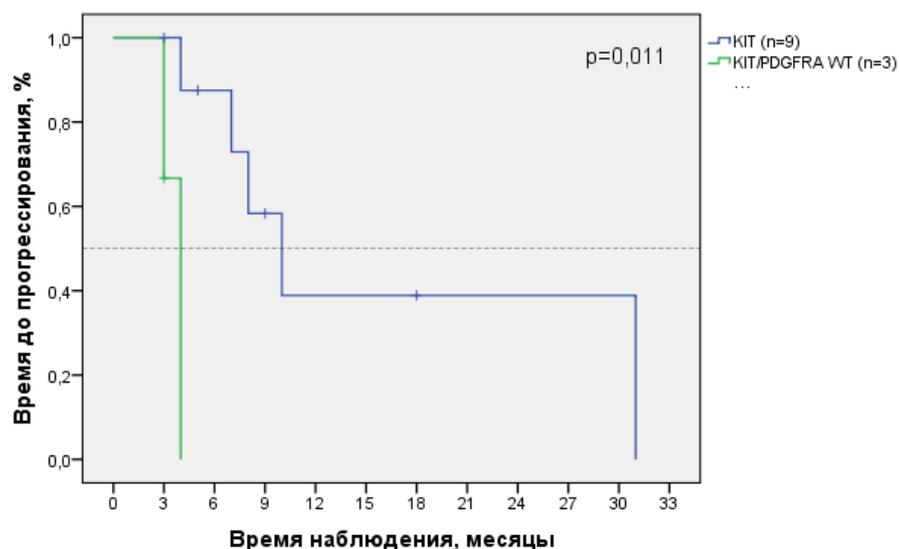


Рисунок 42 – Выживаемость без прогрессирования пациентов ГИСО с мутациями гена *KIT* и пациентов с ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа, получивших лечение 3-й линии (регорафениб)

6.2.1. Обсуждение

В настоящем исследовании проведен ретроспективный анализ лечения 12 пациентов, которые прогрессировали на фоне лечения иматинибом и сунитинибом. Проведен анализ эффективности и отдаленных результатов лечения с учетом мутационного статуса ГИСО. Полученные результаты проанализированы с учетом опыта зарубежных исследователей. Так, в исследованиях S. George и соавт., при оценке эффективности, клинический ответ был зарегистрирован у 26 пациентов (75%), у двух (6,1%) отмечено прогрессирование заболевания [98]. Медиана ВБП для всей когорты составила 10 месяцев. В нашем наблюдении получены схожие результаты, клинический ответ был отмечен также у 75% пациентов (9/12), объективный ответ отмечен у 1 пациента (8,3%), прогрессирование выявлено у 25% пациентов (3/12). Медиана ВБП в нашей когорте составила 8 месяцев. При анализе мутационного статуса в работе S. George и соавт., отмечена более длительная медиана ВБП у пациентов ГИСО с мутацией в 11-м экзоне, что показано и в нашей работе (медиана ВБП – 10 мес.), по сравнению ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа (медиана ВБП – 4 мес.), ($p=0,011$) [98]. В рандомизированном исследовании (GRID) медиана ВБП у пациентов, получивших лечение регорафенибом, показала преимущество группы регорафениба по сравнению с группой плацебо и составила 4,8 месяцев против 0,9 месяцев [76]. Несмотря на то, что медиана ВБП в исследовании GRID оказалась меньше, чем в нашей работе, лечение регорафенибом показало достаточно хорошую эффективность.

ГЛАВА 7. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ГИСО С УЧЕТОМ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

7.1. Общая характеристика

Из 244 пациентов, только хирургическое лечение проведено 149 (61,1%) пациентам. Радикально оперированы (R0) – 84,6% (126/149), R1 – 4% (6/149), R2 – 11,4% (17/149). Рецидив возник у 95 (38,9%), которым в дальнейшем была проведена таргетная терапия (иматиниб, сунитиниб, регорафениб). С учетом высокого и умеренного риска прогрессирования 62 из 244 (25,4%) пациентам в последующем была проведена адъювантная таргетная терапия иматинибом 400 мг/сутки: в течение 1 года – 15 пациентам, в течение 2 лет – 8 пациентам, 3 лет – 30 пациентам и более 3 лет – 9 пациентам. Прогрессирование выявлено у 40,3% (25/62) пациентов, получавших адъювантную таргетную терапию иматинибом. В дальнейшем вторую и третью линию (сунитиниб и регорафениб) получили 5,3% (5/244) и 0,8% (2/244) пациентов, соответственно. 15 (6,1%) пациентов с местно-распространенным процессом получили комбинированное лечение с проведением неадъювантной и адъювантной терапией иматинибом. Рецидив в данной группе возник у 8/15 (53,3%). Остальным 16 (6,6%) пациентам с учетом распространенности процесса и сопутствующей патологии была проведена только таргетная терапия.

При сравнительном анализе лучшие показатели безрецидивной выживаемости показала группа пациентов, получивших комбинированное лечение (хирургическое + адъювантное лечение иматинибом), где медиана БРВ составила 127 (95% ДИ: 64,7-189,3) месяцев в отличие от групп пациентов, получивших хирургическое, таргетное лечение или нео- и адъювантную терапию, где медиана составила 39 (95% ДИ:22,5-55,5), 46 (95% ДИ:0-98,9) и 57 (95% ДИ:0-129,7) месяцев, соответственно ($\chi^2=7,524$, $p=0,057$) (Рисунок 43, Таблица 25).

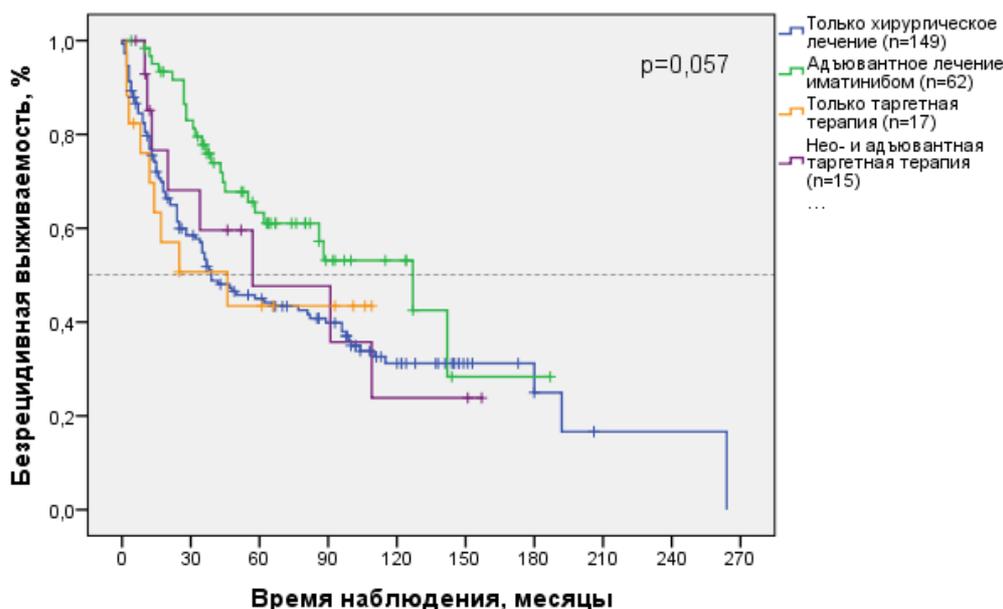


Рисунок 43 – Безрецидивная выживаемость пациентов ГИСО в зависимости от метода лечения

Таблица 25 – Сравнения безрецидивной и общей выживаемости пациентов ГИСО в зависимости от метода лечения

Группы сравнения пациентов ГИСО		БРВ	ОВ
Только хирургическое лечение (n=149)	Адьювантное лечение иматинибом (n=62)	p=0,007	p=0,113
Только хирургическое лечение (n=149)	Только таргетная терапия (n=17)	p=0,974	p=0,020
Только хирургическое лечение (n=149)	Нео- и адьювантная терапия (n=17)	p=0,784	p=0,077
Адьювантное лечение иматинибом (n=62)	Только таргетная терапия (n=17)	p=0,057	p=0,001
Адьювантное лечение иматинибом (n=62)	Нео- и адьювантная терапия (n=17)	p=0,259	p=0,355
Только таргетная терапия (n=17)	Нео- и адьювантная терапия (n=17)	p=0,776	p=0,009

При анализе общей выживаемости получены лучшие показатели у пациентов, получивших нео- и адьювантную терапию, а также в группе пациентов, получивших адьювантную терапию, где медиана общей выживаемости не достигнута в обеих группах. Худшая выживаемость отмечена у пациентов, получивших только таргетную терапию

иматинибом и в хирургической группе, где медиана ОВ составила 66 (95% ДИ: 35,8-96,2) и 132 (95% ДИ:100,5-163,5) месяцев, соответственно ($\chi^2=12,943$, $p=0,005$), (Рисунок 44). Более подробная сравнительная оценка выживаемости указана в таблице 25.

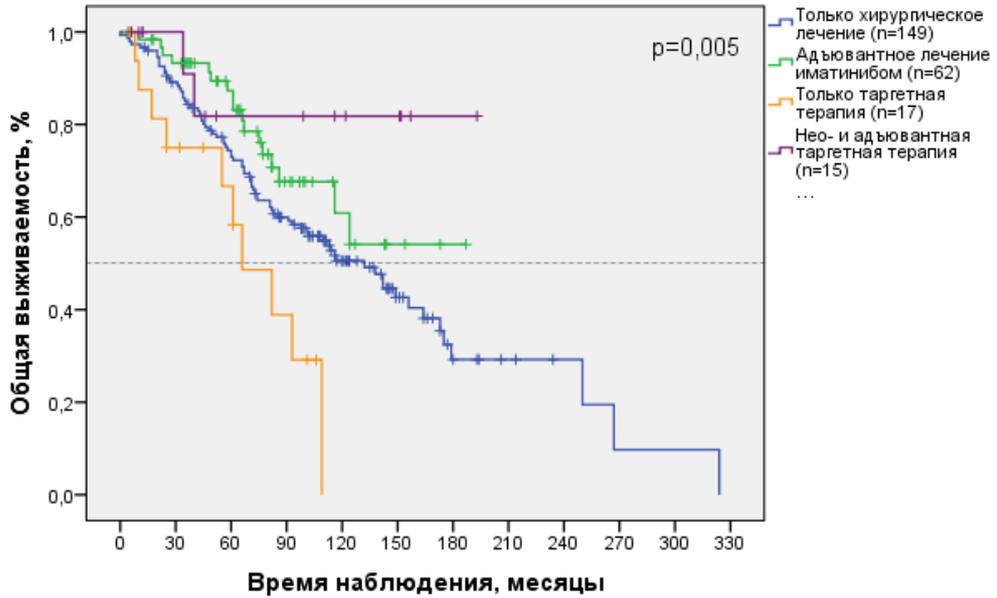


Рисунок 44 – Общая выживаемость пациентов ГИСО в зависимости от вида лечения

Медиана безрецидивной выживаемости в группе пациентов, получивших только хирургическое лечение, составила 39 месяцев (95% ДИ: 20,9-57,1); 5-ти, 10-ти и 20-летняя безрецидивная выживаемость составила 45%, 31% и 16%, соответственно. Медиана общей выживаемости – 132 месяца (95% ДИ: 100,5-163,5); 5-ти, 10-ти и 20-летняя общая выживаемость составила 74%, 50% и 29%, соответственно (Рисунок 45).

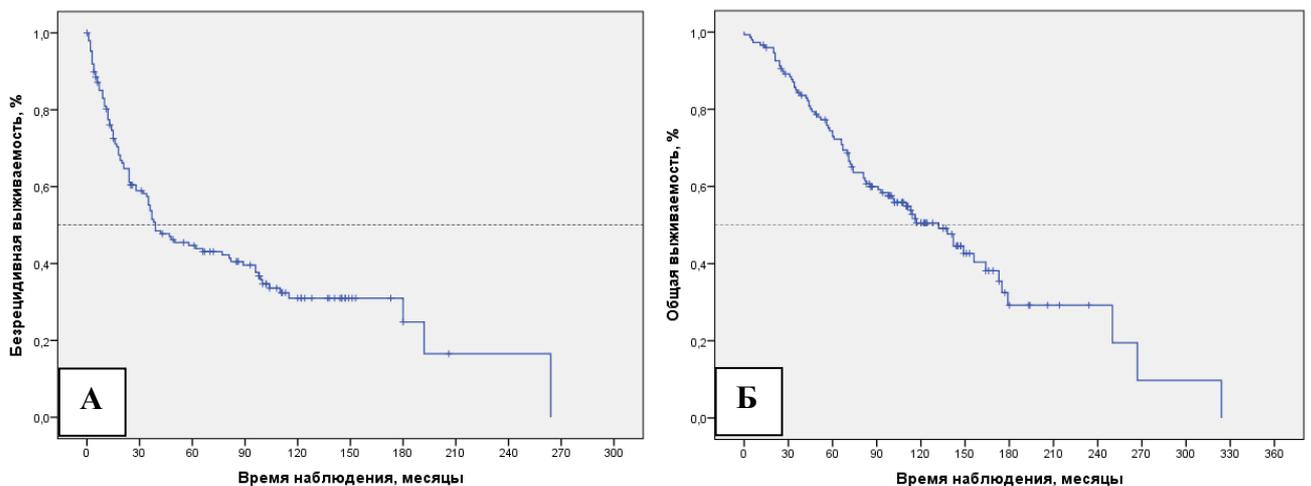


Рисунок 45 – Безрецидивная (А) и общая (Б) выживаемость больных ГИСО после хирургического лечения

В зависимости от радикальности хирургического лечения, достоверно лучшую выживаемость показали пациенты с R0 резекцией, где медиана БРВ составила 50 месяцев (95% ДИ: 14,8-85,2), тогда как у пациентов с R1 и R2 резекцией показатели составили 21 (95% ДИ: 2,2-39,8) и 20 (95% ДИ: 4,7-35,3) месяцев, соответственно ($\chi^2=10,185$, $p=0,006$), (Рисунок 46, Таблица 26).

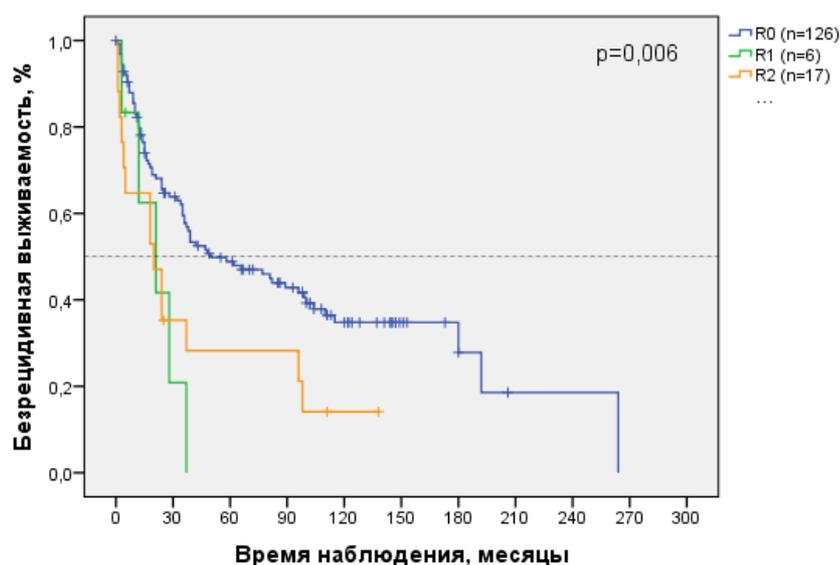


Рисунок 46 – Безрецидивная выживаемость больных ГИСО в зависимости от радикальности хирургического лечения

Таблица 26 – Сравнение безрецидивной и общей выживаемости пациентов ГИСО в зависимости от радикальности хирургического лечения

Группы сравнения пациентов ГИСО		БРВ	ОВ
R0 (n=126)	R1 (n=6)	p=0,02	p<0,0001
R0 (n=126)	R2 (n=17)	p=0,043	p=0,004
R1 (n=6)	R2 (n=17)	p=0,577	p=0,258

Медиана общей выживаемости 149 (95% ДИ: 105,8-192,2), 34 (95% ДИ: 0-70,0) и 60 (95% ДИ: 13,3-106,7) месяцев, соответственно ($\chi^2=24,508$, $p<0,001$), (Рисунок 47).

Важно отметить, что статистически значимых различий в БРВ и ОВ у пациентов с R1 по сравнению с R2 резекцией получено не было.

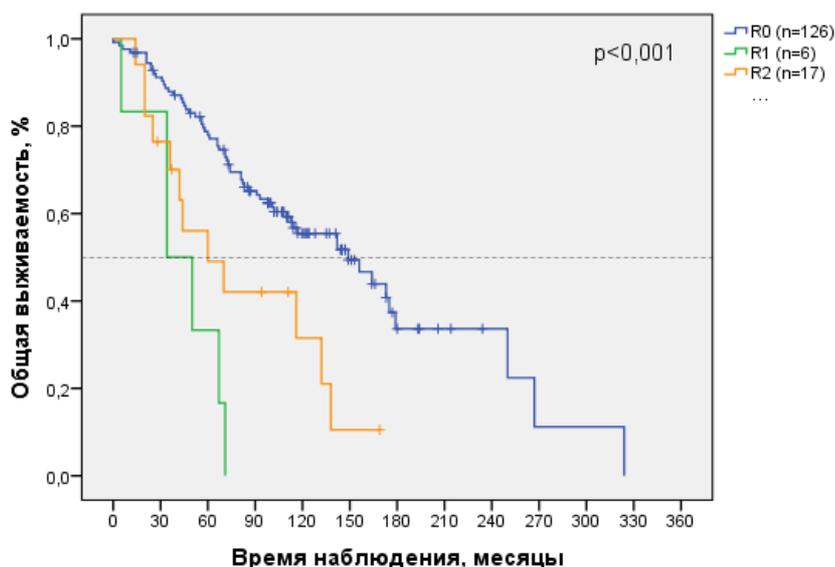


Рисунок 47 – Общая выживаемость больных ГИСО в зависимости от радикальности хирургического лечения

При анализе отдаленных результатов хирургического лечения в зависимости от размеров первичной опухоли выявлено, что безрецидивная выживаемость хуже у больных с размерами опухоли более 10 см (Т4), где медиана БРВ составила 18 (95% ДИ:12,8-23,2) месяцев, у больных ГИСО с размерами от 5 до 10 см (Т3), медиана БРВ составила 77 (95% ДИ: 20,6-133,4) месяцев, а у пациентов с опухолью от 2 до 5 (Т2) см не достигнута ($\chi^2=35,502$, $p < 0,001$), (Рисунок 48, Таблица 27).

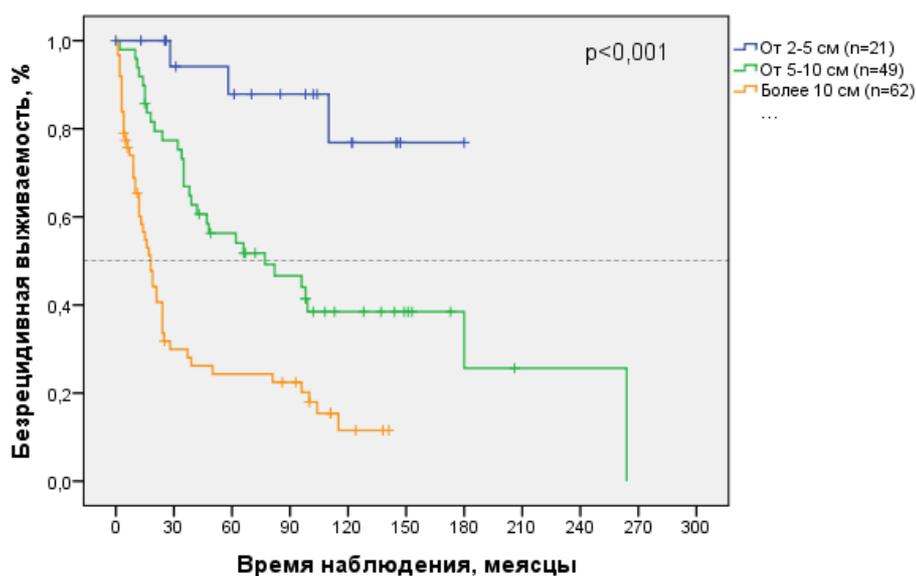


Рисунок 48 – Безрецидивная выживаемость больных ГИСО после хирургического лечения в зависимости от размеров первичной опухоли

Таблица 27 – Сравнение безрецидивной и общей выживаемости пациентов ГИСО после хирургического лечения в зависимости от размеров первичной опухоли

Группы сравнения пациентов ГИСО		БРВ	ОВ
От 2 до 5 см (n=21)	От 5 до 10 см (n=49)	p=0,029	p=0,839
От 2 до 5 см (n=21)	Более 10 см (n=62)	p<0,000	p=0,008
От 5 до 10 см (n=49)	Более 10 см (n=62)	p<0,000	p<0,000

Общая выживаемость пациентов не показала достоверных различий при ГИСО Т2 и Т3, где медиана при Т2 не достигнута, а при Т3 – 250 (95% ДИ: 137,2-362,8) месяцев, тогда как при Т4 достоверно показала худшую выживаемость, где медиана составила 83 (95% ДИ: 44,0-122,0) месяца ($\chi^2=16,381$, $p<0,001$), (Рисунок 49).

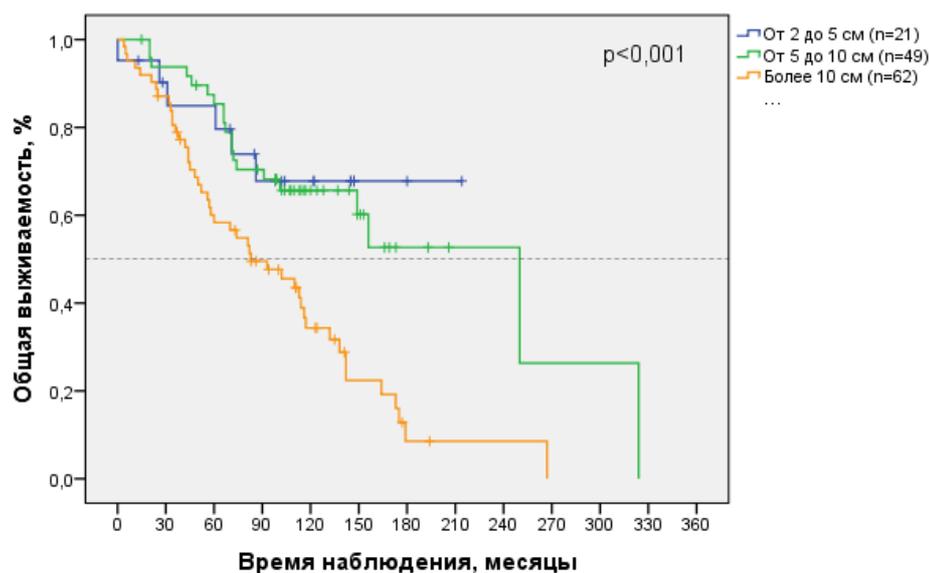


Рисунок 49 – Общая выживаемость больных ГИСО после хирургического лечения в зависимости от размеров первичной опухоли

Сравнение отдаленных результатов хирургического лечения пациентов в зависимости от локализации ГИСО показало, что худшая БРВ наблюдалась у больных ЭГИСО, где медиана БРВ составила 7 (95% ДИ: 1,2-12,8) месяцев. У больных ГИСО тонкой и толстой кишки статистических различий в БРВ выявлено не было, где БРВ составила 35 (95% ДИ: 21,1-48,9) и 32 (95% ДИ: 11,5-52,5) месяцев, соответственно. Лучшая БРВ отмечена у пациентов ГИСО желудка, где медиана составила 110 месяцев (95% ДИ: 67,9-152,1), ($\chi^2=20,859$, $p<0,001$), (Рисунок 50, Таблица 28).

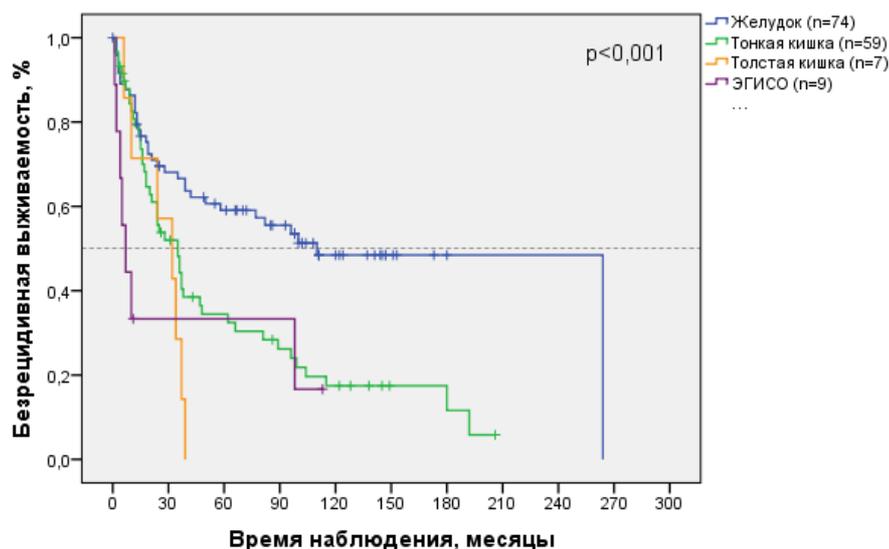


Рисунок 50 – Безрецидивная выживаемость больных ГИСО после хирургического лечения в зависимости от локализации первичной опухоли

Таблица 28 – Сравнение безрецидивной и общей выживаемости больных ГИСО после хирургического лечения в зависимости от локализации первичной опухоли

Группы сравнения больных ГИСО		БРВ	ОВ
Желудок (n=74)	Тонкая кишка (n=59)	p=0,004	p=0,063
Желудок (n=74)	Толстая кишка (n=7)	p=0,005	p=0,682
Желудок (n=74)	ЭГИСО (n=9)	p=0,005	p=0,006
Тонкая кишка (n=59)	Толстая кишка (n=7)	p=0,116	p=0,804
Тонкая кишка (n=59)	ЭГИСО (n=9)	p=0,119	p=0,165
Толстая кишка (n=7)	ЭГИСО (n=9)	p=0,687	p=0,494

При анализе общей выживаемости медиана ОВ пациентов ГИСО желудка составила 175 (95% ДИ: 94,1-255,9) месяцев, ГИСО тонкой кишки – 114 (95% ДИ: 86,1-141,9) месяцев, ГИСО толстой кишки – 156 месяцев, ЭГИСО – 42 (95% ДИ: 0-85,8) месяцев ($\chi^2=7,728$, $p=0,052$), (Рисунок 51).

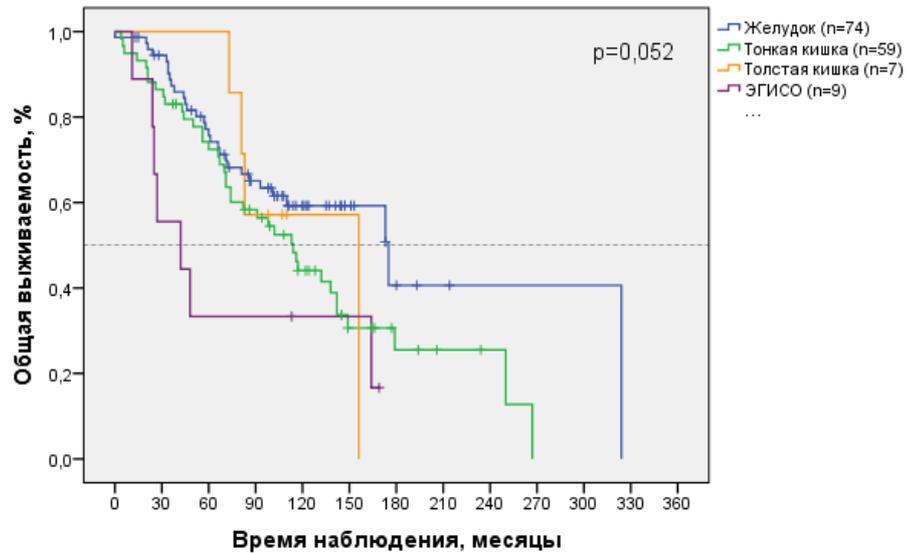


Рисунок 51 – Общая выживаемость больных ГИСО после хирургического лечения в зависимости от локализации первичной опухоли

Анализ безрецидивной и общей выживаемости пациентов в зависимости от митотического индекса ГИСО, показал низкую безрецидивную выживаемость у пациентов с 5-10 митозами в ГИСО и с более 10 митозами в 50 полях зрения, медиана составила 36 (95% ДИ: 32,8-39,2) и 18 (95% ДИ: 7,3-28,7) месяцев, соответственно. Медиана БРВ пациентов с менее 5 митозами в ГИСО в 50 полях зрения, показала лучшую выживаемость и составила 180 месяцев (95% ДИ: 88,3-271,7), ($\chi^2=19,597$, $p<0,001$), (Рисунок 52, Таблица 29).

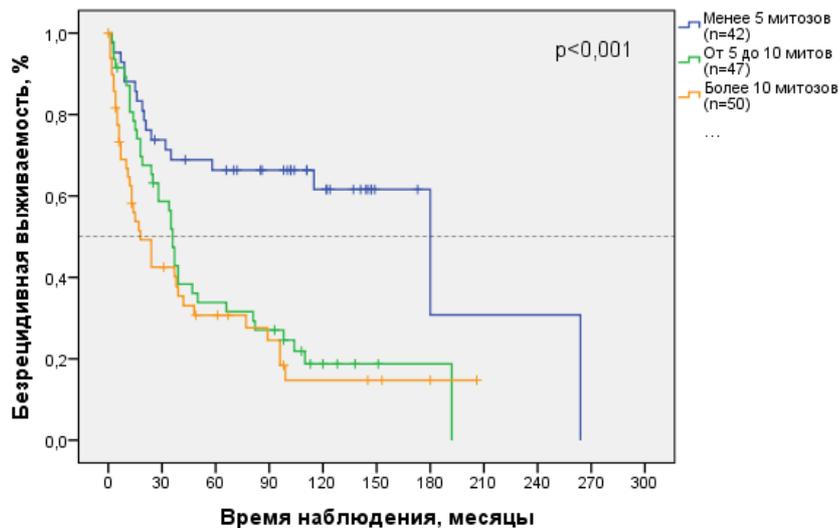


Рисунок 52 – Безрецидивная выживаемость больных после хирургического лечения в зависимости от митотического индекса ГИСО

Таблица 29 – Сравнение безрецидивной и общей выживаемости больных после хирургического лечения в зависимости от митотического статуса ГИСО

Группы сравнения больных ГИСО		БРВ	ОВ
Менее 5 митозов (n=42)	От 5 до 10 митозов (n=47)	p<0,000	p=0,524
Менее 5 митозов (n=42)	Более 10 митозов (n=50)	p<0,000	p=0,002
От 5 до 10 митозов (n=47)	Более 10 митозов (n=50)	p=0,286	p=0,003

В то же время анализ общей выживаемости пациентов с количеством митозов в ГИСО менее 5 и с 5-10 митозами в 50 полях зрения показал достоверно более высокую ОВ – 149 (95% ДИ: 115,6-182,3) и 138 (95% ДИ: 65,5-210,5) месяцев, соответственно, по сравнению с пациентами с более чем 10 митозами в ГИСО в 50 ПЗБУ, где медиана ОВ составила всего 67 месяцев (95% ДИ: 49,5-84,5) ($\chi^2=14,161$, $p=0,001$) (Рисунок 53).

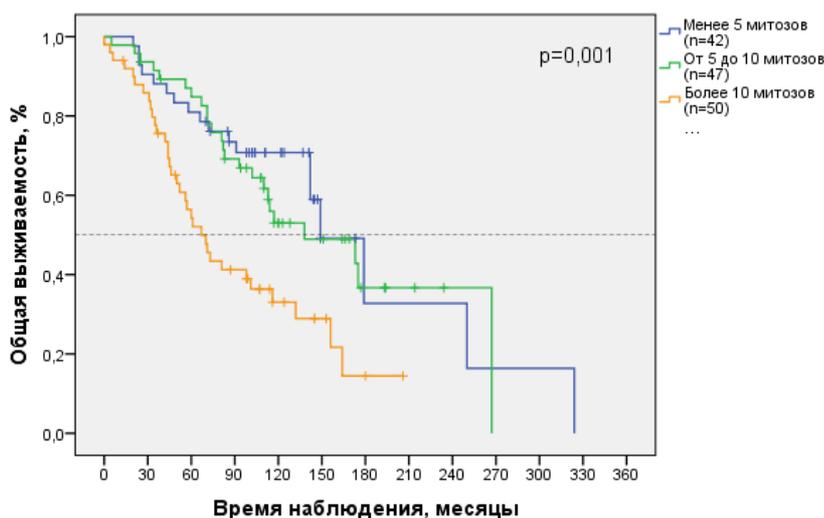


Рисунок 53 – Общая выживаемость больных после хирургического лечения в зависимости от митотического индекса ГИСО

Проведен анализ безрецидивной и общей выживаемости в зависимости от мутационного статуса ГИСО. Анализ БРВ пациентов после хирургического лечения в зависимости от мутации генов *KIT/PDGFR*A показал статистически значимую разницу (Рисунок 54).

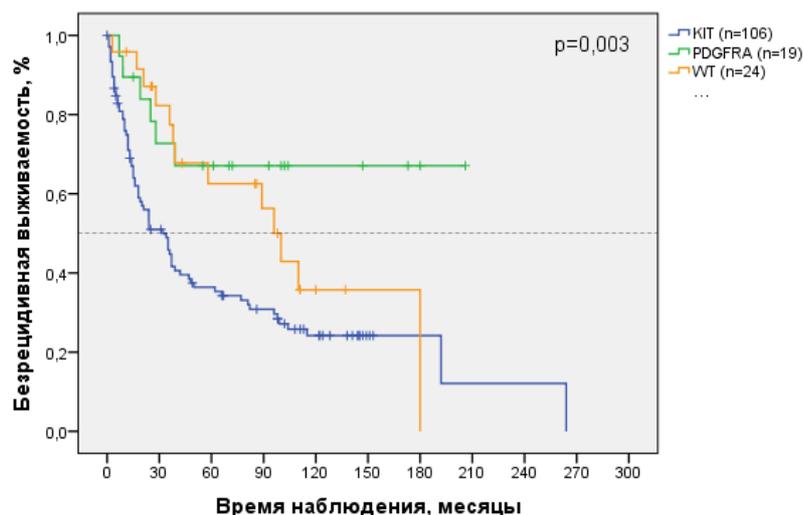


Рисунок 54 – Безрецидивная выживаемость больных после хирургического лечения в зависимости от наличия в ГИСО мутации *KIT/PDGFR*A

Худшую выживаемость показали пациенты ГИСО с мутацией гена *KIT*, где медиана БРВ составила 32 месяца (95% ДИ: 19,0-45,0), тогда как у пациентов ГИСО с мутацией в гене *PDGFRA* медиана БРВ не достигнута, а у пациентов ГИСО дикого типа медиана БРВ составила 100 месяцев, при этом в первые 5 лет статистических различий выявлено не было (95% ДИ: 80,8-119,2), ($\chi^2=11,742$, $p=0,003$), (Рисунок 54, Таблица 30). При анализе общей выживаемости пациентов с мутацией *KIT*, медиана ОВ составила 114 (95% ДИ: 77,3-150,6) месяцев, а пациентов с мутацией *PDGFRA* и дикого типа 175 (95% ДИ: 26,1-323,8) и 250 месяцев, соответственно ($\chi^2=4,113$, $p=0,128$) (Рисунок 55, Таблица 30).

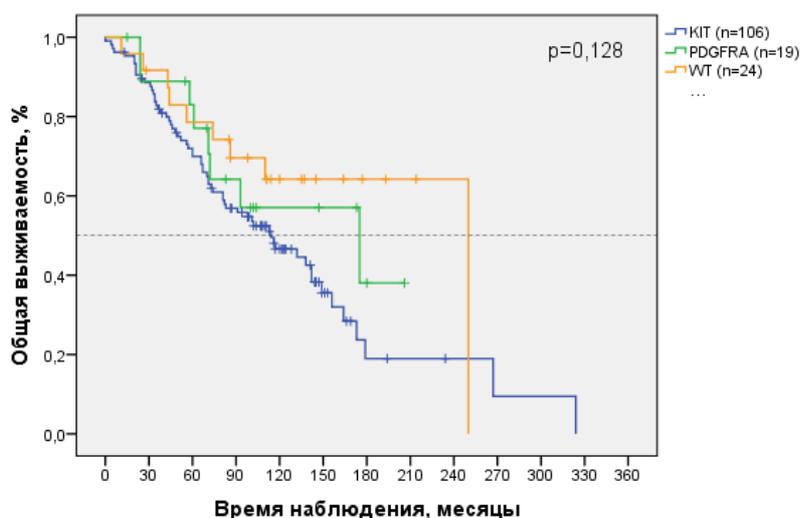


Рисунок 55 – Общая выживаемость больных после хирургического лечения в зависимости от наличия в ГИСО мутации *KIT/PDGFR*A

Таблица 30 – Сравнение безрецидивной и общей выживаемости больных после хирургического лечения в зависимости от наличия в ГИСО мутации *KIT/PDGFRA*

Группы сравнения больных ГИСО		БРВ	ОВ
<i>KIT</i> (n=106)	<i>PDGFRA</i> (n=19)	p=0,005	p=0,233
<i>KIT</i> (n=106)	WT ГИСО (n=24)	p=0,079	p=0,069
<i>PDGFRA</i> (n=19)	WT ГИСО (n=24)	p=0,166	p=0,453

Анализ выживаемости больных после хирургического лечения с различными мутациями в 11-м экзоне гена *KIT* в ГИСО показал худшую безрецидивную выживаемость пациентов с делециями и дупликациями, где медиана БРВ составила 19 (95% ДИ: 9,9-28,1) и 35 (95% ДИ: 0-84) месяцев, соответственно, тогда как медиана БРВ пациентов с миссенс-мутациями (точечными заменами) составила 98 месяцев (95% ДИ: 58,1-137,9), ($\chi^2=7,074$, p=0,029), (Рисунок 56, Таблица 31).

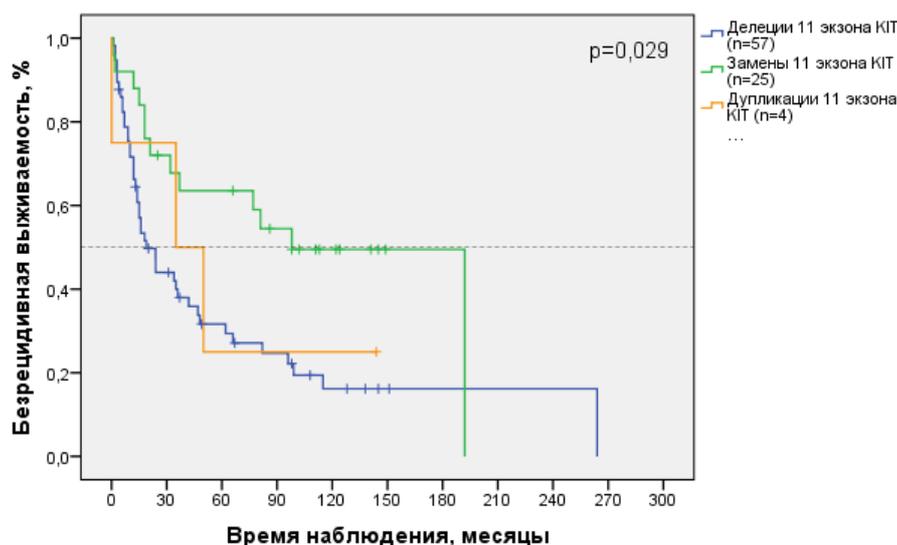


Рисунок 56 – Безрецидивная выживаемость больных ГИСО после хирургического лечения в зависимости от типа мутации в 11-м экзоне гена *KIT*

Таблица 31 – Сравнение безрецидивной и общей выживаемости после хирургического лечения групп больных с различным типом мутации в 11-м экзоне гена *KIT* в ГИСО

Группы сравнения больных ГИСО с мутациями в 11-м экзоне гена <i>KIT</i>		БРВ	ОВ
Делеции (n=57)	Замены (n=25)	p=0,008	p=0,035
Делеции (n=57)	Дупликации (n=4)	p=0,684	p=0,325
Замены (n=25)	Дупликации (n=4)	p=0,305	p=0,836

Анализ ОВ также показал статистически значимо более высокую выживаемость больных ГИСО с заменами в 11-м экзоне гена *KIT*, где медиана ОВ не достигнута. При этом отмечено улучшение ОВ пациентов с делециями и дупликациями, где медиана ОВ составила 102 (95% ДИ: 61,9-142,0) месяца, а у пациентов ГИСО с дупликациями медиана ОВ не достигнута ($\chi^2=5,139$, $p=0,077$) (Рисунок 57).

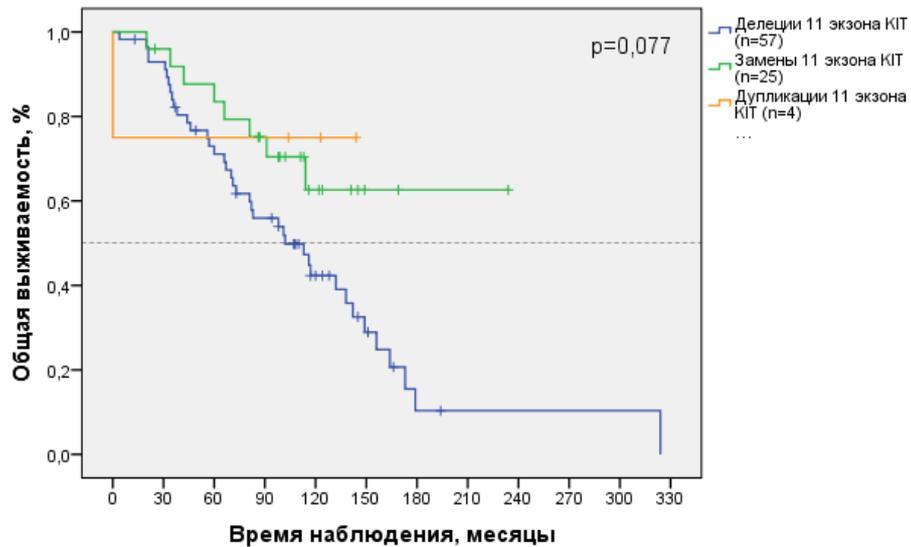


Рисунок 57 – Общая выживаемость больных ГИСО после хирургического лечения в зависимости от типа мутации в 11-м экзоне гена *KIT*

Сравнение БРВ после хирургического лечения больных ГИСО с различными делециями в 11-м экзоне гена *KIT* показало, что пациенты с делецией кодонов W557-K558 живут хуже, медиана БРВ составила 10 месяцев (95% ДИ: 5,4-14,6), чем пациенты со “срединными” делециями, включающими кодоны Y568 и Y570 – 15 месяцев (95% ДИ: 0-47,9), ($\chi^2=3,229$, $p=0,072$), (Рисунок 58).

При этом анализ общей выживаемости не показал статистически достоверных различий, где медиана составила 81 (95% ДИ: 0-206,2) и 102 (95% ДИ: 78,8-125,1) месяца, соответственно ($\chi^2=0,130$, $p=0,719$) (Рисунок 59).

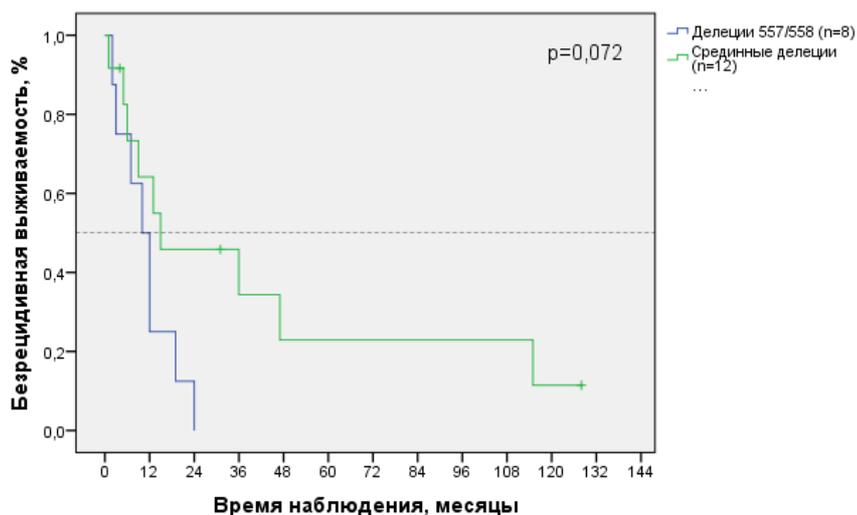


Рисунок 58 – Безрецидивная выживаемость больных после хирургического лечения в зависимости от локализации делеции в 11-м экзоне гена *KIT* в ГИСО

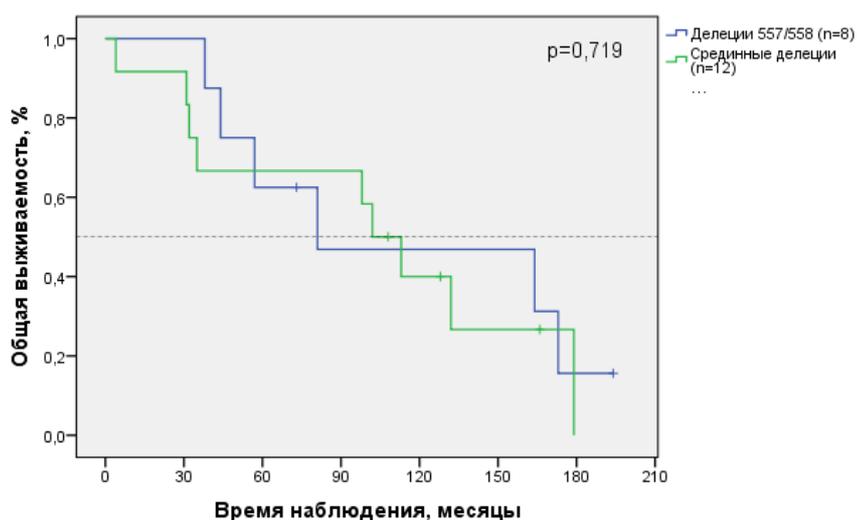


Рисунок 59 – Общая выживаемость больных ГИСО после хирургического лечения в зависимости от локализации делеции в 11-м экзоне гена *KIT*

Проанализирована выживаемость пациентов в группе прооперированных в зависимости от наличия мутаций в 9-м или 11-м экзонах гена *KIT*. Статистически достоверных различий безрецидивной и общей выживаемости не выявлено. Однако тенденция к лучшей выживаемости отмечена у пациентов с мутаций в 11-м экзоне гена *KIT*. Медиана БРВ у пациентов ГИСО с мутацией в 9-м и 11-м экзонах составила – 24 (95% ДИ: 4,6-43,4) и 35 (95% ДИ:21,2-48,8) месяцев, ($\chi^2=0,941$, $p=0,332$), (Рисунок 60), а медиана ОВ – 67 (95% ДИ: 38,6-95,4) и 117 (95% ДИ:90,1-143,9) месяцев, соответственно ($\chi^2=2,529$, $p=0,112$), (Рисунок 61).

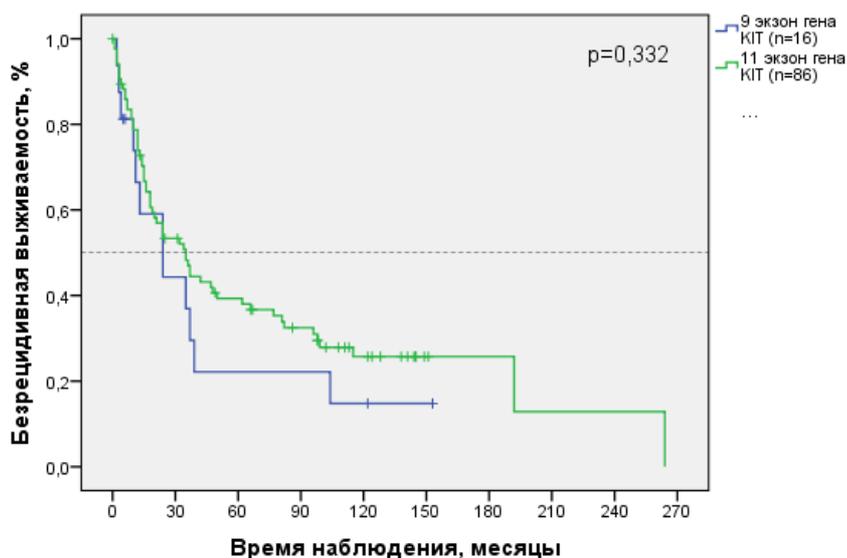


Рисунок 60 – Безрецидивная выживаемость после хирургического лечения больных ГИСО с мутацией в 9-м или 11-м экзонах гена *KIT*

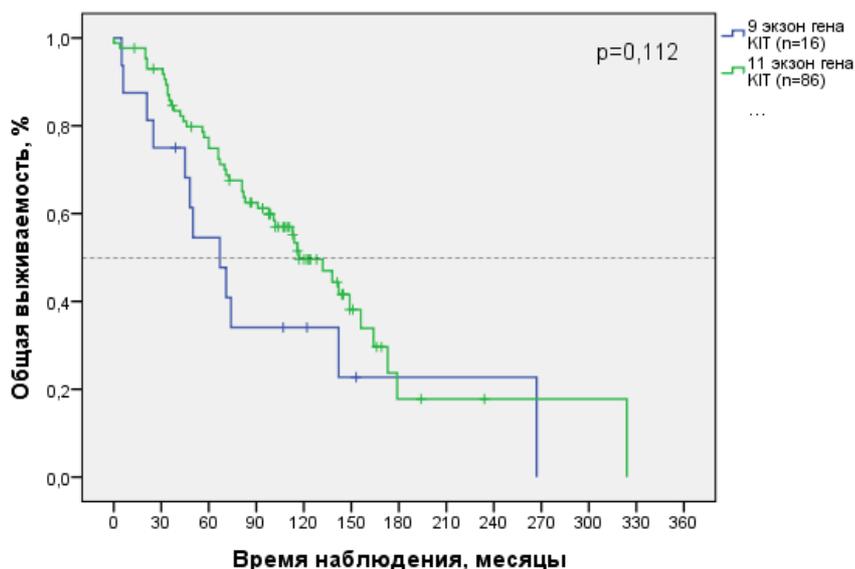


Рисунок 61 – Общая выживаемость после хирургического лечения больных ГИСО с мутацией в 9-м или 11-м экзонах гена *KIT*

При сравнительном анализе выживаемости пациентов, получавших хирургическое лечение и имевших мутации в 12 или 18 экзонах гена *PDGFRA*, статистически значимых различий не выявлено. Медиана БРВ пациентов ГИСО с мутацией в 12-м экзоне составила 39 (95% ДИ: 15,4-62,6) месяцев, в 18-м экзоне медиана БРВ не достигнута ($\chi^2=1,386$, $p=0,239$) (Рисунок 62). Общая выживаемость составила 175 месяцев, а медиана ОВ пациентов с мутацией в 18 экзоне не достигнута ($\chi^2=0,046$, $p=0,831$) (Рисунок 63).

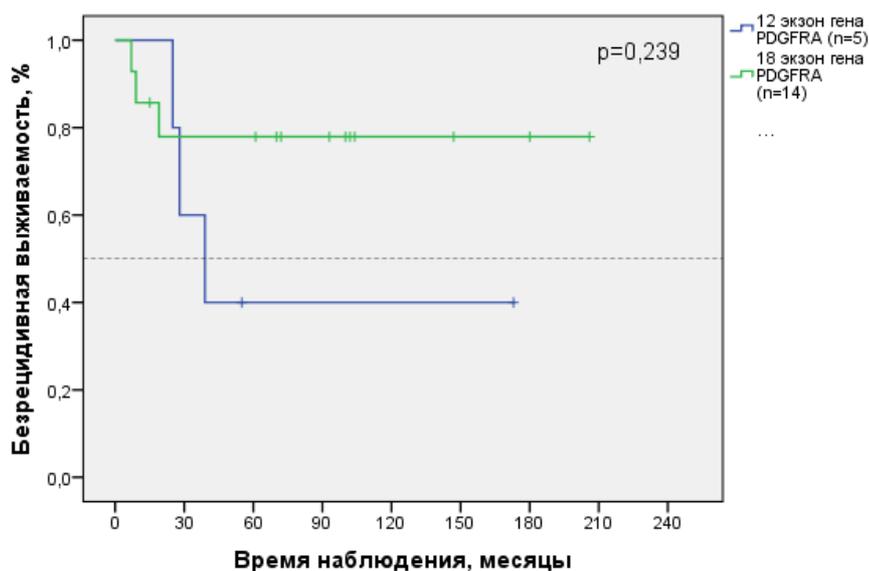


Рисунок 62 – Безрецидивная выживаемость после хирургического лечения больных ГИСО с мутацией в 12-м или 18-м экзонах гена *PDGFRA*

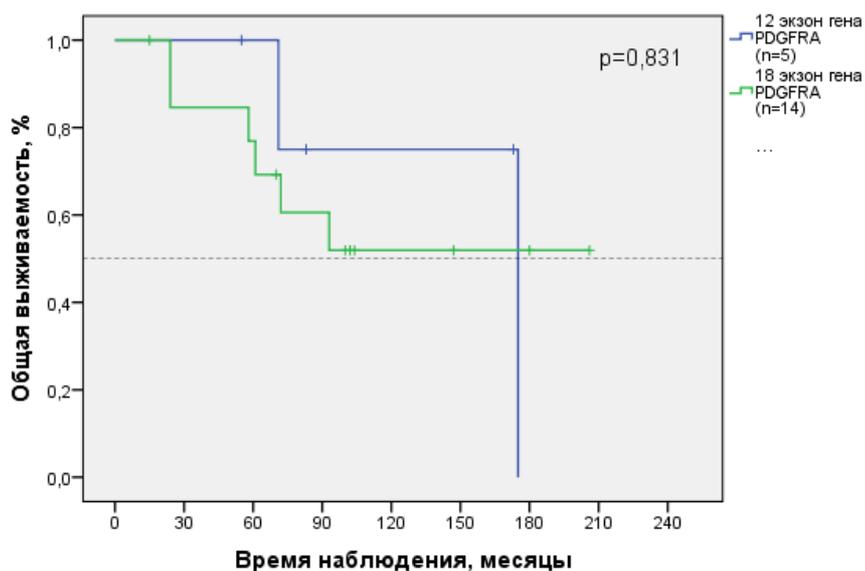


Рисунок 63 – Общая выживаемость после хирургического лечения больных ГИСО с мутацией в 12-м или 18-м экзонах гена *PDGFRA*

7.2. Обсуждение

Нами проведено ретроспективное исследование выживаемости пациентов ГИСО в зависимости от вида применяемого лечения. В нашей когорте были пациенты, получавшие различные варианты самостоятельного или комбинированного лечения. ГИСО различаются по ответу на терапию тирозинкиназными ингибиторами, при этом определяющим является молекулярная характеристика опухоли. Исследование SSG XVIII свидетельствуют о том, что

мутационный статус влияет на эффективность и продолжительность приема иматиниба может снижать риск рецидива [135].

Лучшие результаты БРВ и ОВ получены у группы пациентов, получивших комбинированное лечение в отличие от пациентов, получивших таргетное, либо хирургическое лечение. При сравнении групп пациентов, получивших только хирургическое лечение и комбинированное хирургическое с адъювантным лечением, получены данные о значимом улучшении БРВ в последней группе ($p=0,007$; log-rank test). Но при этом различия в ОВ получены не были, что можно объяснить применением таргетных препаратов при прогрессировании основного заболевания.

БРВ была достоверно лучше у пациентов ГИСО с R0 резекцией по сравнению с R1 и R2 ($p=0,02$; $p=0,043$; log-rank test), аналогичные результаты были получены при анализе общей выживаемости ($p<0,0001$; $p=0,004$; log-rank test). Статистических различий в значениях БРВ и ОВ между группами R1 и R2 получено не было ($p=0,577$; $p=0,258$; log-rank test). Аналогичные данные получены в исследовании A. Gronchi и соавт., ОВ пациентов, перенесших операцию R1, была значительно хуже, чем у пациентов с резекцией R0 (10-летняя ОВ составила 64,3% и 84,0%, соответственно, $p<0,001$) [105].

Важным прогностическим фактором является митотический индекс. Анализируя значение митотического индекса для БРВ пациентов, получивших только хирургическое лечение, получены достоверные различия между тремя группами больных: I группа (до 5 митозов), II группа (6-10 митозов) и III группа (более 10 митозов). Наши результаты подтверждают старые литературные данные, что чем выше митотический индекс, тем хуже отдаленные результаты ($p=0,029$; $p<0,000$; $p<0,000$; log-rank test) [54, 55, 105, 140]. Однако при анализе ОВ наших данных статистических различий между I и II группами выявлено не было ($p=0,839$; log-rank test), а ОВ III группы пациентов, значительно хуже, I и II групп ($p=0,008$; $p<0,000$; log-rank test).

Локализация первичной опухоли также является важным прогностическим фактором. В нашем исследовании при анализе БРВ пациентов, получивших только хирургическое лечение, у пациентов ГИСО желудка лучше, чем у больных ГИСО тонкой, толстой кишки и ЭГИСО ($p=0,004$; $p=0,005$; $p=0,005$; log-rank test). Напротив, при анализе ОВ статистически значимые различия получены только при сравнении выживаемости пациентов ГИСО желудка и ЭГИСО ($p=0,006$; log-rank test). Тенденция к лучшей выживаемости отмечена у пациентов ГИСО желудка. Зарубежные данные демонстрируют более благоприятный прогноз у пациентов ГИСО желудка (11-15% риск метастазирования) по сравнению с опухолью, возникающей из тонкой кишки (50% риск метастазирования) [177, 179], при этом в нашей работе у пациентов ЭГИСО риск прогрессирования значительно выше.

При анализе выживаемости пациентов, получивших только хирургическое лечение с учетом мутационного статуса, получены статистически значимые различия в БРВ: худшая безрецидивная выживаемость отмечена у пациентов с мутацией в гене *KIT*, чем в *PDGFRA* ($p=0,005$; log-rank test). При анализе ОВ, достоверно значимых различий выявлено не было ($p=0,128$; log-rank test).

При анализе БРВ и ОВ в зависимости от типа мутации 11-го экзона гена *KIT* у пациентов, получивших только хирургическое лечение, лучшие показатели БРВ и ОВ были отмечены у пациентов ГИСО с точечными заменами, но не с делециями в 11-м экзоне ($p=0,008$; $p=0,035$; log-rank test), как было показано в зарубежных работах [21, 72].

Анализ БРВ у пациентов, получивших только хирургическое лечение, показал, что пациенты с делецией p.W557_K558del прогрессируют быстрее, чем с «центральными» делециями, поражающими тирозины Y568 и Y570 ($p=0,072$; log-rank test), что согласуется с зарубежными данными [135], однако после применения иматиниба кривые ОВ выравниваются ($p=0,719$; log-rank test).

Сравнительный анализ выживаемости (БРВ, ОВ) в зависимости от мутаций в экзонах 9 и 11 гена *KIT* ($p=0,332$; $p=0,112$; log-rank test) и экзонах 12 и 18 гена *PDGFRA* ($p=0,239$; $p=0,831$; log-rank test) у пациентов, получивших только хирургическое лечение, не показал статистически значимых различий. Отмечена тенденция к лучшей выживаемости у пациентов ГИСО с мутацией в 11-м экзоне, чем в 9-м, что коррелирует в большей степени с локализацией первичной опухоли.

**ГЛАВА 8. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА. ОДНОФАКТОРНЫЙ И МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗЫ
ПАРАМЕТРОВ**

Определение клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов прогноза, влияющих на безрецидивную и общую выживаемость, проводилось с помощью регрессионного анализа Кокса. В анализ были включены 223 пациента.

Изначально был проведён однофакторный анализ с пошаговым включением всех факторов, указанных выше. Результаты однофакторного анализа пропорциональных рисков по Кокс представлены в таблицах 32 и 34.

Таблица 32 — Результаты однофакторного анализа прогностической значимости ОВ больных ГИСО.

Факторы	p	(Отношение рисков) 95% ДИ для Exp (B)
Возраст на момент постановки диагноза (полных лет)	0,086	1,014 (0,998-1,029)
Пол: - женский - мужской	0,015*	0,607 (0,406-0,907) 1
Размеры опухоли: - 2-5 см - 5-10 см - более 10 см	0,001* <0,0001*	0,249 (0,108-0,574) 0,398 (0,249-0,637) 1
Радикальность операции: - R0 - R1/2	0,001*	0,439 (0,274-0,703) 1
Тип клеточного строения: - веретенноклеточный - эпителиоидноклеточный - смешанный	0,468 0,724	1,212 (0,721-2,036) 1,141 (0,549-2,368) 1

Митотический индекс:		
- менее 5 митозов	0,002*	0,429 (0,253-0,728)
- от 5 до 10 митозов	0,013*	0,550 (0,343-0,880)
- более 10 митозов		1
Некрозы опухоли:		
- да		1
- нет	0,07	0,658 (0,18-1,034)
Мутации в 9-м экзоне гена <i>KIT</i> :		
- да		1
- нет	0,086	0,594 (0,328-1,076)
Мутации в 11-м экзоне гена <i>KIT</i> :		
- да		1
- нет	0,730	0,930 (0,617-1,402)
Мутации в 12-м экзоне гена <i>PDGFRA</i> :		
- да	0,237	0,430 (0,106-1,745)
- нет		1
Мутации в 18-м экзоне гена <i>PDGFRA</i> :		
- да	0,473	0,754 (0,349-1,630)
- нет		1
Дикий тип:		
- да	0,314	0,740 (0,412-1,330)
- нет		1
D842V гена <i>PDGFRA</i> :		
- да	0,910	0,949 (0,383-2,352)
- нет		1
BRAF мутации (V600E):		
- да	0,198	0,274 (0,038-1,970)
- нет		1
Дефицит SDHB:		
- да	0,121	0,211 (0,029-1,511)
- нет		1
Делеции в 11-м экзоне гена <i>KIT</i> :		
- да		1
- нет	0,023*	0,629 (0,421-0,939)
Замены в 11-м экзоне гена <i>KIT</i> :		
- да	0,027*	0,440 (0,213-0,909)
- нет		1
Дупликации в 11-м экзоне гена <i>KIT</i> :		
- да		1
- нет	0,668	0,777 (0,246-2,458)

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$);

95% ДИ – 95% доверительный интервал

При однофакторном анализе на общую выживаемость пациентов ГИСО значимое благоприятное влияние оказали следующие параметры: женский пол, малые размеры опухоли (менее 10 см), радикальность операции (R0), количество митозов (менее 10 в 50 полях зрения при большом увеличении), отсутствие делеций в 11-м экзоне гена *KIT* и наличие точечных замен в 11-м экзоне гена *KIT*.

Прогностическое значение параметров, продемонстрировавших достоверное благоприятное влияние на ОВ при однофакторном влиянии, в дальнейшем было изучено в рамках многофакторного анализа (Таблица 33). Регрессионная модель, полученная в результате выполнения многофакторного анализа, имела статистическую значимость ($\chi^2=42,553$, $p<0,0001$).

Таблица 33 – Результаты многофакторного анализа параметров, влияющих на ОВ в общей популяции больных ГИСО

Факторы	p	(Отношение рисков) 95% ДИ для Exp (B)
Размеры опухоли:		
- 2-5 см	0,005*	0,295 (0,125-0,695)
- 5-10 см	<0,0001*	0,419 (0,260-0,675)
- более 10 см		1
Радикальность операции:		
- R0	0,023*	0,572 (0,353-0,927)
- R1/2		1
Митотический индекс:		
- менее 5 митозов	0,036*	0,561 (0,327-0,962)
- от 5 до 10 митозов	0,014*	0,549 (0,340-0,886)
- более 10 митозов		1

* - различия статистически значимы ($p<0,05$); 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Размеры опухоли менее 10 см, радикальность операции (R0) и количество митозов менее 10 в 50 полях зрения при большом увеличении были определены как факторы благоприятного прогноза на ОВ при многофакторном анализе (Рисунок 64)

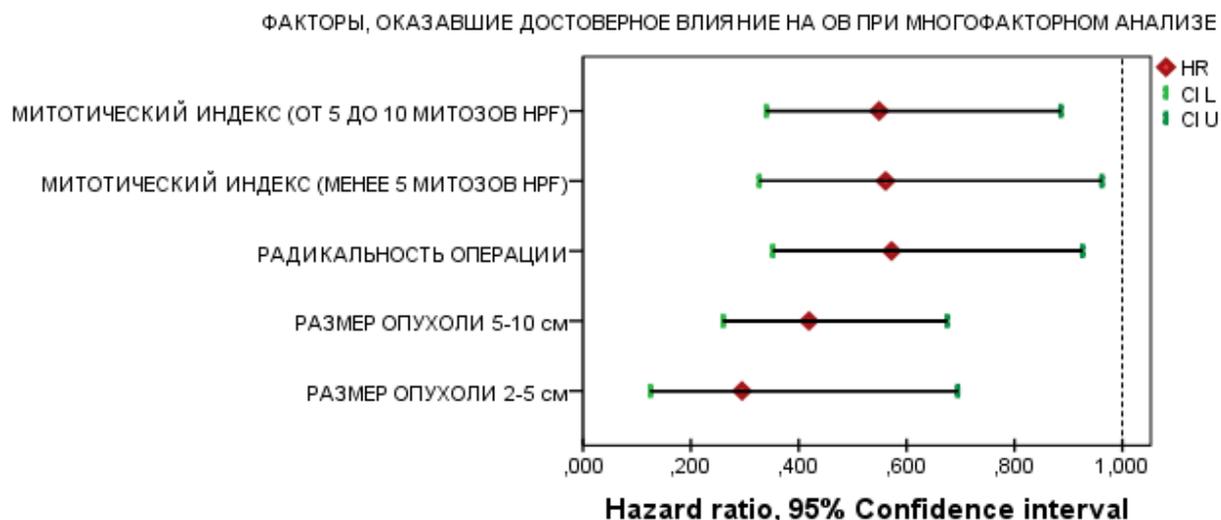


Рисунок 64 – Факторы, оказавшие достоверное влияние на ОВ при многофакторном анализе в общей популяции больных ГИСО

Далее нами проведены одно- и многофакторные анализы параметров, которые могли оказать влияние на БРВ всех включенных в исследование 223 больных ГИСО. Результаты однофакторного исследования представлены в таблице 34.

Таблица 34 — Результаты однофакторного анализа прогностической значимости безрецидивной выживаемости больных ГИСО

Факторы	p	(Отношение рисков) 95% ДИ для Exp (B)
Возраст на момент постановки диагноза (полных лет)	0,628	0,997 (0,985-1,009)
Пол: - женский - мужской	0,256	0,814 (0,570-1,161) 1
Размеры опухоли: - 2-5 см - 5-10 см - более 10 см	<0,0001* 0,001*	0,188 (0,090-0,393) 0,519 (0,354-0,763) 1

Радикальность операции: - R0 - R1/2	0,005*	0,539 (0,349-0,831) 1
Тип клеточного строения: - веретеноклеточный - эпителиоидноклеточный - смешанный	0,706 0,108	0,992 (0,602-1,410) 0,584 (0,302-1,126) 1
Митотический индекс: - менее 5 митозов - от 5 до 10 митозов - более 10 митозов	<0,0001* 0,184	0,346 (0,213-0,560) 0,765 (0,515-1,136) 1
Некрозы опухоли: - да - нет	0,083	1 0,712 (0,484-1,045)
Мутации в 9-м экзоне гена <i>KIT</i> : - да - нет	0,023*	1 0,544 (0,321-0,921)
Мутации в 11-м экзоне гена <i>KIT</i> : - да - нет	0,298	1 0,826 (0,577-1,184)
Мутации в 12-м экзоне гена <i>PDGFRA</i> : - да - нет	0,185	0,460 (0,146-1,448) 1
Мутации в 18-м экзоне гена <i>PDGFRA</i> : - да - нет	0,021*	0,381 (0,167-0,866) 1
Дикий тип: - да - нет	0,587	0,878 (0,549-1,404) 1
Мутация <i>PDGFRA</i> D842V: - да - нет	0,071	0,347 (0,110-1,093) 1

BRAF мутации (V600E): - да - нет	0,533	0,695 (0,221-2,186) 1
Дефицит SDHB: - да - нет	0,533	0,752 (0,307-1,843) 1
Делеции в 11-м экзоне гена <i>KIT</i> : - да - нет	0,005*	1 0,604 (0,424-0,861)
Замены в 11-м экзоне гена <i>KIT</i> : - да - нет	0,064	0,608 (0,359-1,029) 1
Дупликации в 11-м экзоне гена <i>KIT</i> : - да - нет	0,769	1 0,874 (0,357-2,141)

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$);
95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Статистически значимым благоприятным влиянием на БРВ при однофакторном анализе обладали такие параметры, как: размеры опухоли менее 10 см, радикальность операции (R0), количество митозов менее 5 в 50 полях зрения при большом увеличении, отсутствие мутаций в 9-м экзоне гена *KIT*, наличие мутаций в 18-м экзоне гена *PDGFRA* и отсутствие делеций в 11-м экзоне гена *KIT*. При изучении перечисленных выше параметров в рамках многофакторного анализа получена регрессионная модель, имеющая статистическую значимость ($\chi^2=55,039$, $p < 0,0001$).

Размеры опухоли меньше 10 см, количество митозов менее 5 в 50 полях зрения при большом увеличении, отсутствие мутаций в 9-м экзоне гена *KIT*, наличие мутаций в 18-м экзоне гена *PDGFRA* оказали достоверное самостоятельное благоприятное влияние на БРВ в общей популяции больных ГИСО при многофакторном анализе (Таблица 35, Рисунок 65).

Таблица 35 – Результаты многофакторного анализа параметров, влияющих на безрецидивную выживаемость в общей популяции больных ГИСО

Факторы	p	(Отношение рисков) 95% ДИ для Exp (B)
Размеры опухоли:		
- 2-5 см	<0,0001*	0,247 (0,116-0,522)
- 5-10 см	0,001*	0,516 (0,348-0,766)
- более 10 см		1
Митотический индекс:		
- менее 5 митозов	0,002*	0,450 (0,274-0,738)
- от 5 до 10 митозов	0,131	0,736 (0,494-1,096)
- более 10 митозов		1
Мутации в 9-м экзоне гена <i>KIT</i> :		
- да		1
- нет	0,046*	0,578 (0,337-0,990)
Мутации в 18-м экзоне гена <i>PDGFRA</i> :		
- да	0,038*	0,414 (0,180-0,954)
- нет		1

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$);
95% ДИ – 95% доверительный интервал.

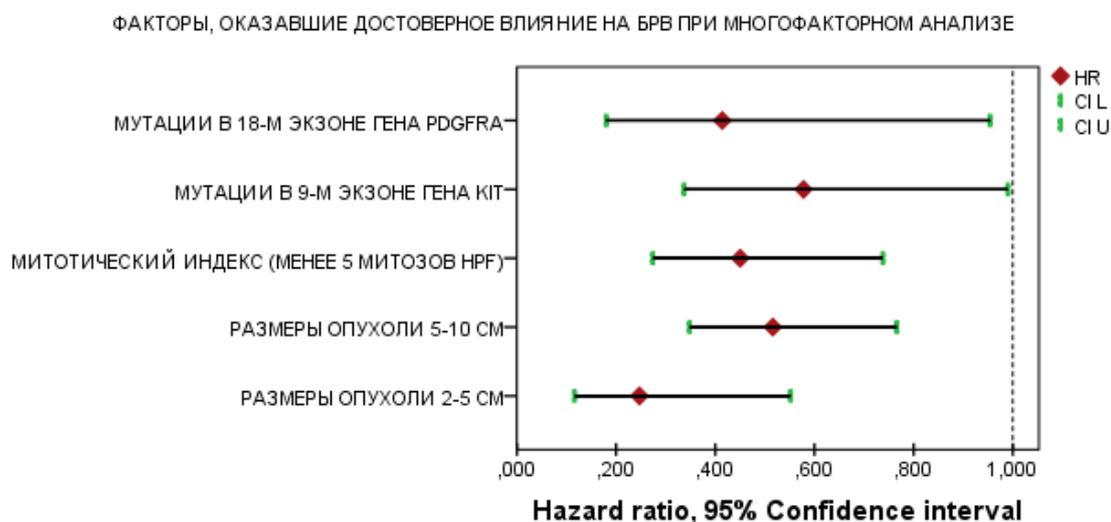


Рисунок 65 – Факторы, оказавшие достоверное влияние на БРВ при многофакторном анализе в общей популяции больных ГИСО

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли являются наиболее распространенными неэпителиальными новообразованиями пищеварительного тракта. Медиана возраста для всех пациентов составила 56 лет. Заболеваемость женщин в нашей когорте была выше. Общая выживаемость женщин выше и составила 149 мес., у мужчин 102 мес. ($p=0,01$). Бессимптомное течение заболевания выявлено у 94 (41,6%) пациентов. В остальных случаях болезнь проявлялась болевым синдромом и желудочно-кишечными кровотечениями. У большинства пациентов опухоль располагалась в желудке (122/244, 50%), тонкой кишке (92/244, 37,7%); в толстой кишке (15/244, 6,2%) и ЭГИСО (14/244, 5,7%). Тенденция к лучшей выживаемости в зависимости от локализации первичной опухоли отмечена у пациентов ГИСО желудка по сравнению с другими локализациями (медиана ОВ 173 мес., $p=0,005$). В 51,3% (115/244) случаев на момент обращения пациенты имели размеры первичной опухоли более 10 см. Размеры опухоли имеют важное прогностическое значение. В нашей работе пациенты с опухолью размерами более 10 см имели худшую выживаемость (медиана ОВ 102 мес., $p<0,0001$). Веретенчатый тип строения выявлен у 65,1% опухолей. Также отмечена высокая частота ГИСО со смешанным вариантом клеточного строения (20,6%, 49/238), что превышает частоту ГИСО с эпителиоидноклеточным гистотипом (14,3%, 34/238). Эпителиоидноклеточный и смешанный варианты были характерны для ГИСО желудка. Статистически значимых различий в ОВ в зависимости от строения клеток выявлено не было. Наличие некроза опухоли является неблагоприятным фактором. В 64,1% (143/223) случаев выявлен некроз опухоли с тенденцией к худшей общей выживаемости, при этом статистически значимой разницы не выявлено (117 мес., против 149 мес. $p=0,133$). Митотический индекс является важным прогностическим фактором. В нашей когорте пациентов 70,4% имели высокий митотический индекс (более 5 митозов в 50 полях зрения при большом увеличении, $\times 400$).

Отмечена высокая частота экспрессии иммуногистохимических маркеров, таких как CD117 (96,6%, 199/206), виментина (79,7%, 102/128) и CD34 (75,7%, 140/185). Отдаленные метастазы выявлены у 20,2% (49/242) пациентов. Наиболее часто ГИСО метастазировали по брюшине – в 42,9% (21/49), у 26,5% (13/49) пациентов выявлены метастазы в печени, у 16,3% (8/49) – синхронное поражение печени и брюшины, у 14,3% (7/49) выявлены метастазы в регионарных лимфоузлах. Высокий риск метастазирования характерен для ГИСО тонкой кишки и ЭГИСО. Поражение регионарных лимфоузлов преимущественно характерно для ГИСО желудка.

При анализе молекулярно-генетических характеристик ГИСО в 68,9% (168/244) мутации представлены в гене *KIT*, в 12,7% (31/244) в гене *PDGFRA* и в 18,4% (45/244) ГИСО мутации *KIT* и *PDGFRA* не обнаружены. В подавляющем большинстве ГИСО мутации выявлены в 11-м экзоне гена *KIT*, что составило 57,4% (140/244), в 9-м экзоне мутации выявлены в 9,0% (22/244), в 13-м и 17-м экзоне мутации выявлены в трех случаях (1,2%) каждая. Мутации в 18-м экзоне гена *PDGFRA* выявлены в 8,6% (21/244), в 12 –м экзоне – в 4,1%.

Мутации в гене *KIT* выявлены в опухолях различной локализации, напротив, ГИСО с мутацией гена *PDGFRA* преимущественно поражали желудок также, как и при ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа. При анализе метастазирования у пациентов ГИСО с мутацией гена *PDGFRA* отдаленных метастазов не было. Для пациентов с ГИСО с мутацией гена *KIT* характерна высокая частота поражения брюшины (32,7%, 16/49) и печени (22,4%, 11/49). Для пациентов ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа характерен высокий риск поражения лимфатических узлов (10,2%, 5/49), а также брюшины (10,2%, 5/49) и в меньшей степени печени (4,5%, 2/49).

Размеры первичной опухоли более 10 см у больных ГИСО с мутацией генов *KIT* и *PDGFRA* выявлены в 54,2% (83/153) и 53,3% (16/30), соответственно, у 61% (25/41) пациентов ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа опухоль не превышала 10 см.

Веретенклеточный тип строения опухоли более характерен для ГИСО с мутацией в гене *KIT*, тогда как эпителиоидноклеточный и смешанный типы преимущественно ассоциированы с мутациями гена *PDGFRA*, а также *KIT/PDGFRA* дикого типа.

Высокий митотический индекс отмечен у пациентов ГИСО с мутацией в гене *KIT* (75,5%, 120/159), в отличие от ГИСО с мутацией в гене *PDGFRA* (55,2%, 16/29) и ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа (60%, 21/35). Кроме того, у пациентов ГИСО с мутацией гена *PDGFRA* отсутствовали первично-отдаленные метастазы.

Самыми частыми мутациями 11 экзона гена *KIT* являются делеции (66,4%, 93/140), которые чаще встречаются в ГИСО тонкой кишки, тогда как замены (27,1%, 38/140) и дупликации (6,4%, 9/140) чаще встречаются в желудке. Делеции в 11 экзоне *KIT* ассоциированы с высоким риском прогрессирования опухоли. Дупликации в 9 экзоне преобладают в ГИСО тонкой кишки. В нашей выборке из 22 опухолей с мутацией в 9 экзоне было 17 ГИСО тонкой кишки и только 2 ГИСО желудка и в отличие от опухолей в желудке имеют низкую ОВ. В то же время опухоли желудка с мутациями в 13 и 17 экзонах *KIT* чрезвычайно агрессивны и отличаются низкой ОВ. Высокий митотический индекс ($HPF > 5/50$) наблюдался в 76% (16/21) ГИСО с мутациями в 9 экзоне, в 85,2% (75/88) с делециями и в 60% (21/35) с заменами в 11 экзоне *KIT* и только в 33% (3/9) ГИСО с дупликациями в 11 экзоне. ГИСО с дупликациями в 11 экзоне *KIT* имели веретенклеточный фенотип, в 66,7% (6/9) случаев локализовались в

желудке, в тонкой кишке (2 случая) и пищеводе (1 случай), в 66,7% (6/9) случаев возникали у женщин, не метастазировали.

Тенденция к лучшей ОВ была выявлена у пациентов ГИСО с мутациями *PDGFRA*. Все ГИСО с точечными заменами в 18 и 12 экзонах *PDGFRA* располагались в желудке (в отличие от ГИСО с делециями 18 экзона и сайлент-мутациями 12 экзона) и были диагностированы без отдаленных метастазов. Большинство ГИСО с мутациями *PDGFRA*, в отличие от ГИСО с мутациями *KIT*, имели эпителиоидный или смешанный фенотип (74%, 23/31). Среди ГИСО с мутациями *PDGFRA* наблюдался такой же процент опухолей размером более 10 см (53,3%, 16/30), что и с мутациями *KIT* (54,2, 83/153%), но меньше опухолей с высоким митотическим индексом $HPF > 5/50$ (45%, 13/29), чем с мутациями в 11 экзоне *KIT* (73%, 94/129).

Среди 244 пациентов выявлено 6 ГИСО с двумя одновременными значимыми мутациями *KIT*. Одновременное наличие нескольких мутаций *KIT* является неблагоприятным фактором и чаще наблюдалось у молодых пациентов, что является свидетельством генетической нестабильности. У двух пациентов в опухолях прямой кишки и желудка выявлены делеции (p.K550_P551del и p.K550_K558del), которые начинаются в 10 интроне, ОВ у пациентов оказалась ниже, чем в общей популяции. В 9 ГИСО (3,7%) разной локализации выявлены гомозиготные замены, которые также являются неблагоприятными факторами прогноза, чаще у молодых пациентов (средний возраст 47,7 лет). Таким образом, высокая генетическая нестабильность у молодых пациентов является неблагоприятным прогностическим признаком.

ГИСО дикого типа с дефицитом *SDHB* отличаются от ГИСО с мутациями *KIT/PDGFRA* по клинико-морфологическим характеристикам и отдаленным результатам. Мы обнаружили 13 ГИСО с дефицитом *SDH*, при этом 5 из 13 пациентов были моложе 30 лет, а медиана возраста составила 32 года. Чаще опухоль развивалась у женщин, с исключительным поражением желудка, мультифокальным ростом. Поражение парагастральных лимфоузлов отмечено у 5 пациентов (38,5%), что также является отличительной чертой *SDH*-дефицитных ГИСО в сравнении с *KIT/PDGFRA*-мутантными опухолями. Лимфаденэктомия при ГИСО желудка не является стандартом хирургического лечения, однако она оправдана, учитывая высокий риск лимфогенного метастазирования у молодых пациентов с дефицитом гена *SDH*. У 6 пациентов выявлен веретенноклеточный, у двух – эпителиоидноклеточный и у 5 смешанный вариант строения опухоли. У четырех пациенток наблюдалась неполная триада Карнея (ГИСО и хондрома легких), у двух из которых отмечено мультицентрическое поражение желудка. У двух пациенток в момент установки диагноза диагностированы отдаленные метастазы на брюшине, в печени и парагастральных лимфоузлах. В наших наблюдениях не выявлены

пациенты с синдромом Карнея-Стратакиса, однако нельзя исключить в будущем развитие параганглиом у наблюдаемой группы пациентов.

Мутации в гене *BRAFV600E* были выявлены у 6 (13,3%) из 45 пациентов ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа. Преимущественно болели женщины (5/6), у 4 опухоль располагалась в желудке и у 2 в тонкой кишке. Мутации *BRAF* у пациентов ГИСО являются редкими, а прогнозы у данной группы пациентов не однородны и зависят от конкретно представленного случая с учетом рисков прогрессирования, установленных для ГИСО.

ГИСО, ассоциированные с нейрофиброматозом NF-1, выявлены у двух пациентов: отмечено поражение двенадцатиперстной кишки с многоузловым характером роста и веретеночлеточным строением, а также наличие множественных нейрофибром на коже и подкожной жировой клетчатке. Применения иматиниба и сунитиниба у второго пациента не показало объективного ответа после прогрессирования через 10 месяцев. Учитывая относительно повышенный риск развития ГИСО у пациентов с нейрофиброматозом 1 типа, необходимо более настороженно относиться к системе первичного обследования групп клинически бессимптомных лиц.

При оценке эффективности второй линии таргетной терапии (сунитиниб) у пациентов (n=51) ГИСО, которые прогрессировали на иматинибе, получен объективный ответ у 9 пациентов (18,3%), выживаемость без прогрессирования в общей популяции составила 11 месяцев. При проведении анализа с учетом генотипа в отношении пациентов ГИСО с мутацией в 9-м экзоне гена *KIT* частота объективного ответа составила 22,2% (2/9), а в отношении ГИСО с мутацией в 11-м экзоне – 21,9% (7/32). При сравнительном анализе времени до прогрессирования в отношении ГИСО с мутацией в 9-м экзоне получены сходные результаты, где медиана ВВП составила 19 месяцев (95% ДИ: 3,1-34,9). Однако отдаленные результаты лечения пациентов ГИСО с мутацией в 11-м экзоне и ГИСО дикого типа, кардинально отличались, где медиана ВВП составила 14 и 3 месяца, соответственно. Важно отметить, что пациенты ГИСО с мутацией в 11-м экзоне ответили на лечение хуже, чем пациенты с мутацией в 9-м экзоне, но статистически значимых расхождений получено не было (p=0,568). Также отмечены худшие результаты лечения у пациентов ГИСО дикого типа, где медиана ВВП составила 3 месяца, при этом необходимо учесть, что в исследование включены всего 6 пациентов.

При оценке эффективности третьей линии таргетной терапии (регорафениб) у пациентов (n=12) ГИСО, которые прогрессировали на второй линии (сунитиниб), получен объективный ответ (1/12, 8,3%). Медиана ВВП в нашей когорте составила 8 месяцев. При анализе мутационного статуса отмечена более длительная медиана ВВП у пациентов ГИСО с мутацией

в 11-м экзоне, (медиана ВБП – 10 мес.), по сравнению ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа (медиана ВБП – 4 мес.), ($p=0,011$).

ГИСО различаются по ответу на терапию тирозинкиназными ингибиторами, при этом определяющим является молекулярная характеристика опухоли. Лучшие результаты БРВ и ОВ получены у группы пациентов, получивших комбинированное лечение в отличие от пациентов, получивших таргетное либо хирургическое лечение. При сравнении группы пациентов, получивших только хирургическое лечение и группы с адъювантным лечением, получены данные о значимом улучшении БРВ в последней группе ($p=0,007$; log-rank test). БРВ достоверно лучше у пациентов ГИСО с R0 резекцией по сравнению с R1 и R2 ($p=0,020$; $p=0,043$; log-rank test), аналогичные результаты были получены при анализе общей выживаемости ($p<0,0001$; $p=0,004$; log-rank test). Статистических различий в значениях БРВ и ОВ между группами R1 и R2 получено не было ($p=0,577$; $p=0,258$; log-rank test). Худшая безрецидивная выживаемость отмечена у пациентов с мутацией в гене *KIT*, чем в *PDGFRA* у пациентов в группе только оперированных ($p=0,005$; log-rank test). Лучшие показатели БРВ и ОВ были отмечены у пациентов ГИСО с точечными заменами, но не с делециями в 11-м экзоне у пациентов, получивших только хирургическое лечение ($p=0,008$; $p=0,035$; log-rank test). Пациенты с делецией p.W557_K558del прогрессируют быстрее, чем с «центральными» делециями поражающими тирозины Y568 и/или Y570 ($p=0,072$; log-rank test). Сравнительный анализ выживаемости (БРВ, ОВ) в зависимости от мутаций в экзонах 9 и 11 гена *KIT* ($p=0,332$; $p=0,112$; log-rank test) и экзонах 12 и 18 гена *PDGFRA* ($p=0,239$; $p=0,831$; log-rank test) у пациентов, получивших только хирургическое лечение, не показал статистически значимых различий.

При многофакторном анализе признаками, благоприятно повлиявшими на ОВ, оказались: размеры опухоли менее 10 см, радикальность операции (R0) и количество митозов менее 10 в 50 полях зрения при большом увеличении. При оценке БРВ благоприятными факторами оказались: размеры опухоли меньше 10 см, количество митозов менее 5 в 50 полях зрения при большом увеличении, отсутствие мутаций в 9-м экзоне гена *KIT*, наличие мутаций в 18-м экзоне гена *PDGFRA*.

Основываясь на полученных результатах, основными факторами влияющие на выживаемость больных с ГИСО являются: локализация, размеры опухоли, митотический индекс, мутационный статус и радикальность операции. Молекулярно-генетический статус генов *KIT/PDGFRA* коррелирует с клиническими и морфологическими особенностями. Были определены генетические и эпигенетические изменения, молекулярные нарушения, характерные для отдельных подтипов ГИСО, включая ГИСО «дикого типа». Расширены знания о SDH-дефицитных опухолях, в частности о ГИСО у детей и молодых женщин. Внедрение иммуногистохимических методов, позволяющих выявлять ГИСО с дефицитом SDHB и SDHA,

облегчает скрининг и дальнейшую стратегию молекулярного тестирования. Четко охарактеризованы SDH-компетентные ГИСО «дикого типа» с нарушениями генов MAPK-сигнального пути. Определение молекулярных нарушений необходимо для выбора терапии, однако эффективные терапевтические средства для ГИСО «дикого типа» пока отсутствуют. Поэтому для решения проблемы помимо тестирования ГИСО на мутации *KIT/PDGFR* необходимо внедрять комплексное молекулярное тестирование, включающее иммуногистохимический анализ и NGS для выявления клинически значимых мишеней. Очевидно, что особое внимание необходимо уделить новым стратегиям терапии ГИСО.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены клинико-морфологические особенности больных ГИСО в российской популяции (n=244): и заболеваемость и общая выживаемость у женщин выше (p=0,010, медиана возраста – 56 лет). ОБ пациентов ГИСО зависит от размеров (p<0,0001), митотического индекса (p=0,007) и локализации опухоли (p=0,005). Наилучшая ОБ отмечена при поражении желудка (медиана ОБ 173 мес.), наихудшая – при экстраорганных ГИСО (медиана ОБ 42 мес.).

2. ГИСО отличаются генетической гетерогенностью. В 168 случаях выявлены мутации в 11, 9, 13, 17 экзонах *KIT* (68,9%), которые встречаются в разных органах. Опухоли с мутациями в 11 экзоне *KIT* имеют высокий риск прогрессирования (n=140, 57,4%). ГИСО с дупликациями в 9 экзоне *KIT* преобладают в тонкой кишке (n=22, 9,0%). У пациентов ГИСО желудка выявлены мутации в 18 и 12 экзонах *PDGFRA* (n=31, 12,7%). ОБ пациентов с мутацией *PDGFRA* выше, чем с мутациями *KIT* (медиана ОБ 175 мес. против 117 мес. p=0,118).

3. Мутации *KIT* и *PDGFRA* не обнаружены в 45 ГИСО (*KIT/PDGFRA* WT, ГИСО дикого типа). Выявлено отсутствие экспрессии SDHB в ГИСО желудка чаще у молодых женщин (n=13, 5,5%, медиана возраста 32 года), 4 из которых имели наследственный синдром Карнея. У SDHB-дефицитных больных отмечено поражение лимфатических узлов (5/13, 38,5%). В группу SDH-компетентных ГИСО дикого типа вошли пациенты с мутацией *BRAFV600E* (n=6, 2,5%) и с нейрофиброматозом 1 типа (n=2, 0,8%), а также ГИСО *KIT/PDGFRA/SDH/BRAF* WT (n=24, 9,8%).

4. Наилучшие отдаленные результаты отмечены у пациентов ГИСО, получивших комбинированное лечение (хирургическое+таргетное, p=0,005). БРВ и ОБ при R0 резекции выше, чем при R1 и R2 (медиана БРВ 50 мес. против 21 и 20 мес. p=0,006; медиана ОБ 149 мес. против 34 и 60 мес., соответственно; p<0,001), соответственно. У пациентов ГИСО желудка отмечены лучшие показатели БРВ по сравнению с больными ГИСО тонкой, толстой кишки и экзоорганных ГИСО (медиана БРВ 110 мес. против 35, 32 и 7 мес., соответственно; p<0,001). ОБ пациентов ГИСО желудка выше, чем при экстраорганных ГИСО (медиана ОБ 175 мес. против 42 мес. p=0,006).

5. Выживаемость зависит от мутационного статуса ГИСО: у пациентов, получивших хирургическое лечение БРВ при наличии мутации *KIT* ниже, чем при мутации *PDGFRA* (медиана БРВ 32 мес. против медиана не достигнута; p=0,005). БРВ и ОБ лучше при миссенс-мутации, чем при делеции 11 экзона *KIT* (медиана БРВ 98 мес. против 19 мес. p=0,008; медиана ОБ не достигнута против 102 мес. p=0,035); БРВ ниже у пациентов с p.W557_K558del, чем с «центральными» делециями в 11 экзоне *KIT* (медиана БРВ 10 мес. против 15 мес. p=0,072).

6. При многофакторном анализе ОВ благоприятствующими факторами признаны: размер опухоли (менее 10 см, $p=0,005$), радикальность операции (R0, $p=0,023$) и митотический индекс (менее 10 митозов в 50 ПЗР, $p=0,014$), а факторами, благоприятствующими БРВ – размер опухоли (менее 10 см, $p=0,001$), митотический индекс (менее 5 митозов в 50 ПЗР, $p=0,002$), отсутствие мутации в 9-м экзоне *KIT* ($p=0,046$), наличие мутации в 18-м экзоне *PDGFRA* ($p=0,038$).

7. Объективный эффект второй линии таргетной терапии (сунитиниб) у пациентов ГИСО при мутации в 9-м экзоне *KIT* – 22,2% и 21,9% – при мутации в 11-м экзоне *KIT*. ВБП хуже у пациентов ГИСО *KIT/PGDFRA WT*, чем при мутации в 9-м и 11-м экзонах *KIT* (медиана ВБП 3 мес. против 19 и 14 мес., соответственно; $p=0,015$). Объективный ответ третьей линии таргетной терапии (регорафениб) – 8,3%, медиана ВБП – 8 месяцев. Медиана ВБП выше у пациентов с мутацией в 11-м экзоне *KIT*, по сравнению с ГИСО *KIT/PGDFRA WT* (10 мес. против 4 мес. $p=0,011$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Молекулярно-генетический анализ мутаций генов *KIT/PDGFR*A должен быть стандартом обследования больных первичными и метастатическими стромальными опухолями.
2. Пациентам ГИСО *KIT/PDGFR*A дикого типа показано выполнение иммуногистохимического исследования на экспрессию сукцинатдегидрогеназы В с целью выявления больных с дефицитом SDHB.
3. Пациентам с дефицитом сукцинатдегидрогеназы В и с наследственными синдромами, с учетом высокого риска поражения парагастральных лимфоузлов, целесообразно выполнение лимфаденэктомии.
4. Пациенты ГИСО *KIT/PDGFR*A дикого с отсутствием дефицита сукцинатдегидрогеназы В должны быть обследованы на мутации гена *BRAF* с целью возможного назначения ингибиторов BRAF и MEK.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БРВ – безрецидивная выживаемость
- ВБП – выживаемость без прогрессирования
- ГИСО – гастроинтестинальные стромальные опухоли
- ДПК – двенадцатиперстная кишка
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ОВ – общая выживаемость
- ТКИ – тирозинкиназные ингибиторы
- ЧР – частичная регрессия
- АКТ – серин-треониновая протеинкиназа
- BRAF – серин-треониновая протеинкиназа
- CD117 – кластер дифференцировки 117
- DOG1 – discovered on GIST (высокочувствительный маркер гастроинтестинальной стромальной опухоли)
- FGFR1 – рецептор роста фибробластов 1
- FDA – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
- GANT – гастроинтестинальная автономная нейрогенная опухоль
- GIST – gastrointestinal stromal tumor
- HIF1 – фактор 1 индуцируемый гипоксией
- HPF - high power field (количество полей зрения при большом увеличении (x 400))
- HZ4-FeSV – Hardy-Zukerman 4 feline sarcoma virus
- IGF1 – инсулиноподобный фактор роста 1
- ITT – intention-to-treat population (общая популяция)
- ЯК – янус киназы
- KIT – ген кодирующий рецепторный белок тирозинкиназы
- МАРК – митоген-активированные протеинкиназы
- MEN1 – множественная эндокринная неоплазия 1 типа
- mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих
- NF-1 – neurofibromin 1 (ген связанный с нейрофиброматозом 1 типа)
- NSE – neuron-specific enolase (маркер нейроспецифическая енолаза)
- NTRK – нейротрофическая тирозинрецепторная киназа
- PDGFRA – рецептор тромбоцитарного фактора роста А

PIK3CA – каталитическая субъединица фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат-3-киназа альфа

PKC – протеинкиназа C

RAS – rat sarcoma virus (вирус саркомы крысы)

SDH – succinate dehydrogenase (фермент сукцинатдегидрогеназа)

SCF – stem cell factor (фактор роста стволовых клеток)

SNP – single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм)

STAT – преобразователь сигналов и активатор транскрипции

TET – семейство ДНК-гидроксилаз «ten-eleven translocation»

WT – wild type (дикий тип)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анурова, О.А. Морфологическая характеристика стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. / О.А. Анурова, П.В. Снигур, Н.А. Филиппова и др. // Архив патологии. – 2006. – Т.68, №1 – С. 10-13.
2. Беляков, И.С. Мутации генов c-Kit и PDGFRA и клинико-морфологические особенности стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. / И.С. Беляков, О.А. Анурова, П.В. Снигур и др. // Вопросы онкологии. – 2007. – 53(6). – С. 677-681.
3. Мазуренко, Н.Н. Генетические особенности и маркеры гастроинтестинальных стромальных опухолей. / Н.Н. Мазуренко, И.В. Цыганова // В кн. Молекулярный канцерогенез. – М.: «ООО» АБВ-пресс», 2016. – 418 с. – С. 300-322.
4. Мазуренко, Н.Н. Значение молекулярно-генетических маркеров для прогноза и лечения стромальных опухолей ЖКТ. / Н.Н. Мазуренко, И.С. Беляков, И.В. Цыганова и др. // Достижения и перспективы лекарственного лечения злокачественных опухолей. Этюды химиотерапии III. Москва, Фармарус Принт Медиа, 2011. –С. 111-126.
5. Мазуренко, Н.Н. Молекулярная гетерогенность и анализ отдаленной выживаемости пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями. / Н.Н. Мазуренко, В.В. Югай, И.В. Цыганова и др. // Успехи молекулярной онкологии. – 2022. – Т.9, №2. – С. 43-57.
6. Мазуренко, Н.Н. Молекулярно-генетические маркеры стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. / Н.Н. Мазуренко // В кн. Молекулярно-генетические маркеры опухолей. Москва, Издательство РАМН. – 2016. – С. 235-278.
7. Цыганова, И.В. Морфологические особенности и критерии прогноза стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. / И.В. Цыганова, О.А. Анурова, Н.Н. Мазуренко // Архив патологии. – 2011. – Т.73, № 6. – С. 37-42.
8. Цыганова, И.В. Прогностическое значение мутаций KIT и PDGFRA в стромальных опухолях желудочно-кишечного тракта. / И.В. Цыганова, И.С. Беляков, О.А. Анурова и др. // Молекулярная медицина. – 2015. – №2. – С. 61-64.
9. Снигур, П.В. Клинико-морфологические особенности стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. / П.В. Снигур, О.А. Анурова, Н.Н. Петровичев и др. // Вопросы онкологии. – 2003. – 49(6). – С. 705-710.
10. Стилиди, И.С. Клинико-морфологические факторы прогноза у больных стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта. // И.С. Стилиди, А.А. Архири, М.П. Никулин и др. // Фарматека. – 2010. – 6. – С. 50-55.

11. Филоненко, Д.А. Эффективность терапии гливеком метастатических ГИСО в зависимости от мутаций С-KIT и PDGFRA. / Д.А. Филоненко, А.А. Мещеряков, И.В. Цыганова и др. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2011. – Т.4. – С. 24-28.
12. Филоненко, Д.А. SDH-deficient-гастроинтестинальные стромальные опухоли: парадоксальный эффект иматиниба. / Д.А. Филоненко, А.А. Мещеряков, П.П. Архири и др. // Современная онкология. – 2020. – Т.22, № 2. – С. 133–136.
13. Югай, В.В. Клинико-морфологические характеристики пациентов с гастроинтестинальной стромальной опухолью с дефицитом сукцинатдегидрогеназы. / В.В. Югай, М.П. Никулин, Н.А. Козлов и др. // Вопросы онкологии. – 2022. – Т.68, №5. – С. 614-621.
14. Adzhubei, I. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. / I. Adzhubei, D.M. Jordan, S.R. Sunyaev // Curr Protoc Hum Genet. – 2013. – 7(7.20). – P. 41–52.
15. Agaimy, A. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. / A. Agaimy, P.H. Wunsch, F. Hoffstatter et al. // Am J Surg Pathol. – 2007. – 31(1). – P. 113–120.
16. Agaimy, A. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumours. / A. Agaimy, L.M. Terracciano, S. Dirnhofer et al. // J Clin Pathol. – 2009. – 62(7). – P. 613–616.
17. Agaimy, A. Lymph node metastasis in gastrointestinal stromal tumours (GIST) occurs preferentially in young patients < or = 40 years: an overview based on our case material and the literature. / A. Agaimy, P.H. Wunsch // Langenbecks Arch Surg. – 2009. – 394(2). – P. 375–381.
18. Agaram, N.P. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors. / N.P. Agaram, M.P. Laquaglia, B. Ustun et al. // Clin Cancer Res. – 2008. – 14(10). – P. 3204–3215.
19. Agaram, N.P. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. / N.P. Agaram, G.C. Wong, T. Guo et al. // Genes Chromosomes Cancer. – 2008. – 47(10). – P. 853–859.
20. Alkhuziem, M. The call of “the wild”-type GIST: it’s time for domestication. / M. Alkhuziaie, A.M. Burgoyne, P.T. Fantastic et al. // J Natl. Compr. Canc. Netw. – 2017. – 15(5). – P. 551–554.
21. Andersson, J. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis. / J. Andersson, P. Bummig, J.M. Meis-Kindblom et al. // Gastroenterology. – 2006. – 130(6). – P. 1573–1581.
22. Andersson, J. NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic and genotypic characteristics. / J. Andersson, H. Sihto, J.M. Meisindblom et al. // Am J Surg Pathol. – 2005. – 29(9). – P. 1170–1176.

23. Antonescu, C.R. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. // C.R. Antonescu, P. Besmer, T. Guo et al. // *Clin Cancer Res.* – 2005. – 11(11). – P. 4182–4190.
24. Antonescu, C.R. Dedifferentiation in gastrointestinal stromal tumor to an anaplastic KIT-negative phenotype: a diagnostic pitfall: morphologic and molecular characterization of 8 cases occurring either de novo or after imatinib therapy. / CR Antonescu, S Romeo, L Zhang et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2013. – 37(3). – P. 385–392.
25. Astolfi, A. The Emerging Role of the FGF/FGFR Pathway in Gastrointestinal Stromal Tumor. /A. Astolfi, M.A. Pantaleo, V. Indio et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – 21(9), 3313.
26. Atiq, M. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract with NTRK rearrangements: a clinicopathological, immunophenotypic, and molecular study of eight cases, emphasizing their distinction from gastrointestinal stromal tumor (GIST). / M. Atiq, J. Davis, J. Hornick et al. // *Modern Pathology.* – 2020. – 34(1). – P. 95–103.
27. Bachet, J.B. Diagnosis, prognosis and treatment of patients with gastrointestinal stromal tumour (GIST) and germline mutation of KIT exon 13. / J.B. Bachet, B. Landi, P. Laurent-Puig et al. // *Eur J Cancer.* – 2013. – 49 (11). – P. 2531–2541.
28. Balachandran, V.P. Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido. / V.P. Balachandran, M.J. Cavnar, S. Zeng et al. // *Nat Med.* – 2011. – 17(9). – P. 1094–1100.
29. Barnett, C.M. Gastrointestinal stromal tumors: molecular markers and genetic subtypes. / C.M. Barnett, C.L. Corless, M.C. Heinrich et al. // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2013. – 27(5). – P. 871–888.
30. Bauer, S. KIT oncogenic signaling mechanisms in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor: PI3-kinase/AKT is a crucial survival pathway. / S. Bauer, A. Duensing, G.D. Demetri et al. // *Oncogene.* – 2007. – 26(54). – P. 7560–7568.
31. Belinsky, M.G. Somatic loss of function mutations in neurofibromin 1 and MYC associated factor X genes identified by exome-wide sequencing in a wild-type GIST case. / M.G. Belinsky, L. Rink, K.Q. Cai et al. // *BMC Cancer.* – 2015. – 15(887). – P. 1-9.
32. Belinsky, M.G. Succinate dehydrogenase deficiency in pediatric and adult gastrointestinal stromal tumors. / M.G. Belinsky, L. Rink, M. von Mehren et al. // *Front Oncol.* – 2013. – 3(117). – P. 1-14.
33. Ben-Ami, E. Long-term follow-up results of the multicenter phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of standard tyrosine kinase inhibitor therapy. / E. Ben-Ami, C.M. Barysaukas, M. von Mehren et al. // *Ann. Oncol.* – 2016. – 27(9). – P. 1794–1799.

34. Benesch, M. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: A comprehensive review of the current literature. / M. Benesch, E. Wardelmann, A. Ferrari et al. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2009. – 53(7). – P. 1171–1179.
35. Benesch, M. Gastrointestinal stromal tumours in children and young adults: a clinicopathologic series with long-term follow-up from the database of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS). / M. Benesch, I. Leuschner, E. Wardelmann et al. // *Eur J Cancer*. – 2011. – 47(11). – P. 1692–1698.
36. Benn, D.E. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. / D.E. Benn, A.P. Gimenez-Roqueplo, J.R. Reilly et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – 91(3). – P. 827–836.
37. Bertucci, F. PDL1 expression is an independent prognostic factor in localized GIST. / F. Bertucci, P. Finetti, E. Mamessier et al. // *Oncoimmunology*. – 2015. – 4(5). – e1002729.
38. Besmer, P. A new acute transforming feline retrovirus and relationship of its oncogene v-kit with the protein kinase gene family. / P. Besmer, J.E. Murphy, P.C. George et al. *Nature*. – 1986. – 320(6061). – P. 415–421.
39. Blanke, C.D. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. / C.D. Blanke, C. Rankin, G.D. Demetri et al. // *J Clin Oncol.* – 2008. – 26(4). – P. 626–632.
40. Blanke, C.D. Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. / C.D. Blanke, G.D. Demetri, M. von Mehren et al. // *J Clin Oncol.* – 2008. – 26(4). – P. 620–625.
41. Boikos, S.A. Pediatric and Wildtype GIST Clinic at the National Institutes of Health. Thyroid hormone inactivation in gastrointestinal stromal tumors. / S.A. Boikos, L.J. Helman, C.A. Stratakis et al. // *N Engl J Med*. – 2014. – 371(1). – P. 85–86.
42. Boikos, S.A. The genetic landscape of gastrointestinal stromal tumor lacking KIT and PDGFRA mutations. / S.A. Boikos, C.A. Stratakis // *Endocrine*. – 2014. – 47(2). – P. 401–408.
43. Boikos, S.A. Carney triad can be (rarely) associated with germline succinate dehydrogenase defects. / S.A. Boikos, P. Xekouki, E. Fumagalli et al. // *Eur J Hum Genet.* – 2016. – 24(4). – P. 569–573.
44. Boikos, S.A. Molecular Subtypes of KIT/PDGFRA Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. / S.A. Boikos, A.S. Pappo, J.K. Killian et al. // *JAMA Oncol.* – 2016. – 2(7). – P. 922–928.

45. Brčić, I. Update on Molecular Genetics of Gastrointestinal Stromal Tumors. / I. Brčić, A. Argyropoulos, B. Liegl-Atzwanger et al. // *Diagnostics (Basel)*. – 2021. – 11(2). – P. 194.
46. Brenca, M. Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST. / M. Brenca, S. Rossi, M. Polano et al. // *J Pathol*. – 2016. – 238(4). – P. 543–549.
47. Brierley, J.D. TNM: Classification of malignant tumors 8th edition / J.D. Brierley, M.K. Gospodarovich, K. Wittekind // M.: Logosphere. – 2017. – P. 169.
48. Bümming, P. Population-based study of the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumours. / P. Bümming, H. Ahlman, J. Andersson et al. // *Br J Surg*. – 2006. – 93(7). – P. 836–843.
49. Burgoyne, A.M. Duodenal-jejunal Flexure GI Stromal Tumor Frequently Herald Somatic NF1 and Notch Pathway Mutations. / A.M. Burgoyne, M.D. Siena, M. Alkhuziem et al. // *JCO Precision col.* – 2017. – PO.17.00014.
50. Carney, J.A. Carney triad: a syndrome featuring paraganglionic, adrenocortical, and possibly other endocrine tumors. / J.A. Carney // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2009. – 94(10). – P. 3656–3662.
51. Carney, J.A. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. / J.A. Carney, C.A. Stratakis // *Am. J. Med. Genet.* – 2002. – 108(2). – P. 132–139.
52. Carney, J.A. Gastric Stromal Sarcoma, Pulmonary Chondroma, and Extra-adrenal Paraganglioma (Carney Triad): Natural History, Adrenocortical Component, and Possible Familial Occurrence. / J. Carney // *Mayo Clinic Proceedings*. – 1999. – 74(6). – P. 543–552.
53. Carney, J.A. The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. / J.A. Carney, S.G. Sheps, V.L. Go et al. *N Engl J Med*. – 1977. – 296(26). – P. 1517–1528.
54. Casali, P.G. Final analysis of the randomized trial on imatinib as an adjuvant in localized gastrointestinal stromal tumors (GIST) from the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG), the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG), UNICANCER, French Sarcoma Group (FSG), Italian Sarcoma Group (ISG), and Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). / P.G. Casali, L.A. Cesne, A.P. Velasco et al. // *Ann Oncol*. – 2021. – 32(4). – P. 533–541.
55. Casali, P.G. Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. / P.G. Casali, L.A. Cesne, P.A. Velasco et al. // *J Clin Oncol*. – 2015. – 33(36). – P. 4276–4283.

56. Cassier, P.A. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. / P.A. Cassier, F. Ducimetière, A. Larkin et al. // *Br J Cancer*. – 2010. – 103(2). – P. 165–170.
57. Cassier, P.A. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. / P.A. Cassier, E. Fumagalli, P. Rutkowski et al. // *Clin Cancer Res*. – 2012. – 18(16). – P. 4458–4464.
58. Caterino, S. Gastrointestinal stromal tumors: correlation between symptoms at presentation, tumor location and prognostic factors in 47 consecutive patients. / S. Caterino, L. Lorenzon, N. Petrucciani et al. // *World J Surg Oncol*. – 2011. – 9(13). – P. 1-10.
59. Charo, L.M. A Novel PRKAR1B-BRAF Fusion in Gastrointestinal Stromal Tumor Guides Adjuvant Treatment Decision-Making During Pregnancy. / L.M. Charo, A.M. Burgoyne, P.T. Fanta et al. // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2018. – 16(3). – P. 238–242.
60. Chen, L.L. A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. / L.L. Chen, J.C. Trent, E.F. Wu et al. // *Cancer Res*. – 2004. – 64(17). – P. 5913–5919.
61. Chen, Q. Oncogene mutational analysis in Chinese gastrointestinal stromal tumor patients. / Q. Chen, R. Li, Z.G. Zhang et al. // *Onco Targets Ther*. – 2018. – 20(11). – P. 2279–2286.
62. Chetty, R. Molecular and morphological correlation in gastrointestinal stromal tumours (GISTs): an update and primer. / R. Chetty, S. Stefano // *J Clin Pathol*. – 2016. – 69(9). – P. 754–760.
63. Cho, S. Deletion of the KIT gene is associated with liver metastasis and poor prognosis in patients with gastrointestinal stromal tumor in the stomach. / S. Cho, Y. Kitadai, S. Yoshida et al. // *Int J Oncol*. – 2006. – 28(6). – P. 1361–1367.
64. Chou, A. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs are characterized by IGF1R overexpression. / A. Chou, J. Chen, A. Clarkson et al. // *Mod Pathol*. – 2012. – 25(9). – P. 1307–1313.
65. Corless, C.L. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. / C.L. Corless, C.M. Barnett, M.C. Heinrich et al. // *Nat Rev Cancer*. – 2011. – 11(12). – P. 865–878.
66. Corless, C.L. KIT gene deletions at the intron 10-exon 11 boundary in GI stromal tumors. / C.L. Corless, L. McGreevey, A. Town et al. // *J Mol Diagn*. – 2004. – 6(4). – P. 366-370.
67. Corless, C.L. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. / C.L. Corless, K.V. Ballman, C.R. Antonescu et al. // *J Clin Oncol*. – 2014. – 32(15). – P. 1563–1570.
68. Corless, C.L. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. / C.L. Corless, A. Schroeder, D. Griffith et al. // *J Clin Oncol*. – 2005. – 23(23). – P. 5357–5364.

69. Daniels, M. Spectrum of KIT/PDGFR α /BRAF mutations and Phosphatidylinositol-3-Kinase pathway gene alterations in gastrointestinal stromal tumors (GIST). / M. Daniels, I. Lurkin, R. Pauli et al. // *Cancer Lett.* – 2011. – 312(1). – P. 43–54.
70. De Pinieux, G. Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network. / G. De Pinieux, M. Karanian, F.L. Loarer et al. // *PLoS ONE.* – 2021. – 16(2). – P. e0246958.
71. Debiec-Rychter, M. Kit mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. / M. Debiec-Rychter, R. Sciot, A.L. Cesne et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2006. – 42(8). – P. 1093–1103.
72. Dematteo, R.P. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). / R.P. Dematteo, J.S. Gold, L. Saran et al. // *Cancer.* – 2008. – 112(3). – P. 608–615.
73. Demetri, G.D. Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure. / G.D. Demetri, C.R. Garrett, P. Schöffski et al. // *Clin Cancer Res.* – 2012. – 18(11). – P. 3170–3179.
74. Demetri, G. Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network. / G. Demetri, C. Antonescu, B. Bjerkehaugen et al. // *Annals of Oncology.* – 2020. – 31(11). – P. 1506–1517.
75. Demetri, G.D. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. / G.D. Demetri, M. von Mehren, C.D. Blanke et al. // *N Engl J Med.* – 2002. – 347(7). – P. 472–480.
76. Demetri, G.D. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. / G.D. Demetri, P. Reichardt, Y.K. Kang et al. // *Lancet.* – 2013. – 381(9863). – P. 295–302.
77. Demetri, G.D. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. / G.D. Demetri, A.T. van Oosterom, C.R. Garrett et al. // *Lancet.* – 2006. – 368(9544). – P. 1329–1338.
78. Demetri, G.D. Results of single-agent and combination chemotherapy for advanced soft tissue sarcomas. Implications for decision making in the clinic. / G.D. Demetri, A.D. Elias // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 1995. – 9(4). – P. 765-785.
79. Der, C.J. Transforming genes of human bladder and lung carcinoma cell lines are homologous to the ras genes of Harvey and Kirsten sarcoma viruses. / C.J. Der, T.G. Krontiris, G.M. Cooper et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1982. – 79(11). – P. 3637–3640.

80. Djerouni, M. Les tumeurs stromales gastro-intestinales sauvages. / M. Djerouni, S. Dumont // *Bulletin du Cancer*. – 2020. – 107(4). – P. 499–505.
81. Drilon, A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. / A. Drilon // *Ann Oncol*. – 2019. – 30(8). – P. 23–30.
82. Druker, B.J. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. / B.J. Druker, M. Talpaz, D.J. Resta et al. // *N Engl J Med*. – 2001. – 344(14). – P. 1031–1037.
83. Duensing, A. Protein Kinase C theta (PKC theta) expression and constitutive activation in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). / A. Duensing, N.E. Joseph, F. Medeiros et al. // *Cancer Res*. – 2004. – 64(15). – P. 5127–5131.
84. Dwight, T. Loss of SDHA expression identifies SDHA mutations in succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors. / T. Dwight, D.E. Benn, A. Clarkson et al. // *Am J Surg Pathol*. – 2013. – 37(2). – P. 226–233.
85. Edmonson, J.H. Contrast of response to dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin (DMAP) plus GM-CSF between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. / J.H. Edmonson, R.S. Marks, J.C. Buckner et al. // *Cancer Invest*. – 2002. – 20(5-6). – P. 605–612.
86. Emile, J.F. Frequencies of KIT and PDGFRA mutations in the MolecGIST prospective population-based study differ from those of advanced GISTs. / J.F. Emile, S. Brahimi, J.M. Coindre et al. // *Med Oncol*. – 2012. – 29(3). – P. 1765-1772.
87. Falchook, G.S. BRAF Mutant Gastrointestinal Stromal Tumor: First report of regression with BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired resistance. / G.S. Falchook, J.C. Trent, M.C. Heinrich et al. // *Oncotarget*. – 2013. – 4(2). – P. 310–315.
88. Farag, S. Clinical characteristics and treatment outcome in a large multicentre observational cohort of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumour patients. / S. Farag, N. Somaiah, H. Choi et al. // *Eur J Cancer*. – 2017. – 76(2017). – P. 76–83.
89. Fletcher, C.D. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. / C.D. Fletcher, J.J. Berman, C. Corless et al. // *Int J Surg Pathol*. – 2002. – 10(2). – P. 81–89.
90. Franck, C. The BRAF Status May Predict Response to Sorafenib in Gastrointestinal Stromal Tumors Resistant to Imatinib, Sunitinib, and Regorafenib: Case Series and Review of the Literature. / C. Franck, R. Rosania, S. Franke et al. // *Digestion*. – 2019. – 99(2). – P. 179–184.
91. Fruman, D.A. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. / D.A. Fruman, C. Rommel // *Nat Rev Drug Discov*. – 2014. – 13(2). – P. 140–156.

92. Gaal, J. SDHB immunohistochemistry: a useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. / J. Gaal, C.A. Stratakis, J.A. Carney et al. // *Mod Pathol.* – 2011. – 24(1). – P. 147–151.
93. Gaitanidis, A. Predictors of lymph node metastasis in patients with gastrointestinal stromal tumors (GISTs). / A. Gaitanidis, E.M. Lakis, M. Alevizakos et al. // *Langenbecks Arch Surg.* – 2018. – 403(5). – P. 599–606.
94. Gasparotto, D. Multiple primary sporadic gastrointestinal stromal tumors in the adult: an underestimated entity. / D. Gasparotto, S. Rose, I. Bearzi, et al. // *Clin Cancer Res.* - 2008 - 14(18). P. 5715-5721.
95. Gasparotto, D. Quadruple-Negative GIST Is a Sentinel for Unrecognized Neurofibromatosis Type 1 Syndrome. / D. Gasparotto, S. Rossi, M. Polano et al. // *Clin Cancer Res.* – 2017. – 23(1). – P. 273–282.
96. Garner, A.P. Ponatinib inhibits polyclonal drug-resistant KIT oncoproteins and shows therapeutic potential in heavily pretreated gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients. / A.P. Garner, J.M. Gozgit, R. Anjum et al. // *Clin Cancer Res.* – 2014. – 20(22). – P. 5745–5755.
97. George, S. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. / S. George, J.Y. Blay, P.G. Casali et al. // *Eur J Cancer.* – 2009. – 45(11). – P. 1959–1968.
98. George, S. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial. / S. George, Q. Wang, M.C. Heinrich et al. // *J Clin Oncol.* – 2012. – 30(19). – P. 2401–2407.
99. Gill, A.J. Immunohistochemistry gastrointestinal stromal tumors. / A.J. Gill, A. Chou, R. Vilain et al. // *Mod. Pathol.* – 2011. – 24(1). – P. 147–151.
100. Gill, A.J. Immunohistochemistry for SDHB divides gastrointestinal stromal tumors (GISTs) into 2 distinct types. / A.J. Gill, A. Chou, R. Vilain et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2010. – 34(5). – P. 636–644.
101. Gill, A.J. Immunohistochemistry for SDHB triages genetic testing of SDHB, SDHC, and SDHD in paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. / A.J. Gill, D.E. Benn, A. Chou et al. // *Hum Pathol.* – 2010. – 41(6). – P. 805–814.
102. Giuly, J.A. Von Recklinghausen disease and gastrointestinal stromal tumors. / J.A. Giuly, R. Picand, D. Giuly et al. // *Am J Surg.* – 2003. – 185(1). – P. 86–87.
103. Gong, N. Is lymph node metastasis a common feature of gastrointestinal stromal tumor? PET/CT correlation. / N. Gong, C.S. Wong, Y.C. Chu et al. // *Clin Nucl Med.* – 2011. – 36(8). – P. 678–682.

104. Gopie, P. Classification of gastrointestinal stromal tumor syndromes. / P. Gopie, L. Mei, A.C. Faber et al. // *Endocr Relat Cancer*. – 2018. – 25(2). – P. 49–58.
105. Gronchi, A. Quality of Surgery and Outcome in Localized Gastrointestinal Stromal Tumors Treated Within an International Intergroup Randomized Clinical Trial of Adjuvant Imatinib. / A. Gronchi, S. Bonvalot, P.A. Velasco et al. // *JAMA Surg*. – 2020. – 155(6). – e200397.
106. Güller, U. Population-based SEER trend analysis of overall and cancer-specific survival in 5138 patients with gastrointestinal stromal tumor. / U. Güller, I. Tarantino, T. Cerny et al. // *BMC Cancer*. – 2015. – 15(557). – P. 1-11.
107. Guo, J. Small Gastric Stromal Tumors: An Underestimated Risk. / J. Guo, Q. Ge, F. Yang et al. // *Cancers (Basel)*. – 2022. – 14(23). – P. 6008.
108. Gutmann, D. Neurofibromatosis type 1. / D. Gutmann, R. Ferner, R. Listernick et al. // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2017. – 3(1). – P. 17004.
109. Haefliger, S. Molecular Profile of Gastrointestinal Stromal Tumors in Sixty-Eight Patients from a Single Swiss Institution. / S. Haefliger, K. Marston, D. Juskevicius et al. // *Pathobiology*. – 2020. – 87(3). – P. 171–178.
110. Hechtman, J.F. Novel oncogene and tumor suppressor mutations in KIT and PDGFRA wild type gastrointestinal stromal tumors revealed by next generation sequencing. / J.F. Hechtman, A. Zehir, T. Mitchell et al. // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2015. – 54(3). – P. 177–184.
111. Heikki, J. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. / J. Heikki // *Human pathology*. – 2008. – 39(10). – P. 1411–1419.
112. Heinrich, M.C. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. / M.C. Heinrich, R.L. Jones, M. von Mehren et al. // *Lancet Oncol*. – 2020. – 21(7). – P. 935–946.
113. Heinrich, M.C. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. / M.C. Heinrich, K. Owzar, C.L. Corless et al. // *J Clin Oncol*. – 2008. – 26(33). – P. 5360-5367.
114. Heinrich, M.C. Crenolanib inhibits the drug-resistant PDGFRA D842V mutation associated with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. / M.C. Heinrich, D. Griffith, A. McKinley et al. // *Clin Cancer Res*. – 2012. – 18(16). – P. 4375–4384.
115. Heinrich, M.C. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. / M.C. Heinrich, C.L. Corless, G.D. Demetri et al. // *J Clin Oncol*. – 2003. – 21(23). – P. 4342–4349.

116. Heinrich, M.C. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. / M.C. Heinrich, C.L. Corless, C.D. Blanke et al. // *J Clin Oncol.* – 2006. – 24(9). – P. 4764–4774.
117. Heinrich, M.C. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. / M.C. Heinrich, C.L. Corless, A. Duensing et al. // *Science.* – 2003. – 299(5607). – P. 708–710.
118. Heinrich, M.C. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. / M.C. Heinrich, R.G. Maki, C.L. Corless et al. // *J Clin Oncol.* – 2008. – 26(33). – P. 5352–5359.
119. Hirota, S. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. / S. Hirota, K. Isozaki, Y. Moriyama et al. // *Science.* – 1998. – 279(5350). – P. 577–580.
120. Hirota, S. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. / S. Hirota, A. Ohashi, T. Nishida et al. // *Gastroenterology.* – 2003. – 125(3). – P. 660–667.
121. Ho, M.Y. Gastrointestinal Stromal Tumors: Disease and Treatment Update. / M.Y. Ho, C.D. Blanke // *Gastroenterology.* – 2011. – 140(5). – P. 1372–1376.
122. Hollander, D.D. Predictive factors for toxicity and survival of second-line sunitinib in advanced gastrointestinal stromal tumours (GIST). / D.D. Hollander, W.V. der Graaf, I. Desar et al. // *Acta Oncologica.* – 2019. – 58(11). – P. 1648–1654.
123. Hong, D.S. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: A pooled analysis of three phase ½ clinical trials. / D.S. Hong, S.G. DuBois, S. Kummar et al. // *Lancet Oncol.* – 2020. – 21(4). – P. 531–540.
124. Hostein, I. BRAF mutation status in gastrointestinal stromal tumors. / I. Hostein, N. Faur, C. Primois et al. // *Am J Clin Pathol.* – 2010. – 133(1). – P. 141–148.
125. Huss, S. A subset of gastrointestinal stromal tumors previously regarded as wild-type tumors carries somatic activating mutations in KIT exon 8 (p.D419del). / S. Huss, H. Künstlinger, E. Wardelmann et al. // *Mod Pathol.* – 2013. – 26 (7). – P. 1004–1012.
126. Huss, S. Classification of KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors: implications for therapy. / S. Huss, S. Elges, M. Trautmann et al. // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2015. – 15(6). – P. 623–628.
127. Huss, S. Clinicopathological and molecular features of a large cohort of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and review of the literature: BRAF mutations in KIT/PDGFRA wild-type GISTs are rare events. / S. Huss, H. Pasternack, M.A. Ihle et al. // *Hum Pathol.* – 2017. – 62(1). – P. 206–214.
128. Inumaru, J.S. Analysis of the BRAF V600E mutation in primary cutaneous melanoma. / J.S. Inumaru, K.I. Gordo, A.C. Fraga Junior et al. // *Genet Mol Res.* – 2014. – 13(2) – 2840–2848.

129. Javidi-Sharifi, N. Crosstalk between KIT and FGFR3 Promotes Gastrointestinal Stromal Tumor Cell Growth and Drug Resistance. / N. Javidi-Sharifi, E. Traer, J. Martinez et al. // *Cancer Res.* – 2015. – 75(5). – P. 880–891.
130. Janeway, K.A. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. / K.A. Janeway, S.Y. Kim, M. Lodish et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2011. – 108(1). – P. 314–318.
131. Janeway, K.A. Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors. / K.A. Janeway, B. Liegl, A. Harlow et al. // *Cancer Res.* – 2007. – 67(19). – P. 9084–9088.
132. Janeway, K.A. Treatment guidelines for gastrointestinal stromal tumors in children and young adults. / K.A. Janeway, A. Pappo // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2012. – 34(Suppl 2). – P. 69–72.
133. Janku, F. PIK3CA mutations frequently coexist with RAS and BRAF mutations in patients with advanced cancers. / F. Janku, J.J. Lee, A.M. Tsimberidou et al. // *PLoS One.* – 2011. – 6(7). – P. 1-8.
134. Janku, F. PIK3CA mutation H1047R is associated with response to PI3K/AKT/mTOR signaling pathway inhibitors in early-phase clinical trials. / F. Janku, J.J. Wheler, A. Naing et al. // *Cancer Res.* – 2013. – 73(1). – P. 276–284.
135. Joensuu, H. Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial. / H. Joensuu, E. Wardelmann, H. Sihto et al. // *JAMA Oncol.* – 2017. – 3(5). – P. 602–609.
136. Joensuu, H. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. / H. Joensuu, P.J. Roberts, M. Sarlomo-Rikala et al. // *N Engl J Med.* – 2001. – 344(14). – P. 1052–1056.
137. Joensuu, H. Gastrointestinal stromal tumour. / H. Joensuu, P. Hohenberger, C.L. Corless et al. // *Lancet.* – 2013. – 382(9896). – P. 973–983.
138. Joensuu, H. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. / H. Joensuu, P. Rutkowski, T. Nishida et al. // *J Clin Oncol.* – 2015. – 33(6). – P. 634–642.
139. Joensuu, H. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. / H. Joensuu, M. Erikson, S.K. Hall et al. // *JAMA.* – 2012. – 307(12). – P. 1265–1272.
140. Joensuu, H. Risk factors for gastrointestinal stromal tumor recurrence in patients treated with adjuvant imatinib. / H. Joensuu, M. Erikson, S.K. Hall et al. // *Cancer.* – 2014. – 120(15). – P. 2325–2333.

141. Joensuu, H. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. / H. Joensuu, A. Vehtari, J. Riihimäki et al. // *Lancet Oncol.* – 2012. – 13(3). – P. 265–274.
142. Joensuu, H. Survival Outcomes Associated With 3 Years vs 1 Year of Adjuvant Imatinib for Patients With High-Risk Gastrointestinal Stromal Tumors: An Analysis of a Randomized Clinical Trial After 10-Year Follow-up. / H. Joensuu, M. Erikson, S.K. Hall et al. // *JAMA Oncol.* – 2020. – 6(8). – P. 1241–1246.
143. Joensuu, H. The management of gastrointestinal stromal tumors: a model for targeted and multidisciplinary therapy of malignancy. / H. Joensuu, R.P. DeMatteo // *Annu. Rev. Med.* – 2012. – 63. – P. 247–258.
144. Kaemmer, D.A. The gist of literature on pediatric GIST: review of clinical presentation. / D.A. Kaemmer, J. Otto, L. Lassay et al. // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2009. – 31(2). – P. 108–112.
145. Kawanowa, K. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. / K. Kawanowa, Y. Sakuma, S. Sakurai et al. // *Hum Pathol.* – 2006. – 37(12). – P. 1527–1535.
146. Kheder, E.S. Emerging Targeted Therapy for Tumors with NTRK Fusion Proteins. / E.S. Kheder, D.S. Hong // *Clin Cancer Res.* – 2018. – 24(23). – P. 5807–5814.
147. Kinoshita, K. Absence of c-kit gene mutations in gastrointestinal stromal tumours from neurofibromatosis type 1 patients. / K. Kinoshita, S. Hirota, K. Isozaki et al. // *J Pathol.* – 2004. – 202(1). – P. 80–85.
148. Künstlinger, H. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 9 mutations: Update on genotype-phenotype correlation and validation of a high-resolution melting assay for mutational testing. / H. Künstlinger, S. Huss, S. Merkelbach-Bruse et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2013. – 37(11). – P. 1648–1659.
149. Kwiatkowski, D.J. Mutations in TSC1, TSC2, and MTOR are associated with response to rapalogs in patients with metastatic renal cell carcinoma. / D.J. Kwiatkowski, T.K. Choueiri, A.P. Fay et al. // *Clin Cancer Res.* – 2016. – 22(10). – P. 2445–2452.
150. Lasota, J. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. / J. Lasota, A. Dansonka-Mieszkowska, L.H. Sobin et al. // *Lab Invest.* – 2004. – 84(7). – P. 874–883.
151. Lasota, J. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. / J. Lasota, M. Miettinen // *Histopathology.* – 2008. – 53(3). – P. 245–266.

152. Lasota, J. Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: a multicenter study on 54 cases. / J. Lasota, C.L. Corless, M.C. Heinrich et al. // *Mod. Pathol.* – 2008. – 21(4). – P. 476–484.
153. Lasota, J. Frequency and clinicopathologic profile of PIK3CA mutant GISTs: molecular genetic study of 529 cases. / J. Lasota, A. Felisiak-Golabek, B. Wasag et al. // *Mod Pathol.* – 2016. – 29(3). – P. 275–282.
154. Lasota, J. GISTs with PDGFRA exon 14 mutations represent subset of clinically favorable gastric tumors with epithelioid morphology. / J. Lasota, J. Stachura, M. Miettinen et al. // *Lab Invest.* – 2006. – 86(1). – P. 94–100.
155. Lasota, J. New Mechanisms of mTOR Pathway Activation in KIT-mutant Malignant GISTs. / J. Lasota, A. Kowalik, A. Felisiak-Golabek et al. // *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* – 2019. – 27(1). – P. 54–58.
156. Lasota, J. No KRAS mutations found in gastrointestinal stromal tumors (GISTs): molecular genetic study of 514 cases. / J. Lasota, L. Xi, T. Coates et al. // *Modern Pathology.* – 2013. – 26(11). – P. 1488–1491.
157. Lee, J.H. Correlation of imatinib resistance with the mutational status of KIT and PDGFRA genes in gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis. / J.H. Lee, Y. Kim, J.W. Choi et al. // *J Gastrointest Liver Dis.* – 2013. – 22(4). – P. 413–418.
158. Lee, J.L. Response to imatinib in KIT- and PDGFRA-wild type gastrointestinal stromal associated with neurofibromatosis type 1. / J.L. Lee, J.Y. Kim, M.H. Ryu et al. // *Dig Dis Sci.* – 2006. – 51(6). – P. 1043–1046.
159. Liegl, B. Contemporary pathology of gastrointestinal stromal tumors. / B. Liegl, J.L. Hornick, A.J. Lazar et al. // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2009. – 23(1). – P. 49–68.
160. Liegl, B. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in gist. / B. Liegl, I. Kepten, C. Le et al. // *J. Pathol.* – 2008. – 216(1). – P. 64–74.
161. Liu, P. The use of molecular subtypes for precision therapy of recurrent and metastatic gastrointestinal stromal tumor. / P. Liu, F. Tan, H. Liu et al. // *Onco Targets Ther.* – 2020. – 24(13). – P. 2433–2447.
162. Xuechao, L. Prognostic role of tumor necrosis in patients undergoing curative resection for gastric gastrointestinal stromal tumor: a multicenter analysis of 740 cases in China. / L. Xuechao, H. Qiu, P. Zhang et al. // *Cancer Med.* – 2017. – 6(12). – P. 2796–2803.
163. Ma, G.L. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. / G.L. Ma, J.D. Murphy, M.E. Martinez et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2015. – 24(1). – P. 298–302.

164. Mathias-Machado, M.C. Current Molecular Profile of Gastrointestinal Stromal Tumors and Systemic Therapeutic Implications. / M.C. Mathias-Machado, V.H.F. de Jesus, L.J. de Carvalho Oliveira et al. // *Cancers (Basel)*. – 2022. – 14(21). – P. 5330.
165. Mavroeidis, L. Comprehensive molecular screening by next generation sequencing reveals a distinctive mutational profile of KIT/PDGFR α genes and novel genomic alterations: results from a 20-year cohort of patients with GIST from northwestern Greece. / L. Mavroeidis, V. Metaxa-Mariatou, A. Papoudou-Bai et al. // *ESMO Open*. – 2018. – 3(3). – P. e000335.
166. Martín, J. Spanish Group for Sarcoma Research. 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. Martín, A. Poveda, A. Llombart-Bosch et al. // *J Clin Oncol*. – 2005. – 23(25). – P. 6190-6198.
167. Mason, E.F. Conventional risk stratification fails to predict progression of succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors: A clinicopathologic study of 76 cases. / E.F. Mason, J.L. Hornick // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2016. – 40(12). – P. 1616–1621.
168. Mason, E.F. Succinate dehydrogenase deficiency is associated with decreased 5-hydroxymethylcytosine production in gastrointestinal stromal tumors: implications for mechanisms of tumorigenesis. / E.F. Mason, J.L. Hornick // *Mod. Pathol.* – 2013. – 26(11). – P. 1492–1497.
169. Mazurenko, N. Analysis of KIT and PDGFR α mutations and microsatellite DNA alterations in gastrointestinal stromal tumors. / N. Mazurenko, E. Bardina, I. Beliakov et al. // *Eur. J. Cancer*. – 2009. – 2(1). – P. 403.
170. McWhinney, S.R. International Carney Triad and Carney-Stratakis Syndrome Consortium. Familial gastrointestinal stromal tumors and germ-line mutations. / S.R. McWhinney, B. Pasini, C.A. Stratakis // *N Engl J Med*. – 2007. – 357(10). – P. 1054–1066.
171. Medeiros, F. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. / F. Medeiros, C.L. Corless, A. Duensing et al. // *Am J Surg Pathol*. – 2004. – 28(7). – P. 889–894.
172. Mei, L. Gastrointestinal stromal tumors: the GIST of precision medicine. / L. Mei, S.C. Smith, A.C. Faber et al. // *Trends Cancer*. – 2018. – 4(1). – P. 74–91.
173. Mengshi, Y. Prognostic value of tumor necrosis in gastrointestinal stromal tumor: A meta-analysis. / Y. Mengshi, X. Lin, Z. Yan et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – 98(17). – P. e15338.
174. Miettinen, M. Fetal Immunohistochemical loss of succinate dehydrogenase subunit A (SDHA) in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) signals SDHA germline mutation. / M. Miettinen, J.K. Killian, Z. Wang // *Am J Surg Pathol*. – 2013. – 37(2). – P. 234–240.

175. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. / M. Miettinen, J. Lasota // *Semin Diagn Pathol.* – 2006. – 23(2). – P. 70–83.
176. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. / M. Miettinen, J.F. Fetsch, L.H. Sobin et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2006. – 30(1). – P. 90–96.
177. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. / M. Miettinen, H. Makhlof, L.H. Sobin et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2006. – 30(4). – P. 477–489.
178. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. / M. Miettinen, J. Lasota, L.H. Sobin et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2005. – 29(10). – P. 1373–1381.
179. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. / M. Miettinen, L.H. Sobin, J. Lasota // *Am J Surg Pathol.* – 2005. – 29(1). – P. 52–68.
180. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. / M. Miettinen, J. Lasota // *Virchows Arch.* – 2001. – 438(1). – P. 1–12.
181. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. / M. Miettinen, J. Monihan, M. Sarlomo-Rikala et al. // *Am J Surg Pathol.* – 1999. – 23(9). – P. 1109–1118.
182. Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. / M. Miettinen, M. Sarlomo-Rikala, J. Lasota // *Hum Pathol.* – 1999. – 30(10). – P. 1213–1220.
183. Miettinen, M. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. / M. Miettinen, M. Majidi, J. Lasota // *Eur J Cancer.* – 2002. – 38(Suppl 5). – P. 39–51.
184. Miettinen, M. Succinate dehydrogenase deficient gastrointestinal stromal tumors (GISTs) – a review. / M. Miettinen, J. Lasota // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2014. – 53(1). – P. 514–519.
185. Miettinen, M. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. / M. Miettinen, Z.F. Wang, M. Sarlomo-Rikala et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2011. – 35(11). – P. 1712–1721.

186. Miranda, C. KRAS and BRAF mutations predict primary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors. / C. Miranda, M. Nucifora, F. Molinari et al. // *Clin Cancer Res.* – 2012. – 18(6). – P. 1769–1776.
187. Mucciarini, C. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. / C. Mucciarini, G. Rossi, F. Bertolini et al. // *BMC Cancer.* – 2007. – 7(230). – P. 1-7.
188. Mussi, C. Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. / C. Mussi, H.U. Schildhaus, A. Gronchi et al. // *Clin Cancer Res.* – 2008. – 14(14). – P. 4550–4555.
189. Nakahara, M. A novel gain-of-function mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors. / M. Nakahara, K. Isozaki, S. Hirota et al. // *Gastroenterology.* – 1998. – 115(5). – P. 1090-1095.
190. Nannini, M. An over view on molecular biology of KIT/PDGFR α wild type (WT) gastrointestinal stromal tumours (GIST). / M. Nannini, G. Biasco, A. Astolfi et al. // *J Med Genet.* – 2013. – 50(10). – P. 653–661.
191. Nannini, M. Integrated genomic study of quadruple-WT GIST (KIT/PDGFR α /SDH/RAS pathway wild-type GIST). / M. Nannini, A. Astolfi, M. Urbini et al. // *BMC Cancer.* – 2014. – 14(1). – P. 685.
192. Nannini, M. The progressive fragmentation of the KIT/PDGFR α wild-type (WT) gastrointestinal stromal tumors (GIST). / M. Nannini, M. Urbini, A.J. Astolfi et al. // *Transl Med.* – 2017. – 15(1). – P. 113.
193. National Comprehensive Cancer Network. Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) Version 1.2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf. Accessed May 31 2022.
194. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on May 06, 2021).
195. Newman, P.L. Gastrointestinal stromal tumours: correlation of immunophenotype with clinicopathological features. / P.L. Newman, C. Wadden, C.D. Fletcher et al. // *J Pathol.* – 1991. – 164(2). – P. 107–117.
196. Nilsson, B. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era a population-based study in western Sweden. / B. Nilsson, P. Bümming, J.M. Meis-Kindblom et al. // *Cancer.* – 2005. – 103(4). – P. 821–829.
197. Nishida, T. Recent progress and challenges in the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors. / T. Nishida, S. Yoshinaga, T. Takahashi et al. // *Cancers (Basel).* – 2021. – 13(13). – P. 3158.

198. Ohshima, K. Driver gene alterations and activated signaling pathways toward malignant progression of gastrointestinal stromal tumors. / K. Ohshima, K. Fujiya, T. Nagashima et al. // *Cancer Sci.* – 2019. – 110(12). – P. 3821–3833.
199. Ondrej, D. KIT mutations and sequence changes in genes encoding SDH complex possibly need not be mutually exclusive in gastrointestinal stromal tumors. / D. Ondrej, S. Monika, D. Magdalena et al. // *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* – 2012. – 20(5). – P. 523–524.
200. Oudijk, L. SDHA mutations in adult and pediatric wild-type gastrointestinal stromal tumors. / L. Oudijk, J. Gaal, E. Korpershoek et al. // *Mod Pathol.* – 2013. – 26(3). – P. 456–463.
201. Pantaleo, M.A. Genome-Wide Analysis Identifies MEN1 and MAX Mutations and a Neuroendocrine-Like Molecular Heterogeneity in Quadruple WT GIST. / M.A. Pantaleo, M. Urbini, V. Indio et al. // *Mol Cancer Res.* – 2017. – 15(5). – P. 553–562.
202. Pantaleo, M.A. Good survival outcome of metastatic SDH-deficient gastrointestinal stromal tumors harboring SDHA mutations. / M.A. Pantaleo, C. Lolli, M. Nannini et al. // *Genet Med.* – 2015. – 17(5). – P. 391–395.
203. Pappo, A.S. Pediatric gastrointestinal stromal tumors. / A.S. Pappo, K.A. Janeway // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2009. – 23(1). – P. 15–34.
204. Parada, L.F. Human EJ bladder carcinoma oncogene is homologue of Harvey sarcoma virus ras gene. / L.F. Parada, C.J. Tabin, C. Shih et al. // *Nature.* – 1982. – 297(5866). – P. 474–478.
205. Pasini, B. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. / B. Pasini, S.R. McWhinney, T. Bei et al. // *Eur J Hum Genet.* – 2008. – 16(1). – P. 79–88.
206. Pasini, B. Multiple gastrointestinal stromal and other tumors caused by platelet-derived growth factor receptor alpha gene mutations: a case associated with a germline V561D defect. / B. Pasini, L. Matyakhina, T. Bei et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2007. – 92(9). – P. 3728–3732.
207. Patel, N. Incidence of Gastrointestinal Stromal Tumors in the United States from 2001-2015: A United States Cancer Statistics Analysis of 50 States. / N. Patel, B. Benipal // *Cureus.* – 2019. – 11(2). – P. e4120.
208. Patel, S.R. An updated review of the treatment landscape for advanced gastrointestinal stromal tumors. / S.R. Patel, P. Reichardt // *Cancer.* – 2021. – 127(13). – P. 2187–2195.
209. Pathania, S. A holistic view on c-Kit in cancer: Structure, signaling, pathophysiology and its inhibitors. / S. Pathania, O.T. Pentikäinen, P.K. Singh // *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Rev. Cancer.* – 2021. – 1876(2). – P. 188631.
210. Patil, D. Genetics of Gastrointestinal Stromal Tumors. / D. Patil, B. Rubin // *Surgical Pathology Clinics.* – 2015. – 8(3). – P. 515–524.

211. Patrikidou, A. Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial. / A. Patrikidou, S. Chabaud, I. Ray-Coquard et al. // *Ann Oncol.* – 2013. – 24(4). – P. 1087–1093.
212. Patrikidou, A. Long-term outcome of molecular subgroups of GIST patients treated with standard-dose imatinib in the BFR14 trial of the French Sarcoma Group. / A. Patrikidou, J. Domont, S. Chabaud et al. // *Eur J Cancer.* – 2016. – 52(1). – P. 173–180.
213. Perez, E.A. Current incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors. / E.A. Perez, A.S. Livingstone, D. Franceschi et al. // *J Am Coll Surg.* – 2006. – 202(4). – P. 623–629.
214. Plaat, B.E. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. / B.E. Plaat, H. Hollema, W.M. Molenaar et al. // *J Clin Oncol.* – 2000. – 18(18). – P. 3211–3220.
215. Postow, M.A. Inherited gastrointestinal stromal tumor syndromes: mutations, clinical features, and therapeutic implications. / M.A. Postow, M.E. Robson // *Clin Sarcoma Res.* – 2012. – 2(1). – P. 16.
216. Prakash, S. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature. / S. Prakash, L. Sarran, N. Socci et al. // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2005. – 27(4). – P. 179–187.
217. Prenen, H. Efficacy of the kinase inhibitor SU11248 against gastrointestinal stromal tumor mutants refractory to imatinib mesylate. / H. Prenen, J. Cools, N. Mentens et al. // *Clin Cancer Res.* – 2006. – 12(8). – P. 2622–2627.
218. Quattrone, A. Frequent mono-allelic loss associated with deficient PTEN expression in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. / A. Quattrone, A. Wozniak, B. Dewaele et al. // *Mod Pathol.* – 2014. – 27(11). – P. 1510–1520.
219. Rasmussen, S.A. NF1 gene and neurofibromatosis. / S.A. Rasmussen, J.M. Friedman // *Am J Epidemiol.* – 2000. – 151(1). – P. 33–40.
220. Reichardt, P. Correlation of KIT and PDGFRA mutational status with clinical benefit in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib in a worldwide treatment-use trial. / P. Reichardt, G.D. Demetri, H. Gelderblom et al. // *BMC Cancer.* – 2016. – 16(22). – P. 1-10.
221. Reith, J.D. Extragastric (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. / J.D. Reith, J.R. Goldblum, R.H. Lyles et al. // *Mod Pathol.* – 2000. – 13(5). – P. 577–585.
222. Ricci, R. Divergent gastrointestinal stromal tumors in syndromic settings. / R. Ricci, M. Martini, T. Cenci et al. // *Cancer Genet.* – 2016. – 209(7-8). – P. 354–358.

223. Ricci, R. PDGFRA-mutant syndrome. / R. Ricci, M. Martini, T. Cenci et al. // *Mod Pathol.* – 2015. – 28(7). – P. 954–964.
224. Rossi, S. Concomitant KIT/BRAF and PDGFRA/BRAF mutations are rare events in gastrointestinal stromal tumors. / S. Rossi, M. Sbaraglia, M.C. Dell'Orto et al. // *Oncotarget.* – 2016. – 7(21). – P. 30109–30118.
225. Rossi, S. KIT, PDGFRA, and BRAF mutational spectrum impacts on the natural history of imatinib-naive localized GIST: a population-based study. / S. Rossi, D. Gasparotto, R. Miceli et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2015. – 39(7). – P. 922–930.
226. Rubin, B.P. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. / B.P. Rubin, S. Singer, C. Tsao et al. // *Cancer Res.* – 2001. – 61(22). – P. 8118–8121.
227. Rustin, P. Inborn errors of complex II – unusual human mitochondrial diseases. / P. Rustin, A. Rotig // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2002. – 1553(1-2). – P. 117–122.
228. Rutkowski, P. Predictive factors for long-term effects of imatinib therapy in patients with inoperable/metastatic CD117(+) gastrointestinal stromal tumors (GISTs). / P. Rutkowski, Z.I. Nowecki, M. Debiec-Rychter et al. // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2007. – 133(9). – P. 589–597.
229. Samuels Y, Waldman T. Oncogenic mutations of PIK3CA in human cancers. *Curr Top Microbiol Immunol.* – 2010 – 347(1) – P. 21–41.
230. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol.* – 1998 – 11(8) – P. 728-734.
231. Scarpa, M. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. / M. Scarpa, M. Bertin, C. Ruffolo et al. // *J Surg Oncol.* – 2008. – 98(5). – P. 384–392.
232. Serrano, C. KRAS and KIT Gatekeeper Mutations Confer Polyclonal Primary Imatinib Resistance in GI Stromal Tumors: Relevance of Concomitant Phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT Dysregulation. / C. Serrano, Y. Wang, A. Maria-Enriquez et al. // *J Clin Oncol.* – 2015. – 33(22). – P. e93–6.
233. Sheikh, E. Role and Significance of c-KIT Receptor Tyrosine Kinase in Cancer: A Review. / E. Sheikh, T. Tran, S. Vranic et al. // *Bosn. J. Basic Med Sci.* – 2022. – 22(5). – P. 683–698.
234. Shen, Y.Y. Exon 11 homozygous mutations and intron 10/exon 11 junction deletions in the KIT gene are associated with poor prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumors. / Y.Y. Shen, X.L. Ma, M. Wang et al. // *Cancer Med.* – 2020. – 9(18). – P. 6485–6496.
235. Shi, E. FGFR1 and NTRK3 actionable alterations in «Wild-Type» gastrointestinal stromal tumors. / E. Shi, J. Chmielecki, C.M. Tang et al. // *J Transl Med.* – 2016. – 14(1). – P. 339.

236. Singhal, S. Anorectal gastrointestinal stromal tumor: a case report and literature review. / S. Singhal, A. Singhal, R. Tugnait et al. // *Case Rep Gastrointest Med.* – 2013. – 2013(934875). – P. 1-4.
237. Søreide, K. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. / K. Søreide, O.M. Sandvik, J.A. Søreide et al. // *Cancer Epidemiol.* – 2016. – 40(1). – P. 39–46.
238. Stiles, Z.E. Lymph Node Metastases in Gastrointestinal Stromal Tumors: an Uncommon Event. / Z.E. Stiles, A.M. Fleming, P.V. Dickson et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2022. – 29(13). – P. 8641–8648.
239. Stratakis, C.A. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (carney-stratakis syndrome): Molecular genetics and clinical implications. / C.A. Stratakis, J.A. Carney // *J. Intern. Med.* – 2009. – 266(1). – P. 43–52.
240. Szucs, Z. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumors and their prognostic and therapeutic implications. / Z. Szucs, K. Thway, C. Fisher et al. // *Future Oncol.* – 2017. – 13(1). – P. 93–107.
241. Tamborini, E. A new mutation in the KIT ATP pocket causes acquired resistance to imatinib in a gastrointestinal stromal tumor patient. / E. Tamborini, L. Bonadiman, A. Greco et al. // *Gastroenterology.* – 2004. – 127(1). – P. 294–299.
242. Théou-Anton, N. Co expression of SCF and KIT in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) suggests an autocrine/paracrine mechanism. / N. Théou-Anton, S. Tabone, D. Brouty-Boyé et al. // *Br J Cancer.* – 2006. – 94(8). – P. 1180–1185.
243. Torrence, D. Gastrointestinal stromal tumors with BRAF gene fusions. A report of two cases showing low or absent KIT expression resulting in diagnostic pitfalls. / D. Torrence, Z. Xie, L. Zhang et al. // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2021. – 60(12). – P. 789–795.
244. Tran, T. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. / T. Tran, J.A. Davila, H.B. El-Serag et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2005. – 100(1). – P. 162–168.
245. Tryggvason, G. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. / G. Tryggvason, H.G. Gíslason, M.K. Magnússon et al. // *Int J Cancer.* – 2005. – 117(2). – P. 289–293.
246. Tyler, R. Tumor necrosis is significantly associated with reduced recurrence-free survival after curative resection of gastrointestinal stromal tumors. / R. Tyler, E. Davies, D. Tan et al. // *J Surg Oncol.* – 2021. – 123(2). – P. 432–438.

247. Urbini, M. Gain of FGF4 is a frequent event in KIT/PDGFR α /SDH/RAS-P WT GIST. / M. Urbini, V. Indio, G. Tarantino et al. // *Genes, Chromosomes and Cancer*. – 2019. – 58(9). – P. 636–642.
248. Uusitalo, E. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. / E. Uusitalo, M. Rantanen, R.A. Kallionpää et al. // *J Clin Oncol*. – 2016. – 34(17). – P. 1978–1986.
249. Uzunoglu, H. Primary extra gastrointestinal stromal tumors of the abdomen. / H. Uzunoglu, Y. Tosun // *North Clin Istanbul*. – 2021. – 8(5). – P. 464–471.
250. Van der Graaf, W.T.A. Nationwide trends in the incidence and outcome of patients with gastrointestinal stromal tumour in the imatinib era. / W.T.A. Van der Graaf, R. Tielen, J.J. Bonenkamp et al. // *Br J Surg*. – 2018. – 105(8). – P. 1020-1027.
251. Van Glabbeke, M. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study. / M. Van Glabbeke, J. Verweij, P.G. Casali et al. // *J Clin Oncol*. – 2005. – 23(24). – P. 5795–5804.
252. Van Looy, T. Characterization and assessment of the sensitivity and resistance of a newly established human gastrointestinal stromal tumour xenograft model to treatment with tyrosine kinase inhibitors. / T. Van Looy, Y.K. Gebreyohannes, A. Wozniak et al. // *Clin Sarcoma Res*. – 2014. – 4(10). – P. 1-9.
253. Van Oosterom, A.T. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. / A.T. Van Oosterom, I. Judson, J. Verweij et al. // *Lancet*. – 2001. – 358(9291). – P. 1421–1423.
254. Van Oosterom, A.T. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. / A.T. Van Oosterom, I. Judson, J. Verweij et al. // *Eur J Cancer*. – 2002. – 38(5). – P. 83–87.
255. Van Roggen, G.J.F. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. / G.J.F. van Roggen, M.L. van Velthuysen, P.C. Hogendoorn. // *J Clin Pathol*. – 2001. – 54(2). – P. 96–102.
256. Vanden, B.I. Comprehensive targeted next-generation sequencing approach in the molecular diagnosis of gastrointestinal stromal tumor. / B.I. Vanden, B.S. Vander, R. Sciort et al. // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2021. – 60(4). P. 239–249.
257. Verweij, J. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. / J. Verweij, P.G. Casali, J. Zalcberg et al. // *Lancet*. – 2004. – 364(9440). – P. 1127–1134.

258. Von Mehren, M. Clinical efficacy comparison of avapritinib with other tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors with PDGFRA D842V mutation: a retrospective analysis of clinical trial and real-world data. / M. Von Mehren, M.C. Heinrich, H. Shi et al. // *BMC Cancer*. – 2021. – 21(1). – P. 291.
259. Von Mehren, M. Results of SARC 022, a Phase II multicenter study of linsitinib in pediatric and adult wild-type (WT) gastrointestinal stromal tumors (GIST). / M. von Mehren, S. George, M.C. Heinrich. // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – 32(15). – P. 10507.
260. Wardelmann, E. Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. / E. Wardelmann, S. Merkelbach-Bruse, K. Pauls et al. // *Clin Cancer Res.* – 2006. – 12(6). – P. 1743–1749.
261. Wada, R. «Wild type» GIST: clinico-pathological features and clinical practice. / R. Wada, H. Arai, S. Kure et al. // *Pathol Int.* – 2016. – 66(8). – P. 431–437.
262. Wagner, A.J. Loss of expression of SDHA predicts SDHA mutations in gastrointestinal stromal tumors. / A.J. Wagner, S.P. Remillard, Y.X. Zhang et al. // *Mod. Pathol.* – 2013. – 26(2). – P. 289–294.
263. Wang, C. Diagnostic significance of DOG-1 and PKC- θ expression and c-Kit/PDGFR mutations in gastrointestinal stromal tumours. / C. Wang, M.S. Jin, Y.B. Zou et al. // *Scand J Gastroenterol.* – 2013. – 48(9). – P. 1055–1065.
264. Wang, S. Genomic Study of Chinese Quadruple-negative GISTs Using Next-generation Sequencing Technology. / S. Wang, R.Z. Sun, Q. Han et al. // *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* – 2021. – 29(1). – P. 34–41.
265. West, R.B. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. / R.B. West, C.L. Corless, X. Chen et al. // *Am J Pathol.* – 2004. – 165(1). – P. 107–113.
266. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. – IARC; Lyon, 2019.
267. Wozniak, A. Array CGH analysis in primary gastrointestinal stromal tumors: cytogenetic profile correlates with anatomic site and tumor aggressiveness, irrespective of mutational status. / A. Wozniak, R. Sciot, L. Guillou et al. // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2007. – 46(3). – P. 261–276.
268. Wozniak, A. Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: A european multicenter analysis based on Contica GIST. / A. Wozniak, P. Rutkowski, P. Schöffski et al. // *Clin Cancer Res.* – 2014. – 20(23). – P. 6105–6116.

269. Wu, J. Targeted Deep Sequencing Reveals Unrecognized KIT Mutation Coexistent with NF1 Deficiency in GISTs. / J. Wu, H. Zhou, X. Yi et al. // *Cancer Manag Res.* – 2021. – 12(13). – P. 297–306.
270. Yamaguchi, U. Distinct gene expression-defined classes of gastrointestinal stromal tumor. / U. Yamaguchi, R. Nakayama, K. Honda et al. // *J Clin Oncol.* – 2008. – 26(25). – P. 4100–4108.
271. Yamaguchi, M. Specific mutation in exon 11 of c-kit proto-oncogene in a malignant gastrointestinal stromal tumor of the rectum. / M. Yamaguchi, M. Miyaki, T. Iijima et al. // *J Gastroenterol.* – 2000. – 35(10). – P. 779–783.
272. Yamaguchi, H. Transforming somatic mutations of mammalian target of rapamycin kinase in human cancer. / H. Yamaguchi, M. Kawazu, T. Yasuda et al. // *Cancer Sci.* – 2015. – 106(12). – P. 1687–1692.
273. Yamamoto, H. C-kit and PDGFRA mutations in extragastrointestinal stromal tumor (gastrointestinal stromal tumor of the soft tissue). / H. Yamamoto, Y. Oda, K. Kawaguchi et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2004. – 28(4). – P. 479–488.
274. Yamamoto H. Neurofibromatosis type 1-related gastrointestinal stromal tumors: a special reference to loss of heterozygosity at 14q and 22q. / H. Yamamoto, T. Tobo, M. Nakamori et al. // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2009. – 135(6). – P. 791–798.
275. Yang, Y. Metabolic reprogramming for producing energy and reducing power in fumarate hydratase null cells from hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma. / Y. Yang, A.N. Lane, C.J. Ricketts et al. // *PLoS ONE.* – 2013. – 8(8). – e72179.
276. Yoo, C. Efficacy of Imatinib in Patients with Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha-Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors. / C. Yoo, M.H. Ryu, J. Jo et al. // *Cancer Res Treat.* – 2016. – 48(2). – P. 546–552.
277. Yuzawa, S. Structural basis for activation of the receptor tyrosine kinase KIT by stem cell factor. / S. Yuzawa, Y. Opatowsky, Z. Zhang et al. // *Cell.* – 2007. – 130(2). – P. 323–334.
278. Zarogoulidis, P. mTOR pathway: a current, up-to-date mini-review. / P. Zarogoulidis, S. Lampaki, J.F. Turner et al. // *Oncol Lett.* – 2014. – 8(6). – P. 2367–2370.
279. Zhang, H. Prognostic Indicators for Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review. / H. Zhang, Q. Liu // *Transl Oncol.* – 2020. – 13(10). – P. 100812.
280. Zhang, L. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. / L. Zhang, T.C. Smyrk, W.F. Young et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2010. – 34(1). – P. 53–64.
281. Zheng, Y. mTOR inhibitors at a glance. / Y. Zheng, Y. Jiang // *Mol Cell Pharmacol.* – 2015. – 7(2). – P. 15–20.

282. Zöller, M.E. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. / M.E. Zöller, B. Rembeck, A. Odén et al. // *Cancer*. – 1997. – 79(11). – P. 2125–2131.