

*В.В. Югай¹, М.П. Никулин^{1,2}, Н.А. Козлов¹, Н.Н. Мазуренко¹, П.П. Архири^{1,3},
Д.А. Филоненко⁴, О.Б. Абу-Хайдар¹, И.С. Стилиди^{1,5}*

Клинико-морфологические характеристики пациентов с гастроинтестинальной стромальной опухолью с дефицитом сукцинатдегидрогеназы

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

³ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

⁴ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы

⁵ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Актуальность. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) дикого типа представляют собой гетерогенную по клиническим и молекулярным характеристикам группу опухолей, которые составляют около 15% от всех ГИСО. Они включают случаи с активацией генов *MAPK* и *PI3K*–сигнальных путей, а также ГИСО с дефицитом сукцинатдегидрогеназы (*SDH*). Дефицит *SDH* вызывает неконтролируемую пролиферацию клеток и неоангиогенез.

Цель. Изучить клинико-морфологические особенности ГИСО с дефицитом *SDH*.

Материалы и методы. При исследовании 244 ГИСО были выявлены 45 ГИСО дикого типа, из которых 20 опухолей не имели мутаций в генах *BRAF*, *NF1* и образцы тканей были доступны для ИГХ исследования. Проведен анализ экспрессии субъединицы В сукцинатдегидрогеназы (*SDHB*) с использованием моноклональных антител (клон EP288, Epitomics, 1:2000).

Результаты. Нарушение экспрессии *SDHB* является маркером инактивации функции комплекса *SDH*. При исследовании 20 ГИСО дикого типа было выявлено 13 опухолей с дефицитом *SDHB*. Медиана возраста составила 32 года. Превалировали женщины, у четырех пациенток выявлена неполная триада Карнея. У всех пациентов опухоль локализовалась в желудке, у четырех отмечено мультицентрическое поражение. Средний размер первичной опухоли составил 8,1 см. Большинство пациентов обращались с клиникой желудочно-кишечного кровотечения и болевым синдромом. Веретенчатое строение клеток наблюдалось в пяти случаях, в 2-х эпителиоидноклеточное и в шести смешанное

строение. В половине случаев ГИСО отмечено более 5 митозов в 50 полях зрения ($\times 400$). Более чем у половины пациентов на момент установки диагноза выявлены отдаленные метастазы. 10-летняя выживаемость данной группы пациентов — 82%.

Выводы. *SDH*-дефицитные ГИСО — редкая разновидность ГИСО дикого типа, характеризующиеся преимущественным поражением молодых женщин, избирательной локализацией в желудке и высокой частотой поражения регионарных лимфоузлов. В половине случаев на момент установки диагноза у больных были выявлены отдаленные метастазы по брюшине и в печени.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, ГИСО, дикий тип, сукцинатдегидрогеназа В, *SDHB*, триада Карнея, синдром Карнея—Стратакиса

Введение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) относятся к редким новообразованиям, составляя всего 1–2% всех опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но при этом являясь наиболее частыми мезенхимальными опухолями ЖКТ [1].

Большинство ГИСО вызваны мутациями генов *KIT* и *PDGFRA*, однако в 10–15% опухолей отсутствуют соответствующие мутации — так называемые ГИСО дикого типа (*KIT/PDGFRA* WT, ГИСО дикого типа) [2]. ГИСО дикого типа представляют собой гетерогенную по морфологическим и молекулярно-генетическим признакам группу опухолей. К этой группе относятся ГИСО с дефицитом фермента сукцинатдегидрогеназы, мутацией гена нейрофиброматоза (*NF1*),

KRAS, *BRAF*, *PIK3CA* и слитными генами *ETV6-NTRK3*. В связи с этим, ГИСО дикого типа разделяют на сукцинатдегидрогеназо-дефицитные (SDH-deficient) и сукцинатдегидрогеназо-компетентные (SDH-competent) ГИСО [3–6].

В отличие от SDH-дефицитных в SDH-компетентных ГИСО происходит активация MAPK и PI3K-сигнальных путей не за счет рецепторных тирозинкиназ KIT/PDGFR, а за счет других генов (*NF1*, *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *ETV6-NTRK3* и др.). А SDH-дефицитные ГИСО могут встречаться при различных клинических синдромах, таких как синдром Карнея—Стратакиса и триада Карнея [7].

Основным механизмом развития SDH-дефицитных ГИСО является нарушение функции комплекса SDH, участвующего в цикле Кребса, который состоит из 4 белковых субъединиц (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD), кодирующие гены которых расположены на 5p15.33, 1p36.13, 1q23.3, и 11q23.1 соответственно. Субъединица А отвечает за превращение сукцината в фумарат, а субъединица В участвует в транспорте электронов при окислении убихинона в убихинол, две другие субъединицы С и D отвечают за заякоривание комплекса на мембране митохондрий. Примерно у 50% пациентов с дефицитом SDH имеет место гиперметилирование промотора SDHC, у 30% — мутации генов *SDHA* и у 20% — мутации *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*. Мутации и эпигенетические изменения приводят к потере экспрессии одной из субъединиц комплекса и к накоплению в клетке сукцината, который ингибирует семейство 5-метилцитозингидроксилаз TET, которые превращают 5-метилцитозин в 5-гидроксиметилцитозин (деметируют цитозин), что в дальнейшем приводит к изменению метилирования ДНК [8]. Инактивация SDH вызывает активацию сигнальных путей, что приводит к усилению ангиогенеза и клеточной пролиферации [9].

Второй механизм — накопление сукцината вызывает стабилизацию с дальнейшим накоплением HIF1 α . Далее HIF1 α мигрирует в ядро, где димеризуется с HIF1 β с образованием активного фактора, контролирующего транскрипцию онкогена [10], который индуцирует экспрессию генов, участвующих в гликолизе и ангиогенезе (включая IGF и VEGF) [11]. Повышение экспрессии рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGFR1) часто наблюдается в SDH-дефицитных ГИСО [12]. Активация IGFR1 приводит к активации MAPK- и/или, PI3K/AKT-сигнальных путей [13].

Потеря экспрессии SDHB является обязательным признаком SDH-дефицитных ГИСО. Отсутствие какого-либо из компонентов сукцинатдегидрогеназного комплекса приводит к

нестабильности всего комплекса и деградации субъединицы SDHB. Таким образом, отсутствие экспрессии SDHB при иммуногистохимическом исследовании является основным высокоспецифичным маркером при мутации гена любой из субъединиц SDH [14, 15].

Необходимо отметить, что SDH-дефицитные ГИСО плохо поддаются стандартной таргетной терапии. Понимание молекулярно-генетических и клинико-морфологических характеристик ГИСО с дефицитом SDH позволит оптимизировать лечение этих пациентов.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 244 пациента ГИСО, получивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2005 по 2020 г. Во всех случаях был выполнен пересмотр и реклассификация ГИСО в соответствие с классификацией опухолей пищеварительной системы ВОЗ (редакция 2019 г.) [16]. Всем пациентам было проведено иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование с целью постановки окончательного диагноза. Молекулярно-генетическое исследование проводили с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР) с праймерами к 9, 11, 13, и 17 экзонам гена *KIT* и 18, 12, 14 экзонам гена *PDGFR*. При исследовании 244 ГИСО были выявлены 45 (18,4%) ГИСО дикого типа, из которых 20 (8,2%) опухолей не имели мутаций в генах *BRAF*, *NF1* и архивные образцы тканей были доступны для ИГХ исследования.

Нарушение экспрессии SDHB является маркером инактивации функции комплекса SDH, в связи с чем проведен иммуногистохимический анализ субъединицы В сукцинатдегидрогеназы с использованием кроличьих моноклональных антител SDHB (клон EP288, AC-0256RUOC, Eptomics Inc., 1:2000) с использованием аутогостейнера Dako Link48 (система детекции Dako EnVision Flex). Опухоли считались SDHB-положительными при зернистом или однородном окрашивании цитоплазмы (рис. 1). ГИСО были определены как SDHB-дефицитные при отсутствии экспрессии маркера в ее клетках, но при наличии экспрессии во внутреннем положительном контроле (например, эпителиальные, эндотелиальные, гладкомышечные и стромальные клетки, (рис. 2) [14].

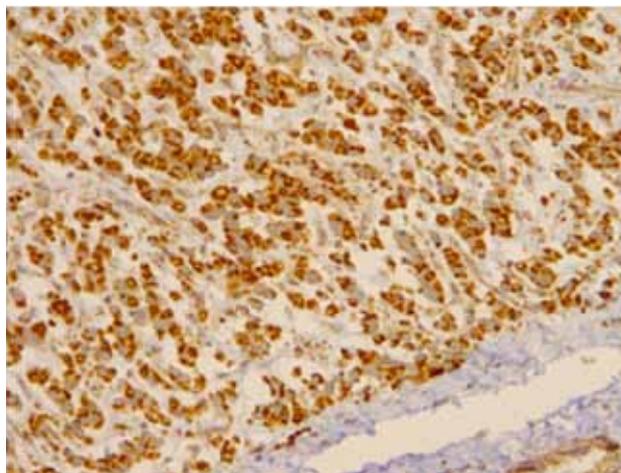


Рис. 1. Гастроинтестинальная стромальная опухоль, эпителиоидноклеточный вариант. Клетки опухоли диффузно экспрессируют SDHB. Ув. 200

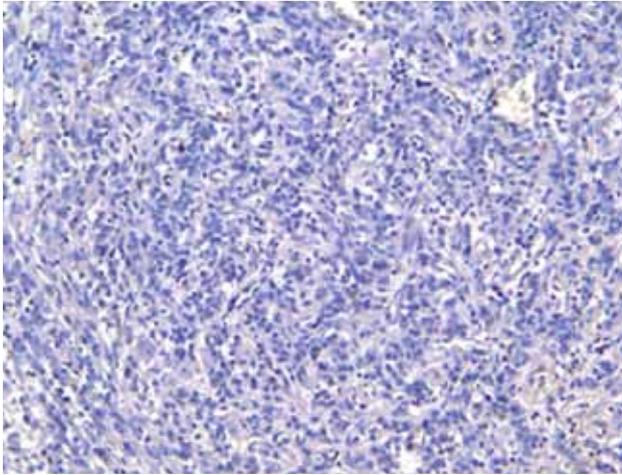


Рис. 2. Гастроинтестинальная стромальная опухоль, эпителиоидноклеточный вариант. Экспрессия SDHB в клетках опухоли отсутствует. Ув. 200

Результаты

Всего в 13 случаях из 20 исследованных ГИСО дикого типа было выявлено отсутствие экспрессии SDHB. Возраст пациентов варьировал от 13 до 69 лет (медиана — 32 года). Преобладали женщины — 84,6% (11 пациенток). При этом у четырех (30,8%) пациенток выявлена неполная триада Карнея (ГИСО и хондрома легких), (рис. 3, рис. 4). У всех пациентов опухоль локализовалась исключительно в желудке, у пятых (38,5%) отмечено мультицентрическое поражение (рис. 5). 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. Веретенчатый, эпителиоидноклеточный и смешанный тип опухоли был

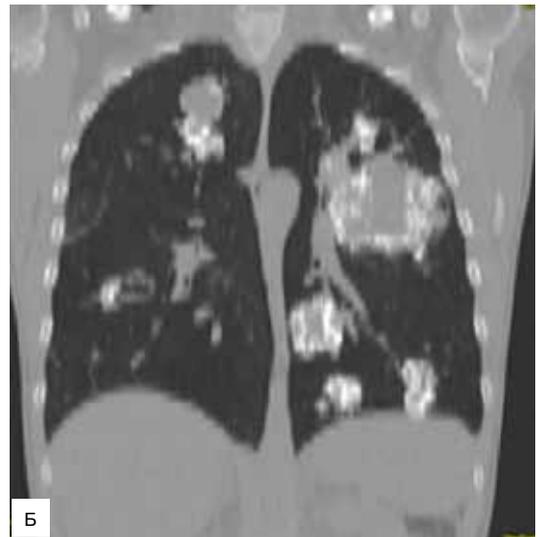


Рис. 3. Компьютерная томография грудной клетки пациентки № 3, нативная фаза сканирования. А – аксиальный срез; Б – коронарный срез. В обоих легких определяются множественные кальцинированные хондромы размерами от 1 до 7,5 см

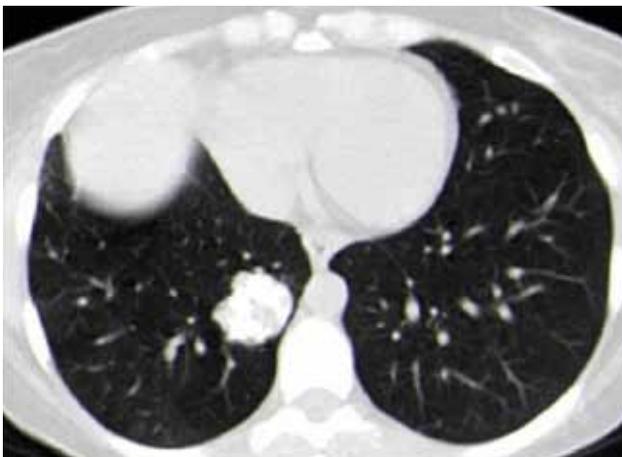


Рис. 4. Компьютерная томография грудной клетки пациентки № 6, нативная фаза сканирования, аксиальный срез. В нижней доле правого легкого единичная кальцинированная хондрома до 3,5 см

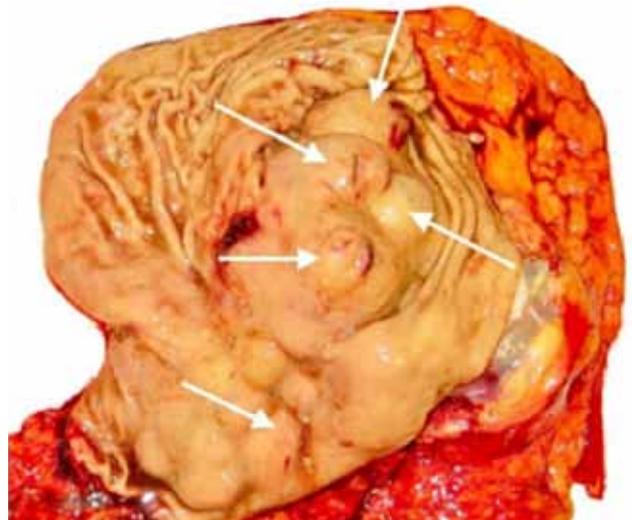


Рис. 5. Гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка (мультицентрическое поражение). Более 5 узловых образований до 2 см каждое

Таблица 1. Клинико-морфологические данные 13 пациентов ГИСО с дефицитом сукцинатдегидрогеназы

Номер пациента	Пол	Возраст на момент постановки диагноза	Локализация первичной опухоли	Размер первичной опухоли	Число митозов в 50 полях зрения, $\times 400$	Гистологический тип	Другие опухоли	Отдаленные метастазы	Метастазы в регионарных лимфоузлах
1	Ж	13	Желудок*	2 см, 3 см	>5	Смешанный	Хондрома	Нет	Нет
2	Ж	69	Желудок	8 см	>5	Веретеночлечный	Нет	Нет	Нет
3	Ж	25	Желудок*	1–4 см	≤ 5	Смешанный	Хондрома	Нет	Да
4	Ж	69	Желудок	7,5 см	–	Веретеночлечный	Нет	Нет	Нет
5	ж	20	Желудок	2,2 см	–	Эпителиоидно-клеточный	Хондрома	Печень, брюшина	Да
6	Ж	32	Желудок	15 см	≤ 5	Веретеночлечный	Хондрома, аденома левого надпочечника	Большой сальник	Нет
7	Ж	67	Желудок	15 см	>5	Смешанный	Нет	Нет	Нет
8	М	45	Желудок*	11 см 4 см	–	Смешанная	Нет	Печень, брюшина	Да
9	Ж	59	Желудок	4,5 см	≤ 5	Веретеночлечный	Нет	Нет	Нет
10	Ж	16	Желудок*	3–17 см	–	Эпителиоидно-клеточный	Аденома правого надпочечника	Печень, брюшина	Да
11	М	69	Желудок*	17 см 5 см	–	Веретеночлечный	Нет	Брюшина	Нет
12	Ж	31	Желудок	8 см	≤ 5	Веретеночлечный	Нет	Нет	Нет
13	Ж	20	Желудок	–	≤ 5	Смешанный	Нет	Брюшина	Да

* Мультицентрический рост опухоли.

выявлен в 5 (38,5%), 2 (15,4%) и 6 (46,2%) случаях соответственно. В половине опухолей отмечено более 5 митозов в 50 полях зрения ($\times 400$). У 2 (15,4%) пациентов выявлены отдаленные метастазы по брюшине и у одного — метастазы в печени, а также синхронное поражение печени и брюшины выявлено у 3 (23,1%) пациентов. Поражение парагастральных лимфоузлов отмечено у 5 (38,5%) пациентов (таблица).

Все пациенты были прооперированы, несмотря на наличие отдаленных метастазов у некоторых из них. В свою очередь, 11 пациентов получили ингибиторы тирозинкиназных рецепторов.

Из 13 пациентов с SDH-дефицитными ГИСО, объективные ответы отмечены у 3 из 8 пациентов, получивших иматиниб (частичный эффект по шкале RECIST), одна умерла от прогрессирования через 7 лет, а у остальных отмечен длительный период наблюдения на фоне циторедуктивных операций, несмотря на прогрессирование. В целом, данная группа пациентов характеризовалась достаточно вялым течением заболевания. У одной пациентки, получившей регорафениб, также отмечен частичный эффект в виде уменьшения размеров солидного компонента и его метаболической активности. Остальные 4 пациента живы без признаков прогрессирования после радикального хирургического лечения, двое из них получили иматиниб в адьювантном режиме в течение 3 лет.

Медиана общей выживаемости пациентов с SDH-дефицитным ГИСО не достигнута, 10-летняя общая выживаемость составила 82%.

Обсуждение

ГИСО дикого типа с дефицитом SDH отличаются от ГИСО с мутациями *KIT/PDGFR* по клинико-морфологическим характеристикам и отдаленным результатам. Примерно в 0,4–2% случаев ГИСО возникают у детей, подростков и молодых пациентов в возрасте до 20 лет [17]. У значительной доли больных моложе 30 лет также часто встречаются SDH-дефицитные ГИСО [18]. Miettinen M. и соавт. обнаружили 66 ГИСО с дефицитом SDH из 756 случаев ГИСО желудка, что составило 7,5%, преимущественно у пациентов моложе 40 лет [15].

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. В нашем исследовании клинические проявления у данной группы больных включали желудочно-кишечные кровотечения и дискомфорт в эпигастрии, а в работах Miettinen M. и соавт., кроме вышеуказанных, также присутствовали признаки метастатического поражения брюшины и печени [19].

Чаще опухоль развивалась у женщин, с исключительным поражением желудка, мультифо-

кальным 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*-мутантными опухолями. Лимфодиссекция при ГИСО желудка не является стандартом хирургического лечения, однако учитывая высокий риск лимфогенного метастазирования у молодых пациентов с дефицитом гена *SDH*, лимфаденэктомия оправдана.

Гистологически *SDH*-дефицитные опухоли характеризуются более часто встречающейся эпителиоидной морфологией в сравнении с *KIT/PDGFR*-мутантными ГИСО, а также преимущественным низким митотическим индексом [20].

Несмотря на отсутствие мутаций *KIT* и *PDGFR*, опухоли активно экспрессируют *KIT* (CD117) (84,6%) и *DOG1* (100%) при иммуногистохимическом исследовании [21]. В нашем исследовании только у двух пациентов отмечено отсутствие экспрессии CD117.

В 1977 г. J.A. Carney (Карней) описал случай одновременного наличия лейомиосаркомы желудка, параганглиомы и легочной хондромы, поражающих исключительно женщин. Позже данный синдром получил название триады Карнея. В 1999 г. 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 имели семейный характер, остальные были спорадическими [22]. В большинстве случаев механизм развития триады Карнея основан на гиперметилировании гена *SDHC*, приводящему к дефициту фермента *SDH* [23].

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

В 2002 г. С.А. Stratakis (Стратакис) и Карней описали 2 типа опухолей, сходные с триадой Карнея — это параганглиома и ГИСО желудка, развивающиеся по аутосомно-доминантному типу с мутацией митохондриального комплекса сукцинатдегидрогеназы. В дальнейшем данный синдром получил название диада Карнея—Стратакиса [24]. В наших наблюдениях мы не выявили пациентов с синдромом Карнея—Стратакиса, однако не исключаем в будущем развитие параганглиом у наблюдаемой группы пациентов.

Крайне сложно предсказать прогноз SDH-дефицитных опухолей, в связи с тем, что хо-

рошо себя зарекомендовавшая система гистологической градации, основанная на размере опухоли и митотическом индексе [16] абсолютно неэффективна для этой группы ГИСО. Так, метастазы способны бессимптомно и длительно развиваться в течение многих лет и десятилетий [25], а в некоторых случаях — быстро прогрессировать.

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 [26]. Например, в исследованиях Agaram и соавт., у 13 из 17 детей, а у Prakash и соавт., у 4 из 5 выявлены рецидивы в культе желудка в виде мультифокальных узловых образований [27, 28]. Средний период наблюдения между рецидивами и наличием отдаленных метастазов, например, как при триаде Карнея, составляет 8 лет, а у некоторых достигает и 20 лет [22, 29]. Именно эти пациенты требуют более тщательного и длительного наблюдения.

Многочисленные исследования показали, что ГИСО дикого типа, а также опухоли с дефицитом *SDH* плохо отвечают на терапию иматинибом [30]. Напротив, антиангиогенные препараты, такие как сунитиниб и регорафениб хорошо зарекомендовали себя в лечении SDH-дефицитных ГИСО [31, 32].

Заключение

Впервые в России были описаны ГИСО с дефицитом *SDH*. ГИСО с дефицитом *SDH* — редкая разновидность стромальных опухолей дикого типа, встречающаяся в основном у молодых пациентов, чаще у женщин. Опухоль локализуется исключительно в желудке, обладает мультифокальным ростом и высоким риском метастазирования в печень и по брюшине, нередко ассоциирована с генетическими синдромами (триада Карнея и диада Карнея—Стратакиса), способна поражать парагастральные лимфоузлы. Последнее обстоятельство требует более обоснованного подхода к лимфодиссекции у больных с мутантным геном сукцинатдегидрогеназы.

Несмотря на «радикальные» резекции желудка, данная группа пациентов требует более тщательного и длительного периода наблюдения в виду высокого риска рецидива в оставшейся части желудка.

Вклад авторов:

Югай В.В., Мазуренко Н.Н. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Никулин М.П. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Козлов Н.А. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Архири П.П. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Филоненко Д.А., Абу-Хайдар О.Б. — анализ полученных данных;

Стилиди И.С. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis // *Virchows Arch.* 2001;438:1. doi:10.1007/s004280000338
- Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours // *Histopathology.* 2008;53:245–266. doi:10.1111/j.1365-2559.2008.02977
- Kinoshita K, Hirota S, Isozaki K et al. Absence of c-KIT gene mutations in gastrointestinal stromal tumors from neurofibromatosis type 1 patients // *J. Pathol.* 2004;202:80–85. doi:10.1002/path.1487
- Miranda C, Nucifora M, Molinari F et al. KRAS and BRAF mutations predict primary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors // *Clin. Cancer Res.* 2012;18:1769–1776. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2230
- Lasota J, Felisiak-Golabek A, Wasag B et al. Frequency and clinicopathologic profile of PIK3CA mutant GISTs: molecular genetic study of 529 cases // *Mod. Pathol.* 2016;29:275–82. doi:10.1038/modpathol.2015.160
- Weldon CB, Madenci AL, Boikos SA. Surgical Management of Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Pediatric and Wild-type GIST // *J. Clin. Oncol.* 2016;68:6733. doi:10.1200/JCO.2016.68.6733
- Settas N, Faucz FR, Stratakis CA. Succinate dehydrogenase (SDH) deficiency, Carney triad and the epigenome // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2018;469:107–111. doi:10.1016/j.mce.2017.07.018
- Pitsava G, Settas N, Faucz F, Stratakis C. Carney Triad, Carney–Stratakis Syndrome, 3PAS and Other Tumors Due to SDH Deficiency // *Frontiers In Endocrinology.* 2021;12. doi:10.3389/fendo.2021.680609
- Gill AJ. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia // *Histopathology.* 2018;72:106–116. doi:10.1111/his.13277
- Gill AJ. Succinate dehydrogenase (SDH) and mitochondrial driven neoplasia // *Pathology.* 2012;44:285–292. doi:10.1097/PAT.0b013e3283539932
- Covello KL, Simon MC. HIFs, hypoxia, and vascular development // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2004;62:37–54. doi:10.1016/S0070-2153(04)62002-3
- Belinsky MG, Rink L, Cai KQ et al. The insulin-like growth factor system as a potential therapeutic target in gastrointestinal stromal tumors // *Cell Cycle (Georget. Tex.)* 2008;7:2949–2955. doi:10.4161/cc.7.19.6760
- Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression // *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92:1472–1489. doi:10.1093/jnci/92.18.1472
- Gill AJ, Chou A, Vilain R et al. Immunohistochemistry for SDHB divides gastrointestinal stromal tumors (GISTs) into 2 distinct types // *Am. J. Surg. Pathol.* 2010;34:636–644. doi:10.1097/PAS.0b013e3181d6150d
- Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M et al. Succinate dehydrogenase-deficient gists: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age // *Am. J. Surg. Pathol.* 2011;35:1712–1721. doi:10.1097/PAS.0b013e3182260752
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. IARC; Lyon, 2019.
- Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour // *Lancet* 2013;382:973. doi:10.1016/S0140-6736(13)60106-3
- Ondrej D, Monika S, Magdalena D et al. KIT mutations and sequence changes in genes encoding SDH complex possibly need not be mutually exclusive in gastrointestinal stromal tumors // *Appl. Immunohistochem Mol. Morphol.* 2012;20:523–524. doi:10.1097/PAI.0b013e3182494026
- Miettinen M, Lasota J. Succinate dehydrogenase deficient gastrointestinal stromal tumors (GISTs) — a review // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014;53:514–519. doi:10.1016/j.biocel.2014.05.033
- Mason EF, Hornick JL. Conventional risk stratification fails to predict progression of succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors: A clinicopathologic study of 76 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* 2016;40:1616–1621. doi:10.1097/PAS.0000000000000685
- Stratakis CA, Carney JA. 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 // *J. Intern. Med.* 2009;266:43–52. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02110
- Carney J. Gastric Stromal Sarcoma, Pulmonary Chondroma, and Extra-adrenal Paraganglioma (Carney Triad): Natural History, Adrenocortical Component, and Possible Familial Occurrence // *Mayo Clinic Proceedings.* 1999;74(6):543–552. doi:10.4065/74.6.543
- Haller F, Moskalev EA, Faucz FR et al. Aberrant DNA hypermethylation of SDHC: A novel mechanism of tumor development in carney triad // *Endocr. Relat. Cancer.* 2014;21:567–577. doi:10.1530/ERC-14-0254
- Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad // *Am. J. Med. Genet.* 2002;108:132–139. doi:10.1002/ajmg.10235
- Szucs Z, Thway K, Fisher C et al. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumors and their prognostic and

- therapeutic implications // *Future Oncol.* 2017;13(1):93–107. doi:10.2217/fo-2016-0192
26. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. 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 // *Am. J. Surg. Pathol.* 2005;29:1373–81. doi:10.1097/01.pas.0000172190.79552.8b
 27. Agaram NP, Laquaglia MP, Ustun B et al. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors // *Clin. Cancer Res.* 2008;14:3204–15. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1984
 28. Prakash S, Sarran L, Socci N et al. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005;27:179–87. doi:10.1097/01.mph.0000157790.81329.47
 29. Benesch M, Leuschner I, Wardelmann E et al. 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) // *Eur. J. Cancer.* 2011;47:1692–8. doi:10.1016/j.ejca.2011.03.014
 30. Mei L, Smith SC, Faber AC et al. Gastrointestinal stromal tumors: the GIST of precision medicine // *Trends Cancer.* 2018;4(1):74–91. doi:10.1016/j.trecan.2017.11.006
 31. Boikos SA, Pappo AS, Killian JK et al. Molecular subtypes of KIT/PDGFR α wild-type gastrointestinal stromal tumors: a report from the national institutes of health gastrointestinal stromal tumor clinic // *JAMA Oncol.* 2016;2(7):922–928. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0256
 32. Ben-Ami E, Barysaukas CM, von Mehren M et al. 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 // *Ann. Oncol.* 2016;27(9):1794–1799. doi:10.1093/annonc/mdw228

Поступила в редакцию 09.02.2022 г

V.V. Yugai¹, M.P. Nikulin^{1,2}, N.A. Kozlov¹,
N.N. Mazurenko¹, P.P. Arkhiri^{1,3}, D.A. Filonenko⁴,
O.B. Abu-Khaidar¹, I.S. Stilidi^{1,5}

Clinical and morphological characteristics of patients of gastrointestinal stromal tumor with deficiency of succinate dehydrogenase

¹ FSBI «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation

⁴ Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov of Moscow City Health Department

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation

Introduction. Wild-type GISTs are a heterogeneous tumors with different clinical and molecular characteristics which account for about 15% of all GISTs. They include cases with MAPK and PI3K signaling pathways activation, as well as GISTs with a deficiency of succinate dehydrogenase (SDH). SDH deficiency causes uncontrolled cell proliferation and neoangiogenesis.

Purpose. To study the clinical and morphological features of GIST with SDH deficiency.

Materials and methods. In the study of 244 GISTs, 45 wild-type GISTs were identified, 20 of which tumors did not have *BRAF* or *NF1* genes mutations, and tissue samples were available for IHC study. The expression of succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) was analyzed using monoclonal antibodies (clone EP288, Epitomics, 1:2000).

Results. Disorder of SDHB expression is a marker of inactivation of the SDH complex function. A study of 20 wild-type GISTs revealed 13 tumors with SDHB deficiency. The median age was 32 years. Women prevailed, four patients having an incomplete Carney triad. The tumor was localized in the stomach in all patients. Multicentric lesions were found in four cases. The average size of the primary tumor was 8.1 cm. Most of the patients were treated for symptoms of gastrointestinal bleeding and pain syndrome. In five cases, the spindle-cell structure of cells was observed, in two cases — epithelioid-cell structure, and in six cases- mixed structure. In half of the GIST cases, more than 5 mitoses were observed in 50 visual fields ($\times 400$). More than half of the patients were found to have distant metastases. The 10-year survival rate of this group of patients is 82%.

Conclusions. SDH-deficient GISTs are a rare variety of wild type GIST characterized by a predominant incidence occurring among young women, selective localization in the stomach, and a high incidence of regional lymph node metastases. In half of the cases, patients suffered from distant metastases in the peritoneum and liver at the time of diagnosis.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, GIST, wild type, succinate dehydrogenase B, SDHB, Carney triad, Carney-Stratakis syndrome

Сведения об авторах

Югай Владимир Викторович, врач-онколог, онкологическое отделение хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23, yugai_vldimir@mail.ru

Никулин Максим Петрович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, онкологическое отделение хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Козлов Николай Александрович, канд. мед. наук, патологоанатомическое отделение, ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Мазуренко Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор, главный научный консультант лаборатории онкогеномики, ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Архири Петр Петрович, канд. мед. наук, врач-онколог, онкологическое отделение хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Филоненко Дарья Александровна, канд. мед. наук, заведующая отделением, отделение дневного стационара по онкологическому профилю «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Абу-Хайдар Омар Бассамович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, онкологическое отделение хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии), ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, профессор, онкологическое отделение хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Yugay Vladimir, oncologist, oncological department of surgical methods of treatment № 6 (abdominal oncology), National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia, yugay_vlfdimir@mail.ru

Nikulin Maxim, Cand. Med. Sci., senior researcher, oncological department of surgical SDHB department, oncological department of surgical methods of treatment № 6 (abdominal oncology), National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia