

На правах рукописи

ЮГАЙ ВЛАДИМИР ВИКТОРОВИЧ

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Стилиди Иван Сократович

Официальные оппоненты:

Носов Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

Бойчук Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, декан медико-биологического факультета, заведующий кафедрой общей патологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «19» сентября 2024 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «____» _____ 2024 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО, Gastrointestinal stromal tumors, GIST) – наиболее частые неэпителиальные (мезенхимальные) опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), составляют около 1% всех злокачественных новообразований пищеварительной системы. Частота ГИСО составляет 11 случаев на 1 млн. населения.

ГИСО выделены в отдельную нозологическую единицу и отличаются от других мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта почти универсальной экспрессией маркера CD117 – трансмембранной рецепторной тирозинкиназы KИТ, белкового продукта гена *KИТ*. Повышение экспрессии CD117 является результатом активирующих мутаций в генах *KИТ* и *PDGFRA*, кодирующих рецепторы факторов роста стволовых клеток и тромбоцитов, обладающих тирозинкиназной активностью. Мутации в генах *KИТ* и *PDGFRA* присутствуют в 85% ГИСО. Большинство ГИСО поражают мышечную стенку желудка (60%) и тонкой кишки (30%), менее распространены опухоли ободочной и прямой кишки, пищевода, а также экстраорганные (ЭГИСО). ГИСО чрезвычайно гетерогенны, различаются по локализации, размеру, гистологическому типу клеток, степени злокачественности, риску прогрессии и клиническому течению.

Особый интерес к ГИСО связан с тем, что они являются первым примером успешной таргетной терапии солидных опухолей. С 2002 года иматиниб применяется для терапии больных ГИСО и является наиболее изученной и удобной моделью для отработки принципов и методов терапии тирозинкиназными ингибиторами. 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 многим пациентам требуется применение таргетной терапии. Ответ на лечение зависит от мутационного статуса опухоли, от типа мутации генов *KИТ* или *PDGFRA*, которые имеют предиктивное значение. Иматиниб является препаратом 1-й линии терапии ГИСО с мутацией в 11-м экзоне *KИТ*, причем опухоли с различными мутациями отличаются по ответу на терапию. Однако даже после успешного лечения у многих пациентов через 18-24 месяца возникает устойчивость к иматинибу, что требует применения препаратов 2-й и 3-й линий терапии. К препаратам 2-й линии относят сунитиниб, 3-й линии – регорафениб, 4-й линии – рипретиниб. Хуже на иматиниб реагируют ГИСО с мутацией в 9-м экзоне *KИТ*, резистентны к нему ГИСО с мутацией PDGFRA p.D842V, а также ГИСО дикого типа.

Факторами прогноза ГИСО являются локализация, размер и митотический индекс опухоли. Мутационный статус коррелирует с локализацией опухоли, риском рецидива и метастазированием, но в классификацию групп риска не включен.

В 15% случаев ГИСО, экспрессирующих CD117, мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* отсутствуют (ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа). Эта группа ГИСО также гетерогенна, ее подразделяют на SDH-дефицитные и SDH-компетентные опухоли. Среди больных ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа у 20-40% взрослых и большинства детей наблюдается дефицит сукцинатдегидрогеназы (SDH). 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. 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, у них возможен ответ на применение сунитиниба или регорафениба, ингибирующих VEGFR и IGF1R, которые активируются в SDH-дефицитных ГИСО.

SDH-компетентные ГИСО не содержащие мутации *KIT* и *PDGFRA*, имеют мутации генов, активирующих MAPK- (BRAF, RAS, NF1), PI3K- (PIK3CA, AKT, PTEN) или IGF1R-сигнальные пути. Отдельную группу составляют ГИСО дикого типа со слитными генами *ETV6-NTRK3*, *FGFR1-HOOK3*, *FGFR1-TACCI1*, *PRKAR1B-BRAF*, *TRIM4-BRAF* и другими.

Ранее в России не проводилось изучение мутационного статуса и особенностей биологии и терапии больных ГИСО дикого типа. 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, однако оставались неизученными образцы ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа, которые являются гетерогенной группой и отличаются по молекулярным и клиническим характеристикам. Изучение данной группы больных и их лечение является одной из наиболее актуальных задач настоящего исследования. Особое 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. В соответствии с целью поставлены следующие задачи:

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/PDGFRA WT*) с целью выявления ГИСО с дефицитом SDH.
3. Сопоставить молекулярно-генетический профиль ГИСО с клинико-морфологическими характеристиками заболевания с последующей 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.

Методология и методы исследования

В работе проведен анализ данных обследования и лечения 244 больных ГИСО в период с 2005 по 2020 гг., 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. Молекулярно-генетический анализ мутаций генов *KIT*, *PDGFRA*, *BRAF* проведен методом полимеразной цепной реакции и прямым секвенированием по Сэнгеру ДНК из опухолевых клеток, собранных микродиссекцией с гистологических срезов операционного материала и биопсий в лаборатории онкогеномики НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (зав. лаборатории проф. Н.Н. Мазуренко). 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 пациентов ГИСО с дефицитом сукцинатдегидрогеназы. 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 анализируются и рассчитаны по методу Kaplan-Meier. Для оценки прогностического значения исследуемых

факторов построены прогностические модели регрессионного анализа пропорциональных рисков по Соx. 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, и многофакторный анализ по Кокс (Соx).

Научная новизна

Впервые в отечественной науке описаны и изучены разнообразные варианты ГИСО дикого типа (*KIT/PDGFR 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/PDGFR* 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 исследования

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.

Личный вклад

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучаемой теме, создана база данных, разработан дизайн исследования, проведена статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов и оформление диссертационной работы.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют области науки 3. Медицинские науки, группе научных специальностей 3.1. Клиническая медицина, шифру научных специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению 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.

Положения, выносимые на защиту

Выявлено отсутствие экспрессии SDHB в 13 из 45 (28,9%) ГИСО дикого типа, чаще в опухолях желудка у молодых женщин, из них 4 пациентки (30,8%) 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/PDGFR/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, чем опухолями тонкой, толстой кишки и ЭГИСО ($p=0,004$; $p=0,005$; $p=0,005$). ОВ достоверно 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 точечных заменах, чем при делециях 11 экзона *KIT* ($p=0,008$; $p=0,035$), которые являются факторами негативного прогноза, в частности мутации *p.W557_K558del*. БРВ ниже у пациентов с *p.W557_K558del*, чем с делециями в центральной части 11 экзона гена *KIT* ($p=0,072$).

Эффективность второй линии таргетной терапии (сунитиниб) одинакова у пациентов ГИСО с мутацией в 9-м экзоне *KIT* (22,2%) и 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 выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 8 месяцев. Медиана ВБП выше у пациентов с мутацией в 11-м экзоне *KIT* (10 месяцев), чем ГИСО *KIT/PDGFR WT* (4 месяца, $p=0,011$).

Внедрение результатов исследования

Полученные автором результаты исследования легли в основу диагностики и комплексного лечения больных ГИСО, которые апробированы и внедрены в клиническую практику НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (акт внедрения от 21.06.2023).

Апробация

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 материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 научные статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, написана в традиционной форме, состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 35 таблицами и 65 рисунками. Список литературы представлен 282 источниками (13 – отечественными; 269 – зарубежными).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Нами проведен ретроспективный анализ данных обследования и лечения пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями по медицинской документации в период с 2005г. по 2020 г. в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В работу были включены 244 пациента. Клинико-морфологическая характеристика 244 пациентов ГИСО представлена в таблице 1. Ретроспективный анализ проведен 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-й, 2-й и 3-й

линий. Отдаленные результаты оценивали по критериям общей и безрецидивной выживаемости. Исход заболевания проанализирован на январь 2021 года.

Таблица 1 – 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
Брюшина	21	42,9
Печень	13	26,5
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	
Веретеноклеточный	155	65,1
Эпителиоидноклеточный	34	14,3
Смешанный	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

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, как показано на рисунке 1.

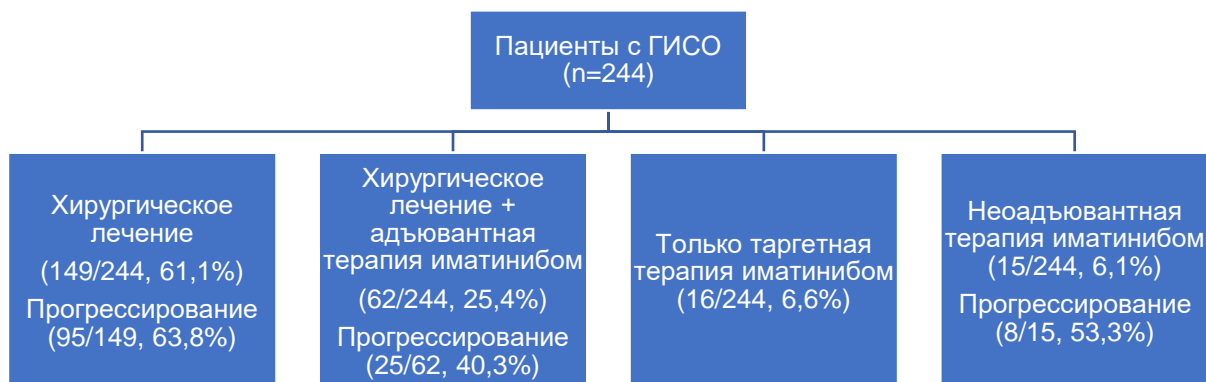


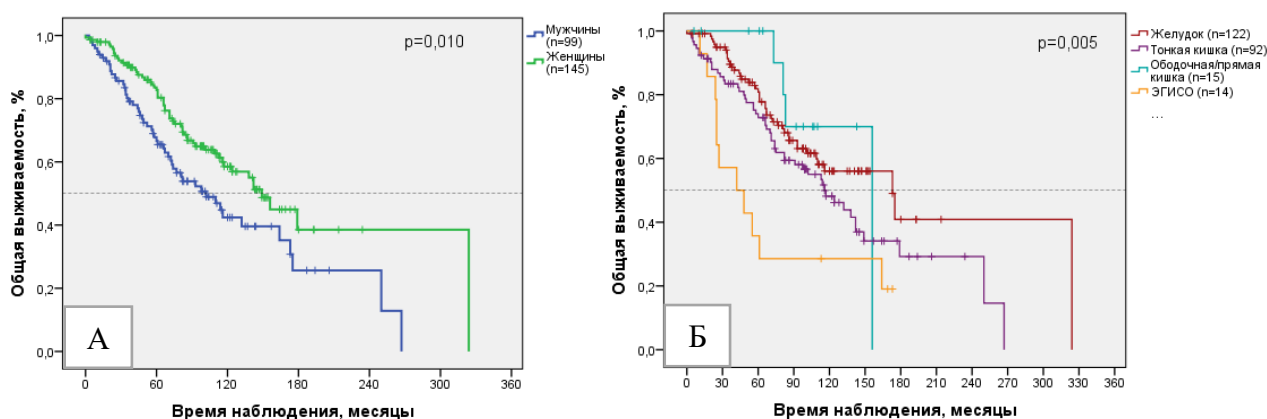
Рисунок 1 – Виды применяемого лечения пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями (n=244)

Результаты исследования

В исследование включены 244 пациента ГИСО, из них 99 (40,6%) мужчин и 145 (59,4%) женщин в возрасте от 10 до 78 лет, медиана возраста – 56 лет. Медиана общей выживаемости (ОВ) 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 (Рисунок 2А).

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).

Общая выживаемость пациентов, получивших комбинированное лечение, статистически значимо зависела от локализации первичной опухоли (Рисунок 2Б).



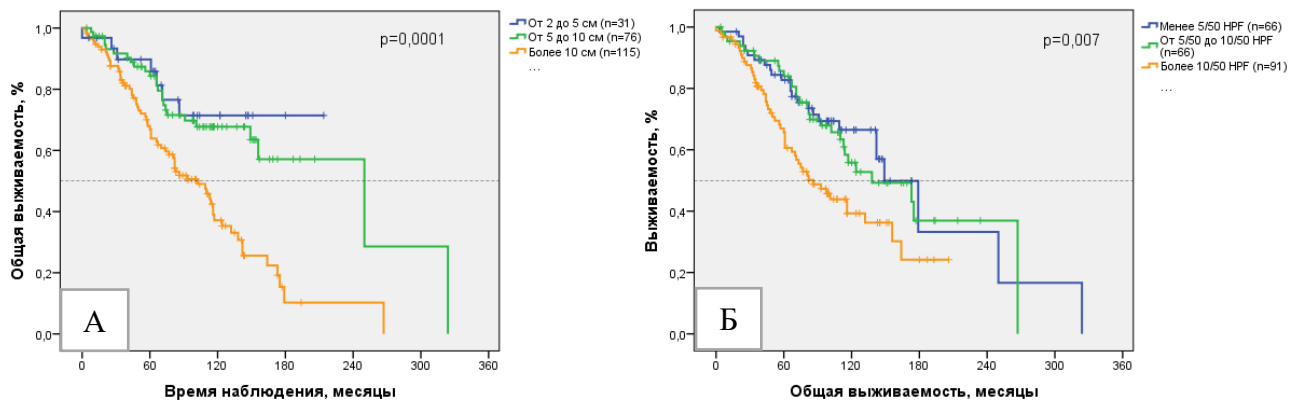
А) пациенты разного пола; Б) в зависимости от локализации первичной опухоли)

Рисунок 2 – Общая выживаемость пациентов ГИСО, получивших комбинированное лечение (n=224)

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.

Размеры первичной опухоли являются одним из важных прогностических факторов риска прогрессирования заболевания. 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 ОВ отмечена у пациентов ГИСО размером менее 5 см и 5-10 см, для которых медиана не достигнута (Т1, Т2) при 250 и 360 (95% ДИ: 116,8-383,2) месяцах (Т3) наблюдения, соответственно, при этом статистически достоверных различий между двумя последними группами не выявлено (Рисунок 3А).

При анализе гистологического типа опухоли веретенноклеточный 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.



А) в зависимости от размеров первичной опухоли; Б) в зависимости от количества митозов в 50 полях зрения

Рисунок 3 – Общая выживаемость пациентов ГИСО (n=222)

Митотический индекс является важным прогностическим фактором. При анализе общей выживаемости пациентов ГИСО не выявлено достоверной разницы между группами с менее 5 (n=66) и 6 - 10 (n=66) митозами в 50 полях зрения (ПЗx400), 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 более 10 митозами (n=91) в 50 ПЗ (x400), где медиана ОВ составила 86 (95% ДИ: 59,4-112,5) месяцев ($\chi^2=9,956$, $p=0,007$) (Рисунок 3Б).

Молекулярно-генетический анализ выявил мутации в гене *KIT* (9, 11, 13 и 17 экзоны) в 168 (68,2%) ГИСО и в гене *PDGFRA* (18, 12 экзоны) в 31 (12,7%) ГИСО, причем мутации в 14

экзоне *PDGFRA* отсутствовали. В 45 (18,4%) ГИСО мутации *KIT/PDGFRA* не обнаружены (ГИСО дикого типа) (Рисунок 4).

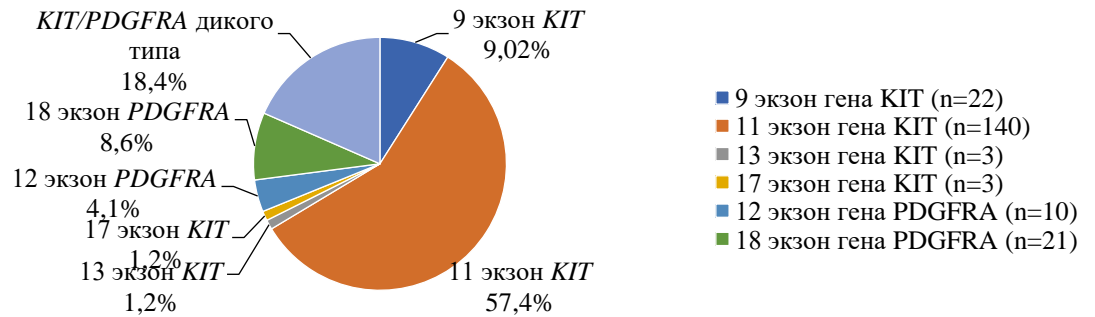


Рисунок 4 – Частота ГИСО с мутациями в различных экзонах генов *KIT* и *PDGFRA*

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%). Мутации в гене *KIT* присутствовали в опухолях различной локализации, тогда как мутации *PDGFRA* отсутствовали в опухолях пищевода, двенадцатиперстной и прямой кишки.

Первично отдаленные метастазы выявлены у 49 из 242 (20,2%) пациентов ГИСО, при этом у пациентов с мутацией гена *PDGFRA* отдаленных метастазов не было. 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 отмечен высокий риск первичного поражения лимфатических узлов и брюшины в равной степени по 31,3%.

Более чем у половины пациентов размер первичной опухоли превышал 10 см: 54,2% ГИСО с мутацией *KIT* и 53,3% - с мутацией *PDGFRA*. В 75,8% (n=125) ГИСО с мутацией *KIT* выявлен веретенноклеточный тип строения, тогда как в ГИСО с мутациями *PDGFRA* – эпителиоидноклеточный (51,6%) и смешанный (22,6%) типы. Среди ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа веретенноклеточный, эпителиоидноклеточный и смешанный варианты строения встречаются в 51,2%, 18,6% и 30,2% случаев. Установлено, что более 5 митозов в 50 ПЗР (x400) имели 75,5% ГИСО с мутацией в *KIT*, 55,1% ГИСО с мутацией *PDGFRA* и 60% ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа.

Таким образом, полученные результаты подтверждают литературные данные, что клинично-морфологические характеристики ГИСО с мутациями генов *KIT* или *PDGFRA* различаются и даже зависят от типа мутации этих генов.

Мутации в 11-м экзоне *KIT* наиболее распространены и чрезвычайно разнообразны: делеции выявлены в 66,4% (93/140), точечные замены – в 27,1% (38/140), дупликации

(инсерции) – в 6,4% (9/140) случаев ГИСО. Делеции наиболее часто встречались в опухолях тонкой – в 45,6% (42/92) и прямой и ободочной кишки – 46,7% (7/15), тогда как в ГИСО желудка – в 32,8% (40/122), а в ЭГИСО – в 28,6% (4/14) случаев. Во многих ГИСО делеции захватывают кодоны 557-559 (n=46, 18,8%), из них в 19 ГИСО (в 14 опухолях желудка) выявлена делеция p.W557_K558del. Эта мутация описана как одна из самых неблагоприятных, поскольку опухоли быстро метастазируют. Точечные замены *KIT* выявлены в 38 (15,6%) ГИСО и чаще поражали кодоны на 5'-конце 11 экзона. В 9 из 140 (6,4%) ГИСО выявлены инсерции (дубликации), чаще в опухолях желудка и пищевода. Двойные мутации *KIT* встречаются редко и выявлены в 5 случаях.

Размер опухоли превышал 10 см у 61,4% (51/83) пациентов с делециями 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. ГИСО с делециями отличались высоким митотическим индексом: более 5 митозов в 50 ПЗР (x400) имели 85,2% (75/88), 60% (21/35) ГИСО с точечными заменами и 33,3% (3/9) ГИСО с дубликацией в 11-м экзоне. Веретеноклеточный тип строения ГИСО выявлен у 77,4% (106/137) пациентов с мутацией в 11-м экзоне, эпителиоидноклеточный – 7,3% (10/137) и смешанный – у 15,3% (21/137). При этом веретеноклеточный тип преобладал в ГИСО с делециями (76,9%) и точечными заменами (73,6%), а у пациентов ГИСО с дубликацией в 11-м экзоне веретеноклеточный тип выявлен в 100% (8/8) опухолей.

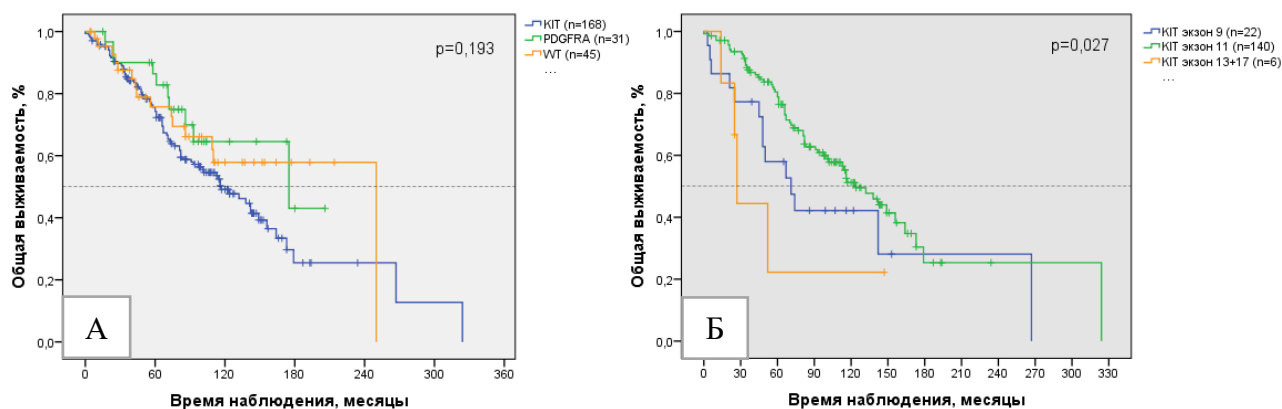
Мутации в 9-м экзоне гена *KIT* представлены исключительно дубликациями p.A502_Y503dupl, которые преимущественно выявлены в опухолях тонкой кишки (в 17 из 22 случаев, 77,3%). Однако эти мутации также присутствовали в одной опухоли прямой кишки, двух ЭГИСО и двух опухолях желудка. Отдаленные метастазы 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. Большинство (60%, 12/20) ГИСО с мутацией в 9 экзоне *KIT* имели размер свыше 10 см и 30% – размер 5-10 см. У данной группы пациентов превалировал веретеноклеточный тип строения ГИСО – 68,2% случаев (15/22) и высокий митотический индекс, более 5 митозов в 50 ПЗР (x400), у 76,2% (16/21) пациентов.

Мутации в 13-м экзоне *KIT* выявлены у 3 (1,2%) пациентов, в двух опухолях желудка (p.K642E и p.T632A) и ЭГИСО (p.Y646C), последние две мутации ранее описаны не были. Мутации в 17-м экзоне *KIT* были выявлены также у 3 пациентов, 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 ПЗР.

Мутации в гене *PDGFRA* выявлены в 31 (12,8%) случае ГИСО, из них в 21 случае в 18 экзоне. В 15 (6,1%) ГИСО выявлены точечные замены в 18-м экзоне *PDGFRA*: в 13 (5,3%) образцах это замена р.D842V и в 2 случаях – р.Y849N. Все точечные замены в 18 экзоне обнаружены в опухолях желудка, преимущественно с эпителиоидноклеточным и смешанным фенотипом. Среди пациентов 12 женщин и 9 мужчин. В 6 ГИСО выявлены делеции в 18 экзоне *PDGFRA*, чаще в опухолях желудка (n=4), а также в опухоли тонкой кишки и ЭГИСО. В 4 опухолях желудка выявлены точечные замены в 12-м экзоне *PDGFRA*: р.R558C (n=3) и р.S566N. Кроме того, в 6 ГИСО разной локализации присутствовала сайлент-мутация р.P567P в 12-м экзоне.

Общая выживаемость больных ГИСО с различным мутационным статусом

Общая выживаемость пациентов ассоциирована с генетическими нарушениями в ГИСО. Тенденция к худшей выживаемости была отмечена у пациентов ГИСО с мутацией в гене *KIT*, хотя различия в выживаемости пациентов с мутациями *KIT* или *PDGFRA* не являются статистически значимыми (p=0,193) (Рисунок 5А). Сравнительный анализ ОБ пациентов ГИСО с мутациями в различных экзонах *KIT* показал, что опухоли с мутациями в 13-м и 17-м экзонах *KIT* имели худшую ОБ, где медиана составила 27 месяцев (95% ДИ: 23,1-30,9) (Рисунок 5Б). При сравнительном анализе показателей ОБ у больных ГИСО в зависимости от типа мутаций в 11-м экзоне гена *KIT*, выяснилось, что лучшая ОБ была у больных с точечными заменами и дупликациями, где медиана ОБ не достигнута.



А) с различным мутантным статусом; Б) с мутациями в различных экзонах гена *KIT*

Рисунок 5 – Общая выживаемость пациентов ГИСО

Общая характеристика ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа

При анализе генов *KIT* и *PDGFRA* в 244 случаях ГИСО мутации не были обнаружены в 45 (18,4%) (ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа) (Таблица 2). Данную группу составили 6 (2,5%) пациентов с мутацией гена *BRAF*, 13 (5,3%) пациентов с опухолями желудка дефицитом SDH, а

также 2 пациента (0,8%) с ГИСО тонкой кишки, ассоциированные с нейрофиброматозом 1 типа (NF1). Остальные 24 ГИСО (9,8%), не имевшие мутации *KIT*, *PDGFRA* и *BRAF* и сохранившие интактный комплекс сукцинатдегидрогеназы (SDH), отнесены в группу ГИСО *KIT/PDGFRA/SDH/BRAF* дикого типа (Quadruple WT GIST).

Таблица 2 – Клинико-морфологическая характеристика ГИСО дикого типа (n=45)

	SDH-дефицитные (n=13, 5,3%)	Триада Карнея (n=4, 1,6%)	BRAF (n=6, 2,5%)	NF1 (n=2, 0,8%)	Quadruple WT GIST (n=24, 9,8%)
<i>Пол</i>					
М	2 (15,4%)	–	1 (16,7%)	1 (50%)	12 (50%)
Ж	11 (84,6%)	4 (100%)	5 (83,3%)	1 (50%)	12 (50%)
<i>Локализация</i>					
Желудок	13 (100%)	4 (100%)	4 (66,7%)	2 (100%)	11 (45,8%)
Тонкая кишка	–	–	2 (33,3%)	–	11 (45,8%)
Толстая кишка	–	–	–	–	1 (4,2%)
ЭГИСО	–	–	–	–	1 (4,2%)
<i>Размер</i>					
T1 (<2 см)	–	–	–	–	–
T2 (2-5 см)	5 (38,5%)	3 (75%)	–	1 (50%)	1 (4,2%)
T3 (5-10 см)	5 (38,5%)	1 (25%)	3 (50%)	–	10 (41,7%)
T4 (>10 см)	3 (23,1%)	–	2 (33,3%)	1 (50%)	10 (41,7%)
<i>Гистологический тип</i>					
Веретеночлесточный	5 (38,5%)	–	3 (50%)	2 (100%)	13 (54,2)
Эпителиоидночлесточный	2 (15,4%)	1 (25%)	–	–	6 (25%)
Смешанный	6 (46,2%)	3 (75%)	3 (50%)	–	4 (16,7%)
<i>Митотический индекс*</i>					
≤5/50	4 (30,8%)	1 (25%)	2 (33,3%)	1 (50%)	7 (29,2%)
6-10/50	4 (30,8%)	2 (50%)	2 (33,3%)	1 (50%)	5 (20,8%)
>10/50	–	–	1 (16,7%)	–	8 (33,3%)
<i>Метастазы</i>					
Брюшина	2 (15,4%)	–	–	–	3 (12,5%)
Печень	1 (7,7%)	–	–	–	1 (4,2%)
Печень/брюшина	3 (23,1%)	–	–	–	6 (25%)
Лимфоузлы	5 (38,5%)	3 (75%)	–	–	–

* - в 50 полях зрения (x400)

Отсутствие экспрессии SDHB выявлено в 13 из 20 случаев исследованных ГИСО дикого типа у пациентов в возрасте от 13 до 69 лет (медиана – 32 года). Превалировали женщины – 84,6% (11/13), у четырех (30,8%) пациенток выявлена неполная триада Карнея (ГИСО и хондрома легких). В целом, данная группа пациентов характеризовалась достаточно торпидным течением заболевания. Медиана ОВ пациентов с SDH-дефицитным ГИСО не достигнута, 10-летняя ОВ составила 82%.

Мутация в 15 экзоне гена *BRAF* (p.V600E) выявлена в 6 из 45 (13,3%) случаев ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа, что составляет 2,5% (6/244) всех исследованных случаев ГИСО.

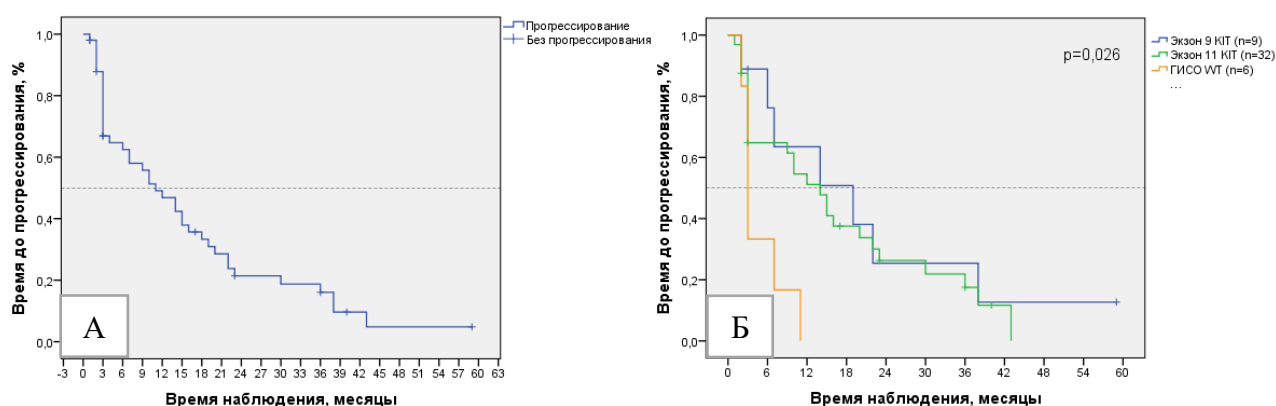
Отдаленные результаты 2-й и 3-й линий таргетной терапии пациентов

В исследование включены пациенты (n=51), у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне лечения иматинибом. Частичная регрессия была достигнута у 9 (18,3%) пациентов, стабилизация процесса – у 20 (40,8%) пациентов, прогрессирование отмечено у 20 (40,8%) пациентов. Оценка клинического эффекта проведена у 49 из 51 (96,1%) пациента (частичный ответ, стабилизация процесса и прогрессирование оценивались по критериям Choi) (Таблица 3).

Таблица 3 – 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

Медиана ВДП составила 11 месяцев (95% ДИ: 5,6-16,4) (Рисунок 6). При сравнительном анализе медианы времени до прогрессирования на фоне терапии 2 линии (сунитиниб) у больных ГИСО с мутациями в 9-м и 11-м экзонах *KIT*, статистических различий не выявлено. Время 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 ВДП 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 ($\chi^2=5,964$, $p=0,015$).



А) пациенты, получившие лечение 2-й линии (сунитиниб); Б) пациенты, получившие лечение 2-й линии (сунитиниб) в зависимости от мутаций в гене *KIT* и *KIT/PDGFR*A дикого типа

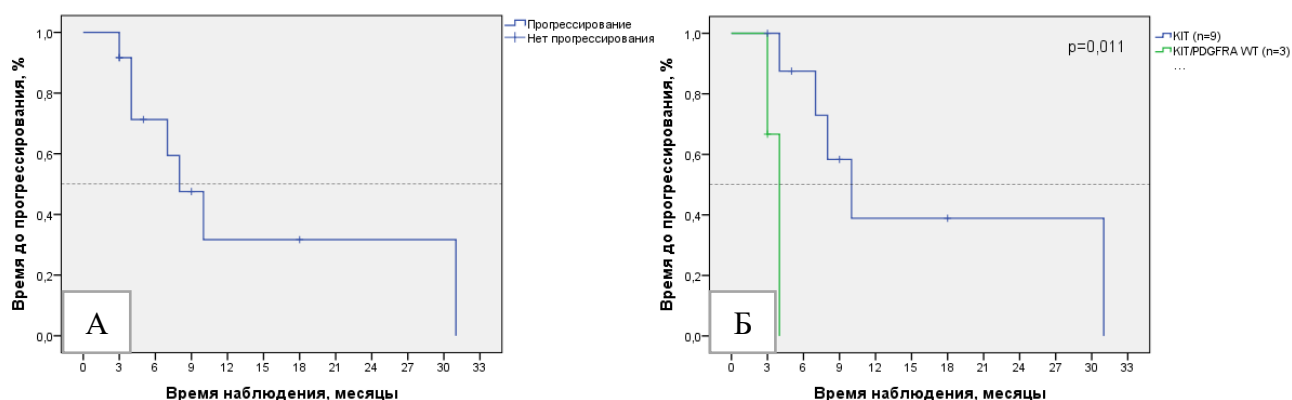
Рисунок 6 – Выживаемость без прогрессирования пациентов ГИСО

После прогрессирования на фоне сунитиниба 12 пациентов получили лечение регорафенибом. Эффект был оценен у всех пациентов (Таблица 4).

Таблица 4 – Эффективность лечения 3-й линии (регорафениб) больных ГИСО с мутациями гена *KIT* и ГИСО *KIT/PDGFR*A дикого типа

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

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 ВДП составила 8 (95% ДИ: 4,5-11,5) месяцев (Рисунок 7А). При сравнительном анализе больных ГИСО с мутациями в 11-м экзоне гена *KIT* медиана ВДП составила 10 (95% ДИ: 5,9-14,1) месяцев, а пациентов ГИСО *KIT/PDGFR*A дикого типа – 4 месяца ($\chi^2=6,478$, $p=0,011$) (Рисунок 7Б).



А) пациенты, получившие лечение 3-й линии (регорафениб); Б) с мутациями гена *KIT* и пациентов с ГИСО *KIT/PDGFR*A дикого типа, получивших лечение 3-й линии (регорафениб)

Рисунок 7 – Выживаемость без прогрессирования у пациентов ГИСО

Отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов ГИСО

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 ($\chi^2=7,524$, $p=0,057$). При анализе ОВ получены лучшие показатели у пациентов, получивших нео- и адъювантную терапию, а также в группе пациентов, получивших адъювантную терапию, где медиана ОВ 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 8).

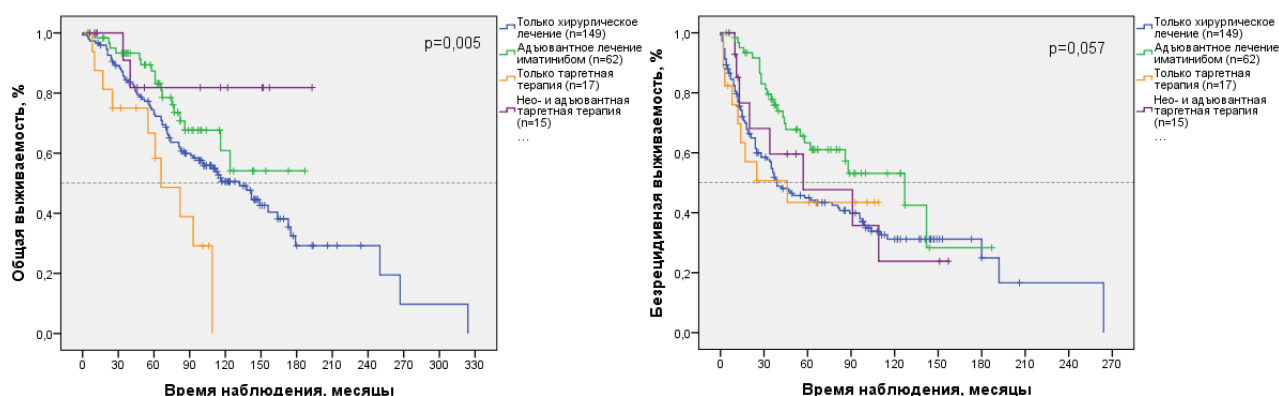


Рисунок 8 – Общая и безрецидивная выживаемость пациентов ГИСО в зависимости от вида лечения

В зависимости от радикальности хирургического лечения, 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) мес., соответственно ($\chi^2=10,185$, $p=0,006$). Медиана ОВ 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 9).

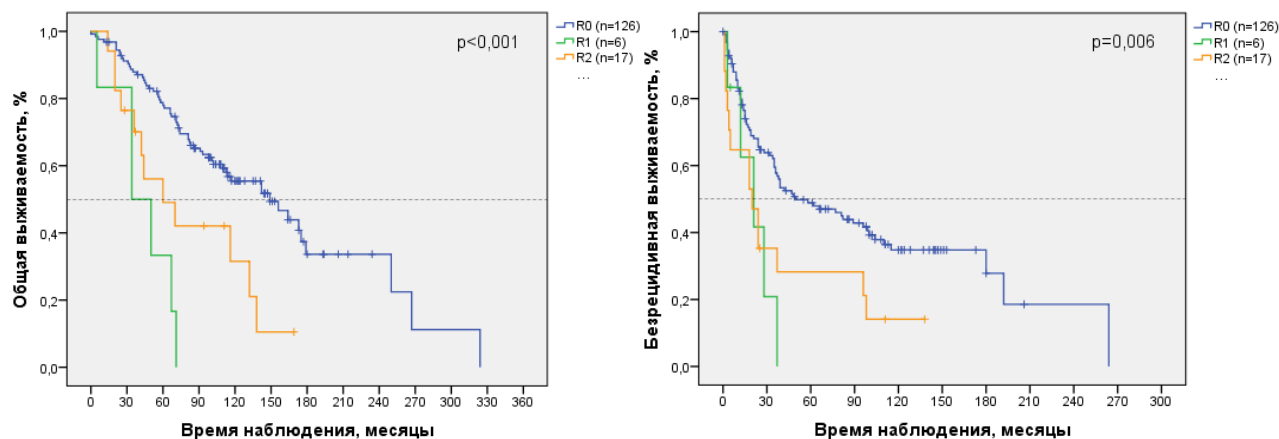


Рисунок 9 – Общая и безрецидивная выживаемость больных ГИСО в зависимости от радикальности хирургического лечения

При анализе отдаленных результатов хирургического лечения в зависимости от размеров первичной опухоли выявлено, что БРВ хуже у больных с размерами опухоли более 10 см (T4), где медиана БРВ составила 18 (95% ДИ:12,8-23,2) месяцев, у больных ГИСО с размерами от 5 до 10 см (T3), медиана БРВ составила 77 (95% ДИ: 20,6-133,4) месяцев, а у пациентов с

опухолью от 2 до 5 (T2) см не достигнута ($\chi^2=35,502$, $p<0,001$). ОВ пациентов не показала достоверных различий при ГИСО T2 и T3, где медиана при T2 не достигнута, а при T3 – 250 (95% ДИ: 137,2-362,8) месяцев, тогда как при T4 достоверно показала худшую выживаемость, где медиана составила 83 (95% ДИ: 44,0-122,0) месяца ($\chi^2=16,381$, $p<0,001$) (Рисунок 10).

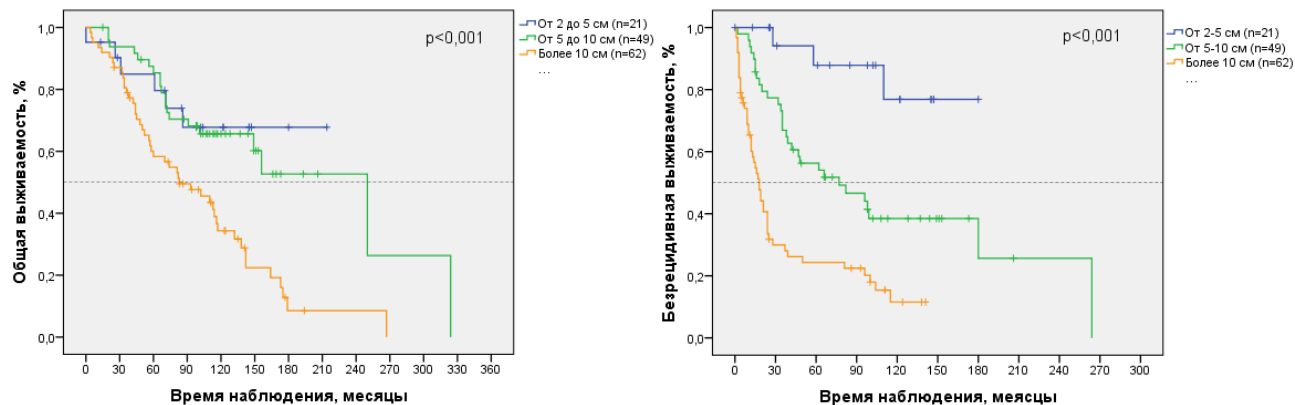


Рисунок 10 – Общая и безрецидивная выживаемость больных ГИСО после хирургического лечения в зависимости от размеров первичной опухоли

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 (Рисунок 11).

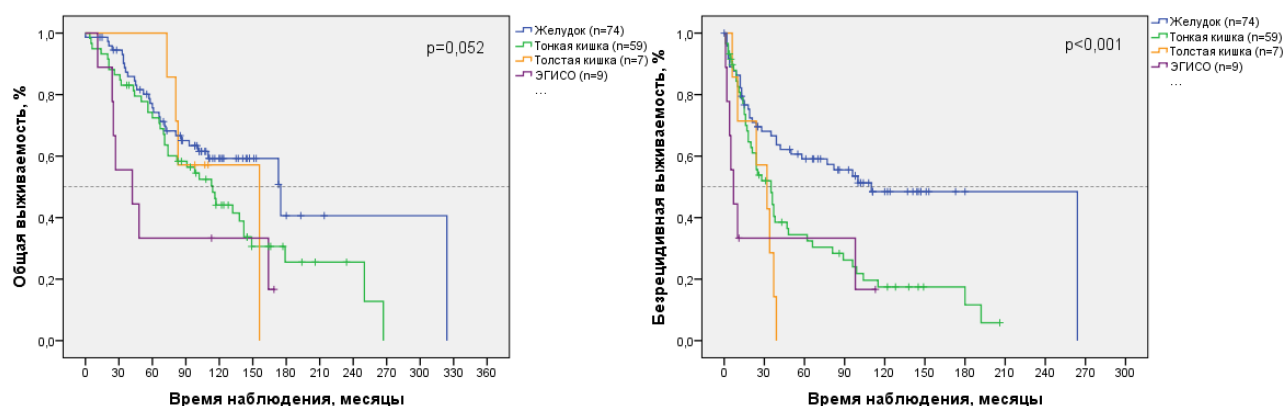


Рисунок 11 – Общая и безрецидивная выживаемость больных ГИСО после хирургического лечения в зависимости от локализации первичной опухоли

Лучшая БРВ отмечена у пациентов ГИСО желудка, где медиана составила 110 месяцев (95% ДИ: 67,9-152,1), ($\chi^2=20,859$, $p<0,001$). 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) мес., ($\chi^2=7,728$, $p=0,052$).

Анализ безрецидивной и общей выживаемости пациентов в зависимости от митотического индекса ГИСО, показал низкую БРВ у пациентов с 6-10 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), ($\chi^2=19,597$, $p<0,001$). В то же время анализ ОВ 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 12).

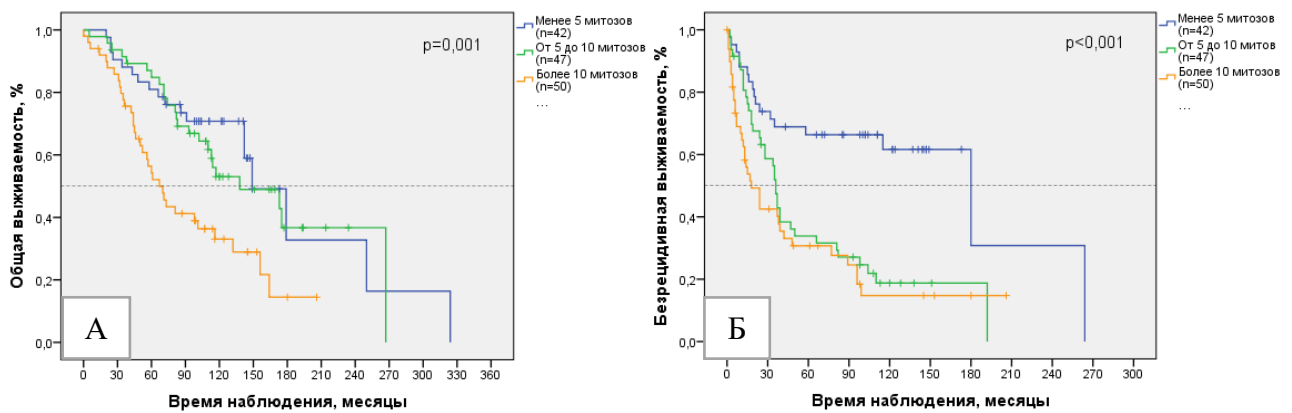


Рисунок 12 – Общая и безрецидивная выживаемость больных после хирургического лечения в зависимости от митотического индекса ГИСО

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. 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 *PDGFR*A 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), ($\chi^2=11,742$, $p=0,003$). При анализе ОВ пациентов с мутацией *KIT*, медиана ОВ составила 114 (95% ДИ: 77,3-150,6) месяцев, а пациентов с мутацией *PDGFR*A и дикого типа 175 (95% ДИ: 26,1-323,8) и 250 месяцев, соответственно ($\chi^2=4,113$, $p=0,128$), (Рисунок 13).

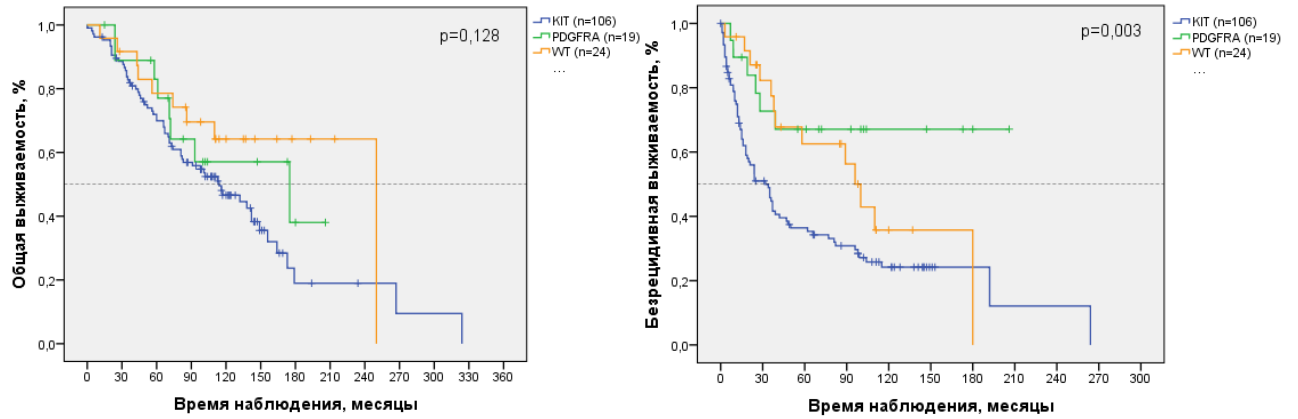


Рисунок 13 – Общая и безрецидивная выживаемость больных после хирургического лечения в зависимости от наличия в ГИСО мутации *KIT/PDGFRA*

Однофакторный и многофакторный анализы параметров по Кокс (Cox)

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 ОБ при многофакторном анализе (Рисунок 14).

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 (Рисунок 14).

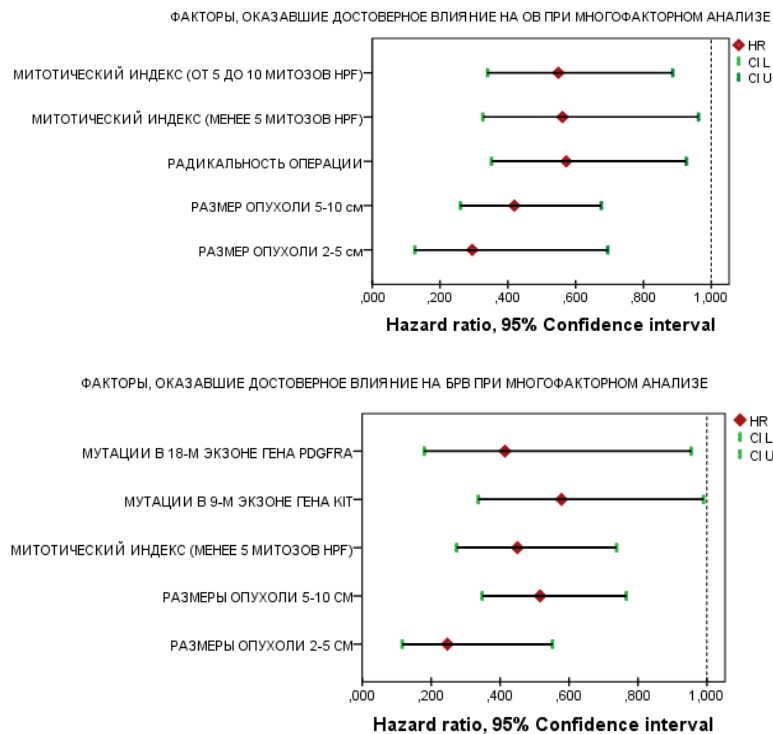


Рисунок 14 – Факторы, оказавшие достоверное влияние на ОБ и БРВ при многофакторном анализе в общей популяции больных ГИСО

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 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 ОБ 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*. ВВП хуже у пациентов ГИСО *KIT/PGDFRA WT*, чем при мутации в 9-м и 11-м экзонах *KIT* (медиана ВВП 3 мес. против 19 и 14 мес., соответственно; $p=0,015$). Объективный ответ третьей линии таргетной терапии (регорафениб) – 8,3%, медиана ВВП – 8 месяцев. Медиана ВВП 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/PGDFRA* должен быть стандартом обследования больных первичными и метастатическими стромальными опухолями.

2. Пациентам ГИСО *KIT/PGDFRA* 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/PGDFRA* дикого с отсутствием дефицита сукцинатдегидрогеназы В должны быть обследованы на мутации гена *BRAF* с целью возможного назначения ингибиторов BRAF и MEK.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

ГИСО являются крайне редкими злокачественными новообразованиями ЖКТ и чрезвычайно гетерогенны как по клинико-морфологическим, так и по молекулярно-генетическим характеристикам. Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- продолжать изучение мутационного статуса с целью выявления новых опухолевых мишеней для таргетных препаратов;
- оценивать эффективность таргетных препаратов с учетом мутационного статуса;
- продолжать изучение редкой подгруппы ГИСО дикого типа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мазуренко, Н.Н. Молекулярные особенности гастроинтестинальных стромальных опухолей «дикого типа» (KIT/PDGFR WT). / Н.Н. Мазуренко, **В.В. Югай**, И.В. Цыганова // Успехи молекулярной онкологии. – 2023. – Т.10, №4. – С. 61-75.
2. Filonenko, D. Cytoreductive surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumors sensitive to imatinib: a retrospective analysis of two Russian cancer centers. / D. Filonenko¹, P. Arkhiri, M. Nikulin, I. Sagaidak, **V. Yugai**, L. Zhukova, A. Meshcheryakov // Translational Gastroenterology and Hepatology. – 2023. – 28:9:7. (Журнал **ВАК**)
3. Мазуренко, Н.Н. Молекулярная гетерогенность и анализ отдаленной выживаемости пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями. / Н.Н. Мазуренко, **В.В. Югай**, И.В. Цыганова, М.П. Никулин, П.П. Архири, О.А. Анурова, Н.А. Козлов, И.С. Стилиди // Успехи молекулярной онкологии. – 2022. – Т. 9, №2. – С. 43-57. (Журнал **ВАК**)
4. **Югай, В.В.** Клинико-морфологические характеристики пациентов с гастроинтестинальной стромальной опухолью с дефицитом сукцинатдегидрогеназы. / В.В. Югай, М.П. Никулин, Н.А. Козлов, Н.Н. Мазуренко, П.П. Архири, Д.А. Филоненко, О.Б. Абу-Хайдар, И.С. Стилиди // Вопросы онкологии. – 2022. – Т.68, №5. – С. 614-621. (Журнал **ВАК**)
5. **Югай, В.В.** Метастатическая гастроинтестинальная стромальная опухоль большого сальника. Клинический случай. / В.В. Югай, М.П. Никулин, Н.Н. Мазуренко, В.В. Мочальникова, Д.А. Филоненко, А.А. Мещеряков, В.Е. Бугаёв, П.П. Архири, А.М. Строганова, И.С. Стилиди // Современная онкология. – 2021. – Т.23, №4. – С. 680-684.
6. Никулин, М.П. Гастроинтестинальные стромальные опухоли двенадцатиперстной кишки: ошибки диагностики и современные подходы к лечению / М.П. Никулин, С.Н. Неред, **В.В. Югай**, А.А. Мещеряков, Д.А. Филоненко, Е.С. Колобанова, П.П. Архири, И.С. Стилиди // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – №8. С. 125-130.
7. Архири, П.П. Особенности хирургического и комбинированного лечения больных стромальной опухолью двенадцатиперстной кишки / П.П. Архири, И.С. Стилиди, С.Н. Неред, М.Г. Абгарян, М.П. Никулин, А.А. Мещеряков, Д.А. Филоненко, О.А. Егенов, **В.В. Югай**, А.Ю. Волков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – №8. С. 11-19. (Журнал **ВАК**)