

Ф.Ш. Ахметзянов^{1,2,3}, С.В. Петров^{1,2,3}, Д.Д. Халиков^{1,2,3}

Молекулярно-генетические особенности гастроинтестинальных стромальных опухолей

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ,

³Приволжский филиал РОНЦ им. Блохина Н.Н. МЗ РФ,
Казань

В настоящем обзоре литературы представлены наиболее актуальные научные сведения относительно молекулярно-генетических особенностей гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО). ГИСО — это гетерогенная группа мезенхимальных новообразований ЖКТ, которые согласно современным представлениям происходят из интерстициальных клеток Кахаля. Установлено, что при данном заболевании выявляются соматические мутации: в подавляющем большинстве случаев в опухолевых клетках обнаруживаются активирующие мутации в генах *kit* или *PDGFRA*, которые кодируют эффекторные тирозинкиназы. Конститутивная активация этих ферментов запускает сложный каскад внутриклеточных реакций, итогом которого является усиление клеточной пролиферации и опухолевый рост. При отсутствии вышеупомянутых драйверных мутаций ГИСО относят к «дикому типу». Профиль мутаций влияет на агрессивность течения ГИСО и чувствительность к таргетным противоопухолевым препаратам. Таким образом, проведение мутационного анализа в случае с ГИСО имеет огромное прогностическое значение.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, *KIT*, *PDYFRA*, СДГ-дефицитные ГИСО, ГИСО «дикого типа», молекулярно-генетические особенности, клетки Кахаля, нейрофиброматоз, таргетная терапия

Введение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) — это новообразования мезенхимального происхождения, которые обнаруживаются во всех отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. В прошлом эти опухоли назывались иначе: в ранних публикациях встречаются такие названия, как плексосаркома, автономная опухоль ЖКТ и др. [2-4]. Более того, в течение длительного времени ГИСО ошибочно относили к совершенно другим типам новообразований, как-то: лейомиомы, лейомиосаркомы, нейрофи-

бромы и шванномы. Впоследствии благодаря усовершенствованию электронной микроскопии и иммуногистохимии, было установлено, что ГИСО происходят из интерстициальных клеток Кахаля, которые имеют схожую морфологию и профиль экспрессии [5-7].

До имплементации четких патоморфологических критериев ГИСО достоверное описание эпидемиологии этих опухолей было невозможным, а отсутствие корректной номенклатуры и утвержденных гистологических признаков приводило к частым ошибкам в ходе диагностики и, как следствие, к некорректному кодированию в онкологических регистрах [8]. Однако сегодня, когда эти пробелы заполнены, эксперты могут намного более точно оценивать заболеваемость и распространенность ГИСО. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что ГИСО являются редкими новообразованиями, занимая не более 2% в структуре онкологических заболеваний ЖКТ. Однако среди мезенхимальных опухолей пищеварительного тракта ГИСО, напротив, являются наиболее распространенными (до 80%) [9]. Т. Tran et al. изучали эпидемиологию ГИСО, используя информацию из базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Национального Института Рака (NCI). Эта база данных включает в себя 18 региональных онкологических регистров и охватывает приблизительно 28% населения США. Авторы обнаружили, что ежегодная заболеваемость ГИСО, стандартизированная по возрасту, составляет 6,8 случаев на миллион человек. При этом у мужчин заболевание выявлялось в 1,5 раза чаще, чем у женщин, и афроамериканцы оказались более предрасположенными к ГИСО по сравнению с представителями других рас. Средний возраст на момент постановки диагноза составлял 62,9 лет. Наиболее часто опухоль локализовалась в желудке (51%) и в тонкой кишке (36%), значительно реже в толстой кишке и пищеводе [10]. В другом американском эпидемиологическом исследовании были получены в целом аналогичные результаты: ежегодная заболеваемость 6,88 случаев на миллион человек, медиана возраста на момент постановки диагноза — 63 года, высокая предрас-

положенность негроидной расы [11]. Несколько ретроспективных популяционных исследований, посвященных изучению эпидемиологии ГИСО, было проведено на территории Европы. В этих работах отмечаются несколько более высокие показатели ежегодной заболеваемости по сравнению с американскими публикациями (8,5-14,5 случаев на миллион человек), однако другие эпидемиологические особенности (гендерное распределение, возраст на момент постановки диагноза, структура локализации) существенно не отличались [12-14].

Клиническая картина ГИСО характеризуется неспецифичной симптоматикой, которая значительно варьирует в зависимости от локализации и размеров опухоли [15]. Последние могут колебаться в очень широком диапазоне: от 0,5 до 44 см по данным некоторых ученых [16]. Макроскопически ГИСО чаще всего представляют собой новообразование, локализующееся субмукозно, субсерозно или в толще lamina muscularis propria; при этом распространение на серозную оболочку или ульцерация слизистой являются весьма распространенными явлениями. Консистенция ГИСО при разрезе чаще всего волокнистая или желатинозная, нередко с центральной кистозной дегенерацией, геморрагиями или некротическими массами [1]. Для ГИСО характерно гематогенное метастазирование, преимущественно в брюшину и/или печень, однако также описаны отдельные клинические наблюдения метастазирования в легкие и кости [17, 18]. Метастазы в лимфатических узлах обнаруживаются крайне редко и почти всегда ассоциируются с СДГ-дефицитными ГИСО. Гистологическая картина ГИСО сложна и разнообразна, ее детальное описание выходит за рамки данного обзора. Важнейшими прогностическими системами ГИСО являются классификация NIH, которая опирается на два критерия (размер опухоли и количество митозов в 50 полях зрения) и предусматривает четыре группы риска, и классификация AFIP, которая в дополнение к этому учитывает локализацию опухоли. Согласно классификации, NIH все ГИСО являются априори злокачественными новообразованиями, тогда как авторы классификации AFIP считают доброкачественными ГИСО с минимальными размерами и митотической активностью [8, 19]. Научная дискуссия по этому вопросу по-прежнему продолжается.

Наличие мутаций в клетках ГИСО стало очевидным с того момента, как Hirota et al. описали огромное значение мутаций в гене c-kit в патофизиологии данного заболевания [20]. Впоследствии были описаны многие другие гены (PDGFRA, BRAF, NRAS и т.д.), играющие роль в развитии данного заболевания. Глубокое изу-

чение генетики и молекулярной биологии ГИСО позволило вывести точность диагностического процесса на качественно новый уровень и прояснить многие аспекты классификации и прогноза заболевания, а также привело к прорывным успехам в фармакотерапии благодаря использованию биологических таргетных препаратов, которые прямо или опосредованно воздействуют на продукты экспрессии мутантных генов.

В данном обзоре приведена наиболее актуальная научная информация относительно молекулярно-генетических особенностей ГИСО.

Важнейшие драйверные мутации. Гены kit и PDGFRA играют ключевую роль в патогенезе ГИСО. Активирующие мутации в этих генах обнаруживаются в 80% и 10% случаев, соответственно [1]. Продукты экспрессии упомянутых генов — белки KIT и PDGFRA — относятся к классу тирозинкиназ III типа и характеризуются общностью молекулярной структуры, которая представлена внеклеточным лиганд-связывающим доменом, трансмембранным доменом, юкстамембранным доменом и цитоплазматическим доменом, обладающим фосфорилирующей активностью. Связывание лигандов (SCF и PDGFA, соответственно) с внеклеточным доменом влечет за собой димеризацию рецептора и дальнейшую трансдукцию сигнала через различные внутриклеточные пути (RAS-RAF-MAPK, PI3K-AKT-mTOR, p90RSK и др.) [21]. Драйверные мутации в генах kit и PDGFRA приводят к конститутивной активации фермента в отсутствие взаимодействия с лигандом, что влечет за собой усиление клеточной пролиферации и стимулирует опухолевый рост.

Подавляющее большинство (70%) мутаций в гене kit локализуется в экзоне 11, который кодирует юкстамембранный домен [22]. Функция последнего в норме заключается в сохранении активационной петли киназы в неактивном положении. Мутации в экзоне 11 возникают вследствие замещения нуклеотидов, инсерций или делеций, приводящих к сдвигу рамки считывания. Среди упомянутых механизмов мутагенеза делеции (особенно в кодонах 557 и 558) ассоциируются с наиболее агрессивным течением и с менее благоприятным прогнозом с точки зрения показателей выживаемости [23, 24]. ГИСО с мутациями в экзоне 11 гена kit могут развиваться во всех отделах ЖКТ и, как правило, демонстрируют высокую степень чувствительности к иматинибу.

Другая важнейшая группа мутаций в гене kit затрагивает его экзон 9 (частота 5-10%), который кодирует внеклеточный домен белка тирозинкиназы KIT [25]. В результате этих мутаций внеклеточный домен претерпевает конформационные изменения, которые в норме должны

происходить только при связывании с лигандом. Мутации в экзоне 9 обычно выявляются в тонко- и толстокишечных ГИСО и являются нетипичными для ГИСО желудочной локализации. Такие опухоли обычно менее чувствительны к иматинибу, потому что при мутациях в экзоне 9 тирозинкиназный домен сохраняет интактность структуры, типичной для КИТ дикого типа. Мутации в экзонах 17 и 13, продукты экспрессии которых, соответственно, поддерживают активную конформацию активационной петли тирозинкиназного домена и обеспечивают связывание последнего с АТФ, в клинической практике встречаются гораздо реже. ГИСО с этими мутациями характеризуются веретенновидно-клеточной цитоморфологией и локализуются чаще в тонкой кишке, нежели в желудке [26]. Еще реже выявляются мутации в экзоне 8: такие ГИСО чаще имеют смешанную веретенновидно-клеточную и эпителиодную морфологию и также обнаруживаются преимущественно в тонкой кишке [27].

Мутации в гене PDGFRA чаще всего локализуются в экзонах 18, 12 и 14 [28]. Продуктом экспрессии экзона 18 является активационная петля, тогда как экзоны 12 и 14 кодируют юкстамембранный и АТФ-связывающий домен, соответственно. ГИСО с мутациями в гене PDGFRA типично обнаруживаются в желудке и имеют эпителиодно-клеточную цитоморфологию [29]. Другими отличительными особенностями таких опухолей являются миксоидная строма и отрицательная экспрессия КИТ по данным иммуногистохимии. Клиническое течение PDGFRA-мутантных ГИСО характеризуется индолентностью по сравнению kit-мутантными опухолями и, вместе с тем, вариабельной чувствительностью к иматинибу [30].

Помимо спорадических мутаций, в профессиональной литературе также описаны многочисленные случаи наследственных мутаций в генах kit и PDGFRA, которые, как правило, характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования и 100%-й пенетрантностью. Для таких семейных ГИСО типичны множественность очагов локализации и фоновая гиперплазия интерстициальных клеток Кахаля [1, 31].

Термин ГИСО «дикого типа» (“wild-type” GIST) широко используется для описания опухолей без идентифицируемых мутаций в генах kit или PDGFRA. Эти новообразования составляют 10-15% случаев ГИСО у взрослых пациентов и 90% случаев педиатрических ГИСО [21]. Примерно в половине случаев таких ГИСО выявляются инактивирующие мутации в генах, кодирующих субъединицы сукцинатдегидрогеназного (СДГ) комплекса. Предполагается, что в остальных случаях активация тирозинкиназ-

ного каскада может быть связана с дисфункцией других генов: BRAF, HRAS, NRAS или PIK3CA [32]. С другой стороны, ряд авторов обращают внимание на то, что некоторые типы ГИСО, ранее относившиеся к дикому типу, на самом деле имеют мутации в других, нетипичных экзонах гена kit, которые можно выявить с помощью более современных чувствительных методов секвенирования [27, 33]. Таким образом, ГИСО дикого типа представляют собой отнюдь не однородную, но гетерогенную подгруппу новообразований с определенными молекулярно-генетическими различиями. При этом данные опухоли обычно демонстрируют резистентность к ингибиторам тирозинкиназ, что создает существенные сложности в ходе лечения данного заболевания.

СДГ-дефицитные ГИСО. Сукцинатдегидрогеназный комплекс располагается на внутренней митохондриальной мембране, катализируя одну из реакций цикла трикарбоновых кислот (окисление сукцината до фумарата с образованием FADH₂) и являясь одним из звеньев цепи переносчиков электронов. Комплекс состоит из четырех субъединиц: СДГ-А, СДГ-В, СДГ-С и СДГ-Д [34]. Уменьшение экспрессии СДГ-В в опухолевых клетках указывает на дисфункцию всего комплекса и может возникать как вследствие мутаций, так и в результате других, эпигенетических механизмов. Напротив, снижение экспрессии СДГ-А возникает исключительно в результате мутационного процесса [1]. Стоит отметить, что причины, по которым дисфункция СДГ-комплекса приводит к канцерогенезу, изучены не до конца. В некоторых работах было отмечено, что накопление субстрата СДГ — сукцината — влечет за собой повышенное метилирование ДНК по сравнению с kit- и PDGFRA-мутантными ГИСО, что по всей видимости связано с ингибированием ТЕТ-метилцитозингидроксилаз [35, 36]. Кроме того, считается, что аккумуляция сукцината приводит к стабилизации HIF1- α (индуцируемый при гипоксии фактор 1- α), который стимулирует транскрипцию ряда онкогенов [37]. Наконец, Lasota et al. в ходе экспериментальной работы обнаружили повышенную экспрессию рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 в клетках СДГ-дефицитных ГИСО, что также вносит определенный вклад в туморогенез [38].

Подавляющее большинство педиатрических ГИСО относятся к категории СДГ-дефицитных опухолей. Педиатрические ГИСО, как правило, дебютируют после десяти лет жизни, более распространены среди девочек, локализуются преимущественно в желудке (особенно в антральном его отделе), а с точки зрения гистологической картины характеризуются мультинодулярным

или плексиформным строением с преимущественно эпителиодной или смешанно-клеточной морфологией [39, 40]. СДГ-дефицитные опухоли у взрослых пациентов с аналогичными биологическими, гистологическими и генетическими особенностями некоторые эксперты называют «ГИСО педиатрического типа» [41]. По сравнению с *kit*- или PDGFRA-мутантными ГИСО, более типичными феноменами являются сосудистая инвазия и метастазирование в лимфатические узлы [42]. При этом несмотря на отсутствие мутаций в соответствующих генах, как правило, отмечается выраженная положительная иммуногистохимическая реакция на KIT и DOG1.

СДГ-дефицитные ГИСО могут развиваться как изолированно, так и в составе комбинированных синдромов. Например, ГИСО желудка в сочетании с хондроматозной гамартомой легкого и внеадипочечниковой параганглиомой образуют так называемую триаду Карнея [43]. Это наследуемый синдром, характеризующийся индолентным течением и благоприятным прогнозом. Стоит отметить, что дисфункция СДГ-комплекса в данном случае не связана с наличием мутаций в соответствующих генах [44]. F. Haller et al. зафиксировали гиперметилирование промотора гена SDHC, что по всей видимости и является молекулярно-патологическим базисом триады Карнея [45]. Другой синдром — Карнея-Стратакиса — представляет собой сочетание ГИСО желудка и параганглиомы, которые могут развиваться синхронно или метахронно, иногда с интервалом в десятки лет. В отличие от триады Карнея, этот синдром характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования за счет наличия инактивирующих мутаций в генах SDHB, SDHC или SDHD [46, 47].

Корректная идентификация СДГ-дефицитных ГИСО имеет большее прогностическое значение. Эксперты обращают внимание на в целом индолентное клиническое течение СДГ-дефицитных ГИСО, даже при наличии локальных или отдаленных метастазов. Как правило, эти новообразования демонстрируют резистентность к иматинибу, однако применение ингибиторов тирозинкиназы второго или третьего поколений зачастую позволяет добиться удовлетворительного результата [1]. Более того, стандартные общепринятые системы стратификации риска, основанные на оценке размера опухоли, локализации и митотическом индексе, не позволяют точно предсказать исходы и клиническое течение СДГ-дефицитных опухолей, а потому в данном случае их нужно применять с осторожностью [1, 41, 48].

Другие мутации, ассоциирующиеся с ГИСО. Белок BRAF относится к семейству серин/треониновых протеинкиназ, которые участвуют в сигнальном каскаде RAS-RAF-ERK.

Последний активирует MAPK-путь, участвует в регуляции клеточного цикла и модулирует клеточный ответ на ростовые факторы [1]. Мутации в гене BRAF при ГИСО могут возникать как *de novo*, так и в результате применения ингибиторов тирозинкиназ. Точечные мутации в экзоне 15 — замена валина на глутаминовую кислоту в положении 600 (V600E) — отмечаются в 13% случаев ГИСО дикого типа [49, 50, 51]. Данная мутация приводит к конститутивной активации киназного домена BRAF, что и является триггером опухолевого роста. Поскольку ген BRAF на хромосоме располагается дистальнее гена *kit*, неопластическая трансформация происходит по KIT-независимым механизмам. Следует отметить, что мутация V600E может быть выявлена не только посредством генотипирования, но и с помощью специфического антитела — VE1, которое является суррогатным маркером данной мутации с высокими значениями чувствительности и специфичности (100% и 95,1% соответственно) [52].

BRAF-мутантные ГИСО обладают определенными клинико-биологическими особенностями, к числу которых можно отнести предрасположенность женского пола и преимущественную локализацию в тонкой кишке. Shi et al. также отметили доброкачественное клиническое течение этих новообразований и гиперэкспрессию белка p16 в двух формах (ядерной и цитоплазматической) [53]. На микроскопическом уровне эти опухоли представлены веретенновидными клетками и с точки зрения морфологии практически неотличимы от обычных *kit*-мутантных ГИСО [51]. BRAF-мутантные опухоли демонстрируют закономерную резистентность к иматинибу, при этом возникновение соответствующей мутации в *kit*- или PDGFRA-мутантных ГИСО также приводит к развитию вторичной резистентности к ингибиторам тирозинкиназ [49]. С другой стороны, применение ингибиторов BRAF (например, дабрафениба) у таких пациентов, напротив, может приводить к выраженной регрессии опухоли [54].

В литературе описаны активирующие мутации и в других генах, кодирующих эффекторные белки в клетках ГИСО дикого типа, однако в клинической практике они встречаются казуистически редко. К числу таких генов относятся HRAS, NRAS и PIK3CA. Гиперэкспрессия этих генов приводит к устойчивой активации сигнальных каскадов RAS-RAF-MAPK или PI3K-AKT-mTOR, что приводит к усилению клеточной пролиферации [21, 32].

В ходе цитогенетических исследований и работ с применением сравнительного анализа геномной гибридизации были идентифицированы вторичные хромосомные aberrации, которые

могут играть существенную роль в прогрессировании ГИСО. К числу таких перестроек можно отнести делеции в 1p, 9p/9q, 11p, 15q и инсерции в 5p, 8q, 17q и 20q [55]. Две трети аберраций затрагивают 14-ю хромосому, чаще всего в виде моносомии или делеции в 14q. Утрата длинного плеча 22-й хромосомы обнаруживается в 50% случаев. При этом влияние вышеописанных аберраций на клиническое течение и прогноз ГИСО неодинаково: например, делеции в 14q и 22q практически не влияют на степень злокачественности опухоли, тогда как инсерции в 8q и 17q, напротив, ассоциируются с более агрессивным течением [1, 56, 57]. Хромосомные перестройки, как правило, не встречаются в СДГ-дефицитных ГИСО, но весьма распространены при kit- и PDGFRFA-мутантных новообразованиях, а также при ГИСО, ассоциированных с нейрофиброматозом 1-го типа (НФ1).

Последние составляют особую категорию ГИСО. НФ1 — это наследственное аутосомно-доминантное заболевание, для которого характерно развитие множественных нейрофибром и пятен на коже по типу «кофе с молоком» (Café-au-lait spots). ГИСО выявляются примерно у 7% пациентов с НФ1 [58]. Для этих новообразований характерна исключительно тонкокишечная локализация, множественность опухолевых очагов, веретеновидно-клеточная цитоморфология и наличие фоновой гиперплазии интерстициальных клеток Кахаля [59]. При этом мутации в типичных генах (kit или PDGFRFA) не выявляются, поэтому такие ГИСО следует относить к дикому типу. В исследовании Yamamoto et al. было показано, что в большинстве случаев НФ1-ассоциированных ГИСО происходит активация ERK1/2 MAP-киназы (p44/42). Данное обстоятельство свидетельствует о том, что уменьшение содержания продукта экспрессии гена NF1 (белка нейрофибромина) приводит к конститутивной активации сигнального каскада RAS-RAF-MAPK и, как следствие, усилению клеточной пролиферации [60].

Мутационный анализ и его роль в дифференциальной диагностике ГИСО. Гистологическая мимикрия. Молекулярно-генетический анализ ГИСО, как правило, выполняется с помощью полимеразной цепной реакции или таргетного секвенирования экзона. Диагностическая информация, полученная таким образом, может быть полезна для клинициста в трех аспектах. Во-первых, как уже упоминалось ранее, идентификация мутационного профиля ГИСО позволяет оценить прогноз заболевания и выбрать наиболее оптимальную фармакотерапию [61, 62]. Во-вторых, мутационный анализ может выявить приобретенные мутации, которые обуславливают развитие вторичной резистентности

к ингибиторам тирозинкиназ [63, 64]. В-третьих, обнаружение мутаций в генах kit и PDGFRFA позволяет корректно диагностировать опухоли с отрицательной экспрессией KIT и DOG1, а также дедифференцированные ГИСО [1].

Отдельно следует упомянуть проблему гистологической мимикрии, с которой может столкнуться патоморфолог и которая значительно затрудняет диагностический процесс ГИСО. В ряде случаев данные опухоли имеют неочевидную гистологическую картину и профиль экспрессии иммуногистохимических маркеров. В этом случае необходимо проведение тщательной дифференциальной диагностики с новообразованиями, которые имеют сходную морфологию и локализацию. Так, веретеновидно-клеточные ГИСО могут напоминать лейомиому, шванному, десмоидные фибромы, лейомиосаркому и воспалительную миофибробластическую опухоль. Лейомиомы чаще выявляются в пищеводе и прямой кишке, тогда как типичной локализацией ГИСО являются желудок и тонкая кишка. Лейомиома чаще всего представлена пучками веретеновидных клеток с сигароподобными ядрами, яркой эозинофильной цитоплазмой и четкими клеточными краями. Эти опухоли не экспрессируют KIT и DOG1, но при этом демонстрируют выраженную положительную реакцию по SMA и десмину. Шванномы ЖКТ обычно локализуются в желудке и характеризуются цитологическим плеоморфизмом и большим содержанием стромального коллагена по сравнению с ГИСО. Опухолевые очаги при этом чаще всего окружены лимфоцитарной манжетой. Клетки шванномы диффузно экспрессируют S100 и отрицательны по KIT. Первичная лейомиосаркома ЖКТ встречается чрезвычайно редко, при этом существует определенное пересечение в гистологической картине между этими опухолями: обе они имеют фасцикулярную веретеновидно-клеточную цитоморфологию и обе демонстрируют переменную экспрессию SMA и десмина. Тем не менее, отсутствие экспрессии KIT и PDGFRFA, а также грубая клеточная атипия и высокая степень митотической активности не характерны для ГИСО. Характерными патоморфологическими чертами десмоидного фиброматоза являются длинные пучки веретеновидных клеток, погруженные в густую коллагенозную строму. Опухолевые клетки положительны по SMA и в 80% окрашиваются по ядерному бета-катенину; экспрессия KIT при этом ожидаемо отсутствует. Воспалительная миофибробластическая опухоль характеризуется инфильтративной микроструктурой и состоит из пучков миофибробластических клеток с коническими ядрами, мелкими ядрышками и переменным количеством бледной неотчетливой цитоплазмы. Строма миксоидная или коллаген-

нозная, с обильным инфильтратом, состоящим из плазматических клеток, лимфоцитов и эозинофилов. Опухолевые клетки отрицательны по KIT и DOG1, но при этом экспрессируют ALK примерно в 50% случаев.

Дифференциальный диагноз эпителиально-клеточных ГИСО включает в себя гломусные опухоли и карциноиды. Первые характеризуются трабекулярной или гнездовой архитектурой. В опухолевых клетках отчетливо визуализируется гранулярный хроматин; основными иммуногистохимическими маркерами являются кератин, синаптофизин и хромогранин. Гломусные опухоли ЖКТ встречаются казуистически редко и в этом случае чаще локализируются в желудке. Эти новообразования состоят из пластов или узелков мономорфных эпителиальных клеток с четко отграниченной цитоплазмой. Опухолевые клетки обычно располагаются концентрически вокруг кровеносных сосудов. Типичными иммуногистохимическими маркерами гломусных опухолей являются SMA и кальдесмон, экспрессия KIT отсутствует [1].

Во всех вышеописанных случаях гистологической мимикрии молекулярно-генетический анализ является важнейшим дополнительным диагностическим инструментом, поскольку позволяет выявить мутации нетипичные для других неоплазий, и таким образом идентифицировать ГИСО по уникальному генотипу [65].

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Scoggins C., eds. *Gastrointestinal Stromal Tumors: Bench to Bedside.*: Springer, 2017.
- Mazur M., Clark H. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1983. — Т. 7. — № 6. — P.507–519.
- Herrera G.A., Pinto de Moraes H., Grizzle W.E., Han S.G. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma) — Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm // *Dig. Dis. Sci.* — 1984. — Т. 29. — № 3. — P. 275–284.
- Herrera G.A., Cerezo L., Jones J.E., Sack J. et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. «Plexosarcomas» // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 1989. — Т. 113. — № 8. — P. 846–853.
- Sircar K., Hewlett B.R., Huizinga J.D., Chorneyko K. et al. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors // *Am J. Surg. Pathol.* — 1999. — Т. 23. — № 4. — P. 377–389.
- Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F., Meis-Kindblom J.M. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal // *Am. J. Pathol.* — 1998. — Т. 152. — № 5. P. 1259–1269.
- Miettinen M., Sarlomo-Rikala M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology // *Hum. Pathol.* — 1999. — Т. 30. — № 10. — P. 1213–1220.
- Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C., Gorstein F. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach // *Hum. Pathol.* — 2002. — Т. 33. — № 5. — P. 459–465.
- Steigen S.E., Eide T.J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review // *Acta pathologica, microbiologica et immunologica Scandinavica.* — 2009. — Т. 117. — № 2. — P. 73–86. —doi:10.1111/j.1600-0463.2008.00020.x.
- Tran T., Davila J.A., El-Serag H.B. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: An analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000 // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Т. 100. — № 1. — P. 162–168. — doi:10.1111/j.1572-0241.2005.40709.x.
- Perez E.A., Livingstone A.S., Franceschi D., Rocha-Lima C. et al. Current incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors // *J. Am. Coll. Surg.* — 2006. — Т. 202. — № 4. — P. 623–629. — doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.01.002.
- Nilsson B., Bümning P., Meis-Kindblom J.M., Od n A. et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden // *Cancer.* — 2005. — Т. 103. —P. 821–829. — doi:10.1002/cncr.20862.
- Mucciarini C., Rossi G., Bertolini F., Valli R. et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study // *BMC Cancer.* — 2007. — Т. 7. — P. 230. — doi:10.1186/1471-2407-7-230.
- Monges G., Bisot-Locard S., Blay J.Y., Bouvier A.M. et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists // *Bull. Cancer.* — 2010. — Т. 97. — № 3. — P. 16–22. — doi:10.1684/bdc.2010.1041.
- Nishida T., Blay J.Y., Hirota S., Kitagawa Y. et al. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines // *Gastric Cancer.* — 2016. — Т. 19. — № 1. — P. 3–14. — doi:10.1007/s10120-015-0526-8.
- Miettinen M., Sobin L.H., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2005. — Т. 29. — № 1. — P.52–68.
- DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D., Mudan S.S. et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival // *Ann. Surg.* — 2000. — Т. 231. — № 1. — P. 51–58.
- Miettinen M., Furlong M., Sarlomo-Rikala M., Burke A. et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2001. — Т. 25. — № 9. — P. 1121–1133.
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites // *Semin. Diagn. Pathol.* — 2006. — Т. 23. — № 2. — P. 70–83.
- Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y., Hashimoto K. et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors // *Science.* — 1998. — Т. 279. — № 5350. — P. 577–580.
- Yamamoto H., Oda Y. Gastrointestinal stromal tumor: Recent advances in pathology and genetics // *Pathol. Int.* — 2015. — Т. 65. — № 1. — P. 9–18. — doi:10.1111/pin.12230.

22. Rubin B.P., Singer S., Tsao C., Duensing A. et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors // *Cancer Res.* — 2001. — Т. 61. — № 22. — P. 8118–8121.
23. Cho S., Kitadai Y., Yoshida S., Tanaka S. et al. Deletion of the KIT gene is associated with liver metastasis and poor prognosis in patients with gastrointestinal stromal tumor in the stomach // *Int. J. Oncol.* — 2006. — Т. 28. — № 6. — P. 1361–1367.
24. Andersson J., Bümming P., Meis-Kindblom J.M., Sihto H. et al. Gastrointestinal Stromal Tumors With KIT Exon 11 Deletions Are Associated With Poor Prognosis // *Gastroenterology.* — 2006. — Т. 130. — № 6. — P. 1573–1581. — doi:10.1053/j.gastro.2006.01.043.
25. Lux M.L., Rubin B.P., Biase T.L., Chen C.J. et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors // *Am. J. Pathol.* — 2000. — Т. 156. — № 3. — P.791–795. — doi:10.1016/S0002-9440(10)64946-2.
26. Lasota J., Corless C.L., Heinrich M.C., Debiec-Rychter M. et al. Clinicopathologic Profile of Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) with Primary KIT Exon 13 or Exon 17 Mutations: A Multicenter Study on 54 Cases // *Mod Pathol.* — 2008. — Т. 21. — № 4. — P. 476–484. — doi:10.1038/modpathol.2008.2.
27. Huss S., Knstlinger H., Wardelmann E., Kleine M.A. et al. A subset of gastrointestinal stromal tumors previously regarded as wild-type tumors carries somatic activating mutations in KIT exon 8 (p.D419del) // *Mod Pathol.* — 2013. — Т. 26. — № 7. — P. 1004–1012. — doi:10.1038/modpathol.2013.47.
28. Heinrich M.C., Corless C.L., Duensing A., McGreevey L. et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors // *Science.* — 2003. — Т. 299. — № 5607. — P. 708–710. — doi:10.1126/science.1079666.
29. Medeiros F., Corless C.L., Duensing A., Hornick J.L. et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2004. — Т. 28. — № 7. — P. 889–894.
30. Farag S., Somaiah N., Choi H., Heeres B. et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a large multicentre observational cohort of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumour patients // *Eur. J. Cancer.* — 2017. — Т. 76. — P. 76–83. — doi:10.1016/j.ejca.2017.02.007.
31. Nishida T., Hirota S., Taniguchi M., Hashimoto K. et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene // *Nat Genet.* — 1998. — Т. 19. — P. 323–324. — doi:10.1038/1209.
32. Corless C.L. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? // *Mod. Pathol.* — 2014. — Т. 27 — Suppl 1. — № S1. — P. S1–16. — doi:10.1038/modpathol.2013.173.
33. Gao J., Li J., Li Y., Li Z. et al. Intratumoral KIT mutational heterogeneity and recurrent KIT/ PDGFRA mutations in KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors // *Oncotarget.* — 2016. — Т. 7. — № 21. — P. 30241–30249. — doi:10.18632/oncotarget.7148.
34. Gottlieb E., Tomlinson I.P.M. Mitochondrial tumour suppressors: a genetic and biochemical update // *Nat. Rev. Cancer.* — 2005. — Т. 5. — № 11. — P. 857–866. — doi:10.1038/nrc1737.
35. Killian J.K., Kim S.Y., Miettinen M., Smith C. et al. Succinate dehydrogenase mutation underlies global epigenomic divergence in gastrointestinal stromal tumor // *Cancer Discov.* — 2013. — Т. 3. — № 6. — P. 648–657. — doi:10.1158/2159-8290.cd-13-0092.
36. Mason E.F., Hornick J.L. Succinate dehydrogenase deficiency is associated with decreased 5-hydroxymethylcytosine production in gastrointestinal stromal tumors: implications for mechanisms of tumorigenesis // *Mod. Pathol.* — 2013. — Т. 26. — № 11. — P. 1492–1497. — doi:10.1038/modpathol.2013.86.
37. Gill A.J. Succinate dehydrogenase (SDH) and mitochondrial driven neoplasia // *Pathology.* — 2012. — Т. 44. — № 4. — P. 285–292. — doi:10.1097/PAT.0b013e3283539932.
38. Lasota J., Wang Z., Kim S.Y., Helman L. et al. Expression of the receptor for type I insulin-like growth factor (IGF1R) in gastrointestinal stromal tumors: an immunohistochemical study of 1078 cases with diagnostic and therapeutic implications // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2013. — Т. 37. — № 1. — P.114–119. — doi:10.1097/PAS.0b013e3182613c86.
39. Doyle L.A., Nelson D., Heinrich M.C., Corless C.L. et al. Loss of succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) expression is limited to a distinctive subset of gastric wild-type gastrointestinal stromal tumours: A comprehensive genotype-phenotype correlation study // *Histopathology.* — 2012. — Т. 61. — № 5. — P. 801–809. — doi:10.1111/j.1365-2559.2012.04300.x.
40. Miettinen M., Lasota J., Sobin L.H. 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. — Т. 29. — P. 1373–1381.
41. Rege T.A., Wagner A.J., Corless C.L., Heinrich M.C. et al. «Pediatric-type» gastrointestinal stromal tumors in adults: distinctive histology predicts genotype and clinical behavior // *Am J. Surg. Pathol.* — 2011. — Т. 35. — № 4. — P. 495–504. — doi:10.1097/PAS.0b013e31820e5f7d.
42. Miettinen M., Lasota J. Succinate dehydrogenase deficient gastrointestinal stromal tumors (GISTs) — A review // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2014. — Т. 53. — P. 514–519. — doi:10.1016/j.biocel.2014.05.033.
43. Carney J.A. The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma, and pulmonary chondroma // *Cancer.* — 1979. — Т. 43. — P. 374–382.
44. Matyakhina L., Bei T.A., McWhinney S.R., Pasini B. et al. Genetics of carney triad: Recurrent losses at chromosome 1 but lack of germline mutations in genes associated with paragangliomas and gastrointestinal stromal tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Т. 92. — № 8. — P. 2938–2943. — doi:10.1210/jc.2007-0797.
45. Haller F., Moskalev E.A., Faucz F.R., Barthelmeß S. et al. Aberrant DNA hypermethylation of SDHC: A novel mechanism of tumor development in Carney triad // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2014. — Т. 21. — № 4. — P. 567–577. — doi:10.1530/ERC-14-0254.
46. Carney J.A., Stratakis C.A. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: A new syndrome distinct from the Carney triad // *Am. J. Med. Genet.* — 2002. — Т. 108. — № 2. — P. 132–139.
47. Pasini B., McWhinney S.R., Bei T., Matyakhina L. et al. 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 // *Eur. J. Hum Genet.* — 2008. — Т. 16. — P. 79–88. — doi:10.1038/sj.ejhg.5201904.

48. Miettinen M., Wang Z.F., Sarlomo-Rikala M., Osuch C. 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. — T. 35. — № 11. — P. 1712–1721. — doi:10.1097/PAS.0b013e3182260752.
49. Agaram N.P., Wong G.C., Guo T., Maki R.G. et al. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors // *Genes Chromosom. Cancer.* — 2008. — T. 47. — № 10. — P. 853–859. — doi:10.1002/gcc.20589.
50. Agaimy A., Terracciano L.M., Dirnhofer S., Tornillo L. et al. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFRα wild-type gastrointestinal stromal tumours // *J. Clin. Pathol.* — 2009. — T. 62. — № 7. — P. 613–616. —doi:10.1136/jcp.2009.064550.
51. Hoston I., Faur N., Primois C., Boury F. et al. BRAF mutation status in gastrointestinal stromal tumors // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2010. — T. 133. — № 1. — P. 141–148. —doi:10.1309/AJCPPCKGA2QGBJ1R.
52. Rossi S., Sbaraglia M., Dell’Orto M.C., Gasparotto D. et al. Concomitant KIT/BRAF and PDGFRA/BRAF mutations are rare events in gastrointestinal stromal tumors // *Oncotarget.* —2016. — T. 7. — № 21. — P. 30109–18. — doi:10.18632/oncotarget.8768.
53. Shi S.-S., Wang X., Xia Q.Y., Rao Q. et al. P16 overexpression in BRAF-mutated gastrointestinal stromal tumors // *Expert Rev. Mol. Diagn.* — 2017. — T. 17. — № 2. — P. 195–201. — doi:10.1080/14737159.2017.1272413.
54. Falchook G.S., Trent J.C., Heinrich M.C., Beadling C. et al. BRAF mutant gastrointestinal stromal tumor: first report of regression with BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired resistance // *Oncotarget.* — 2013. — T. 4. — № 2. — P.310–315. — doi:10.18632/oncotarget.864.
55. Wozniak A., Sciort R., Guillou L., Pauwels P. et al. Array CGH analysis in primary gastrointestinal stromal tumors: Cytogenetic profile correlates with anatomic site and tumor aggressiveness, irrespective of mutational status // *Genes Chromosom. Cancer.* — 2007. — T. 46. — № 3. — P. 261–276. — doi:10.1002/gcc.20408.
56. El-Rifai W., Sarlomo-Rikala M., Andersson L.C., Miettinen M. et al. High-resolution deletion mapping of chromosome 14 in stromal tumors of the gastrointestinal tract suggests two distinct tumor suppressor loci // *Genes Chromosom. Cancer.* — 2000. — T. 27. — P. 387–391.
57. Debiec-Rychter M., Lasota J., Sarlomo-Rikala M., Kordek R. et al. Chromosomal aberrations in malignant gastrointestinal stromal tumors: correlation with c-KIT gene mutation // *Cancer Genet Cytogenet.* — 2001. — T. 128. — № 1. — P. 24–30.
58. Patil D.T., Rubin B.P. Gastrointestinal stromal tumor: advances in diagnosis and management // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2011. — T. 135. — № 10. — P. 1298–1310. —doi:10.5858/arpa.2011-0022-RA.
59. Miettinen M., Fetsch J.F., Sobin L.H., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases // *Am J. Surg. Pathol.* — 2006. — T. 30. — № 1. — P. 90–96.
60. Yamamoto H., Tobo T., Nakamori M., Imamura M. et al. Neurofibromatosis type 1-related gastrointestinal stromal tumors: A special reference to loss of heterozygosity at 14q and 22q // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2009. — T. 135. — № 6. — P. 791–798. — doi:10.1007/s00432-008-0514-z.
61. Reichardt P., Demetri G.D., Gelderblom H., Rutkowski P. et al. 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 // *BMC Cancer.* — 2016. — T. 16. — № 1. — P. 22. — doi:10.1186/s12885-016-2051-5.
62. Bannon A., Klug L.R., Corless C.L., Heinrich M.C. Using molecular diagnostic testing to personalize the treatment of patients with gastrointestinal stromal tumors // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* — 2017. — T. 17. — № 5. — P.445–457. — doi:10.1080/14737159.2017.1308826.
63. Gao J., Tian Y., Li J., Sun N. et al. Secondary mutations of c-KIT contribute to acquired resistance to imatinib and decrease efficacy of sunitinib in Chinese patients with gastrointestinal stromal tumors // *Med. Oncol.* — 2013. — T. 30. — № 2. — doi:10.1007/s12032-013-0522-y.
64. Antonescu C.R., DeMatteo R.P. CCR 20th Anniversary Commentary: A Genetic Mechanism of Imatinib Resistance in Gastrointestinal Stromal Tumor-Where Are We a Decade Later? // *Clin. Cancer Res.* — 2015. — T. 21. — № 15. — P. 3363–3365. — doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-3120.
65. Richter K.K., Dempster A., Tos A.P., Premkumar R. et al. Challenging differential diagnosis of a wild-type gastrointestinal stromal tumour (GIST) or rare reticular perineurioma of the stomach? The role for mutational analysis // *N. Z. Med. J.* — 2011. — T. 124. — № 1331.

Поступила в редакцию 31.08.2017 г.

*F.Sh. Akhmetzyanov^{1,2,3}, S.V. Petrov^{1,2,3},
D.D. Khalikov^{1,2,3}*

Molecular and genetic features of gastrointestinal stromal tumors

¹Kazan State Medical University,
²Tatarstan Cancer Center,

³Volga Region Affiliation of Federal State Budgetary Institution N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Kazan

In this review presented the most relevant scientific information on the molecular and genetic features of gastrointestinal stromal tumors (GISTs). GISTs is a heterogeneous group of mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract, which according to modern ideas originate from the interstitial cells of Cajal. It was found that this disease is largely somatic mutations: in the overwhelming majority of cases, activating mutations in kit or PDGFRA genes that encode effector tyrosine kinases are found in tumor cells. Constitutive activation of these enzymes triggers a complex cascade of intracellular reactions, the result of which is the enhancement of cell proliferation and tumor growth. In the absence of the above-mentioned driver mutations, the GISTs is referred to as a “wild type”. The profile of mutations affects the aggressiveness of the GISTs flow and the sensitivity to target antitumor drugs. Thus, carrying out a mutational analysis in the case of a GISTs is of great prognostic significance.

Key words: GIST, gastrointestinal stromal tumours, KIT, PDGFRA, SDG-deficient GISTs, GISTs “wild type”, molecular and genetic features, Cajal cells, neurofibromatosis, target therapy