

DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-2-43-57



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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Наталья Николаевна Мазуренко nnmazurenko@mail.ru

Введение. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) – наиболее частые мезенхимальные опухоли желудочно-кишечного тракта, диагностической особенностью которых, является экспрессия CD117 (KIT). Гастроинтестинальные стромальные опухоли отличаются широким спектром генетических нарушений, которые имеют предиктивное и прогностическое значение.

Цель исследования – изучение клинико-морфологических и генетических характеристик ГИСО для оценки общей выживаемости (ОВ) пациентов с различным профилем генетических нарушений.

Материалы и методы. Проанализированы клинико-морфологические особенности и мутационный статус *KIT*, *PDGFRA* и *BRAF* у 244 пациентов с ГИСО, получавших комбинированное лечение. Дефицит SDH в ГИСО определяли по экспрессии SDHB с помощью иммуногистохимического анализа.

Результаты. Стромальные опухоли встречались в желудке (50 %), тонкой кишке (37,7 %), толстой кишке (8,6 %), пищеводе (0,4 %) и экстраоргано (ЭГИСО; 5,7 %). Выживаемость выше при локализации опухоли в желудке ($p = 0,005$), коррелирует с размером опухоли ($p = 0,0001$) и количеством митозов ($p = 0,007$). Мутации в 9, 11, 13 и 17-м экзонах *KIT* выявлены в 168 (68,9 %) ГИСО, мутации в 12 и 18-м экзонах *PDGFRA* – в 31 (12,1 %) ГИСО, обнаружены 14 новых мутаций. В 140 (57,4 %) ГИСО выявлены мутации в 11-м экзоне *KIT*, 10-летняя ОВ пациентов составила 51 %, медиана 124 мес. Общая выживаемость пациентов с делециями ниже ($p = 0,023$), чем с заменами и дупликациями в 11-м экзоне *KIT*. Самая низкая ОВ отмечена у пациентов с первичными мутациями в 13-м или 17-м экзонах *KIT* (медиана 28 мес) и дупликациями в 9-м экзоне *KIT* (медиана 71 мес). Низкие показатели ОВ выявлены у молодых пациентов с гомозиготными мутациями *KIT*, мутациями, начинающимися в интроне, и двумя одновременными мутациями *KIT*. Опухоли с мутациями *PDGFRA* располагались в желудке, не метастазировали, 10-летняя ОВ составила 63 %, медиана 175 мес. Мутации *KIT*/*PDGFRA* не обнаружены у 45 пациентов (ГИСО дикого типа); 10-летняя ОВ составила 59 %, медиана 250 мес. Выявлены ГИСО дикого типа с мутациями *BRAF*, *NF1*, дефицитом SDH. Лучшие показатели ОВ отмечены у пациентов с мутацией BRAFV600E (10-летняя ОВ – 84 %; медиана 97 мес) и с дефицитом SDH (10- и 15-летняя ОВ – 82 %).

Заключение. Генетический анализ необходим для уточнения прогноза ГИСО и предсказания эффективности таргетной терапии. Подтверждено клинико-морфологическое и генетическое многообразие ГИСО, впервые в российской популяции выявлены ГИСО дикого типа с мутациями *BRAF* и дефицитом SDHB, впервые оценена 10- и 15-летняя ОВ пациентов с комбинированным лечением.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, мутации *KIT*, *PDGFRA*, *BRAF*, дефицит SDH, общая выживаемость, прогноз

Для цитирования: Мазуренко Н.Н., Югай В.В., Цыганова И.В. и др. Молекулярная гетерогенность и анализ отдаленной выживаемости пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями. Успехи молекулярной онкологии 2022;9(2):43–57. DOI: 10.10.17650/2313-805X-2022-9-2-43-57.

Molecular heterogeneity and analysis of the long-term survival of patients with gastrointestinal stromal tumors

N.N. Mazurenko, V.V. Yugay, I.V. Tsyganova, M.P. Nikulin, P.P. Arkhiri, O.A. Anurova, N.A. Kozlov, I.S. Stilidi

N.N. Blokhin National Medical Russian Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Natalia Nikolaevna Mazurenko nnmazurenko@mail.ru

Introduction. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract the character diagnostic feature of which is CD117 (KIT) expression. GISTs are clinically diverse and have different genetic alterations that may have predictive and prognostic significance.

Aim – the study of clinical, morphological and genetic features of GISTs to assess the overall survival (OS) of patients with various profiles of genetic disorders for elucidation the factors contributing to prognosis.

Materials and methods. A total 244 GIST patients who received combined treatment were enrolled in the study and their clinical characteristics and mutational status of *KIT*, *PDGFRA*, *BRAF* were analyzed. SDH-deficient GISTs were detected using IHC-analysis of SDHB expression.

Results. Stromal tumors developed in stomach (50 %), small intestine (37.7 %), colon or rectum (8.6 %), esophagus (0.4 %) and extraorganically (EGIST, 5.7 %). Overall survival correlated with gastric site ($p = 0.005$), tumor size <10 cm ($p = 0.0001$) and mitotic count $HPF < 10/50$ ($p = 0.007$). *KIT* mutations were found in 168 (68.9 %) and *PDGFRA* – in 31 (12.1 %) of GISTs, 14 novel mutations were detected. Mutations in *KIT* exon 11 were found in 140 (57.4 %) tumors, 10-year OS, 51 %, median 124 months. Patients with deletions had lower OS than patients with substitutions or duplications in *KIT* exon 11 ($p = 0.023$). The lowest OS was in patients with primary mutations in *KIT* exons 13 or 17 (median 28 months) and duplications in *KIT* exon 9 (median 71 months). There was a low OS of young patients with homozygous *KIT* mutations, mutations that begin in intron and two simultaneous *KIT* mutations. GISTs with *PDGFRA* mutations were located in stomach and had no metastases, 10-year OS, 63 %, median 175 months. *KIT/PDGFRA* mutations were not observed in 45 (18.4 %) patients (wild-type GIST), 10-year OS, 59 %, median 250 months. Wild-type GISTs with *BRAF*, *NF1* mutations and SDH deficiency were detected. The better OS was demonstrated by patients with BRAFV600E (10-year OS, 84 %, median 97 months) and SDH deficiency (10-year and 15-year OS, 82 %).

Conclusion. Genetic analysis is necessary to clarify GIST prognosis and predict the effectiveness of targeted therapy. The clinical, morphological and genetic diversity of GISTs was confirmed. Wild-type GISTs with *BRAF* mutations and SDH-deficiency were identified in the Russian population for the first time. The long-term 10- and 15-year OS of GIST patients were evaluated.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, *KIT*, *PDGFRA*, *BRAF* mutations, SDH-deficiency, overall survival, prognosis

For citation: Mazurenko N.N., Yugay V.V., Tsyganova I.V. et al. Molecular heterogeneity and analysis of the long-term survival of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2022;9(2):43–57. (In Russ.). DOI: 10.10.17650/2313-805X-2022-9-2-43-57.

ВВЕДЕНИЕ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) – наиболее распространенная группа (80 %) сарком желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые составляют до 3 % всех первичных опухолей ЖКТ [1–4] и выявляются ежегодно у 4–22 человек на 1 млн жителей, в среднем у 12 человек в большинстве стран [5]. Гастроинтестинальные стромальные опухоли возникают из незрелых мезенхимальных клеток, способных дифференцироваться в интерстициальные клетки Кахала, регулирующие перистальтику ЖКТ [6]. Большинство ГИСО поражают мышечную стенку желудка (60–70 %) и тонкой кишки (20–30 %). Менее распространены опухоли ободочной и прямой кишок, пищевода, а также экстраорганные ГИСО (ЭГИСО), которые развиваются из клеток малого или большого сальника, брыжейки или располагаются забрюшинно [1–4].

Наиболее характерная черта ГИСО, позволяющая отличить их от других мезенхимальных опухолей ЖКТ, – экспрессия антигена CD117, представляющего собой трансмембранную рецепторную тирозинкиназу KIT, которая является белковым продуктом гена *KIT* [7]. Повышение экспрессии CD117 является результатом активирующих мутаций в генах *KIT* [8] и *PDGFRA* [9], кодирующих рецепторы факторов роста стволовых клеток и тромбоцитов. Первичные мутации *KIT* выявляют в 70–80 % ГИСО, а *PDGFRA* – в 5–12 %. Наиболее распространены мутации в виде точечных

замен, делеций или дупликаций в 9-м и 11-м экзонах *KIT* и 18-м экзоне *PDGFRA*. Мутации в 13-м и 17-м экзонах *KIT* и в 12-м и 14-м экзонах *PDGFRA* встречаются в 1–2 % ГИСО [1–4, 10–13]. Мутации *KIT* или *PDGFRA* вызывают постоянную экспрессию рецепторов в отсутствие лигандов и активацию MAPK-, PI3K- или JAK/STAT-сигнальных путей, что ведет к нарушению клеточного цикла, пролиферации клеток, подавлению апоптоза [2–4, 9]. Большинство ГИСО с мутациями *KIT/PDGFRA* являются спорадическими, только 1 % ГИСО выявляют у пациентов с семейным синдромом. Герминальные мутации (чаще точечные замены или делеции одного кодона в 11-м экзоне *KIT*) схожи с мутациями в спорадических стромальных новообразованиях [14].

Гастроинтестинальные стромальные опухоли – гетерогенная группа опухолей, различающихся по степени злокачественности от условно доброкачественных микроГИСО до высокозлокачественных [2–4, 15]. Факторами прогноза являются локализация, размер и митотический индекс опухоли [10, 11, 16, 17]. Наличие мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA*, а также тип мутации коррелируют с локализацией опухоли, риском рецидива и метастазирования [10, 16–19], но они не являются фактором прогноза и в настоящее время не включены в классификации групп риска [20, 21]. Наихудшую выживаемость имеют пациенты со стромальными опухолями тонкой кишки и мутацией в 9-м экзоне *KIT*. Опухоли с делециями в 11-м экзоне *KIT*,

в частности с делецией p.W557_K558del, имеют более высокий риск прогрессирования, тогда как у пациентов с ГИСО с точечными заменами и дупликациями в 11-м экзоне *KIT* отмечены лучшие показатели выживаемости. Мутации *PDGFRA* ассоциированы с более низким риском рецидива опухоли, чем мутации в гене *KIT* [13, 18–21].

Многочисленные исследования показали, что мутации *KIT* и *PDGFRA* имеют предиктивное значение [10–11, 18–21]. Эра таргетной терапии солидных опухолей началась с применения тирозинкиназного ингибитора (ТКИ) STI571 (иматиниба) для лечения метастатической стромальной опухоли ЖКТ с мутацией в 11-м экзоне *KIT* [22]. Иматиниб является препаратом 1-й линии терапии ГИСО с мутациями в 11-м экзоне *KIT*. Хуже реагируют на иматиниб или резистентны к нему ГИСО с мутациями в 9-м экзоне *KIT*, заменой p.L576P в 11-м экзоне *KIT*, мутациями *PDGFRA*, затрагивающими кодон p.D842, а также ГИСО дикого типа [11, 18–23]. Сравнение результатов адьювантной терапии, проводившейся в течение 1 года и 3 лет, показало, что наиболее эффективна адьювантная терапия иматинибом в течение 3 лет для взрослых пациентов с высоким риском прогрессирования и делециями в 11-м экзоне *KIT* [20, 23]. Однако через 6–31 мес у 60 % пациентов появляется устойчивость к ТКИ, вызванная появлением вторичных мутаций, чаще в 13-м и 17-м экзонах *KIT* [18–23].

За 20 лет в практику таргетной терапии ГИСО вошел ряд мультикиназных и селективных ТКИ, которые применяют для лечения пациентов как с первичными мутациями в 9, 11, 13, 17-м экзонах *KIT*, так и вторичными мутациями в 13-м и 17-м экзонах. К препаратам 2-й линии относят сунитиниб, сорафениб, 3-й линии – регорафиниб, 4-й – рипретиниб [24–26]. Для лечения пациентов с мутациями в 9-м экзоне *KIT* применяют двукратную дозу иматиниба (800 мг) или другие ТКИ (сунитиниб, регорафиниб) [2–4, 21–25], а для лечения ГИСО с заменами и делециями кодона p.D842 *PDGFRA* используют креноланиб, авапритиниб, рипретиниб [24–26].

Мутации *KIT/PDGFRA* отсутствуют в 10–15 % ГИСО взрослых и 90 % ГИСО детей, так называемые ГИСО дикого типа, хотя антиген CD117 (KIT) экспрессируется в опухолях [2–4, 27, 28]. Поскольку 20–40 % ГИСО дикого типа у взрослых и большинство ГИСО у детей имеют дефицит сукцинатдегидрогеназы (SDH), из группы ГИСО дикого типа выделяют подгруппу SDH-дефицитных опухолей [27–29]. Комплекс SDH состоит из 4 субъединиц: SDHA участвует в цикле Кребса, SDHB – в системе транспорта электронов при окислении убинона, а SDHC и SDHD закрепляют комплекс на мембране митохондрий. Дефицит вызван мутациями в генах субъединиц SDH-комплекса или гиперметилированием промотора гена *SDHC* [28–29].

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 [29]. Большинство ГИСО этой подгруппы возникают у пациентов с наследственным синдромом Карнея–Стратакиса или триадой Карнея, опухоли поражают желудок преимущественно у детей и молодых женщин [27–30]. Гастроинтестинальные стромальные опухоли дикого типа устойчивы к иматинибу, но некоторый эффект дает применение сунитиниба, ингибирующего VEGFR и IGF1R (рецептор 1 инсулиноподобного фактора роста), которые активируются в SDH-дефицитных ГИСО, или регорафиниба [20, 24–26].

Остальные ГИСО дикого типа образуют подгруппу SDH-компетентных ГИСО, которые содержат мутации генов, активирующих MAPK- (*BRAF*, *RAS*, *NF1*), PI3K- (*PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*) или IGF1R – сигнальные пути [27, 31–37]. Сюда же входят ГИСО дикого типа с мутациями генов клеточного цикла *RBI*, *CDK4*, *CDKN1B*, что стало известно при внедрении методов полногеномного секвенирования нового поколения (NGS) [34–35, 37].

Подгруппа ГИСО дикого типа с активацией MAPK-пути включает опухоли с мутацией *BRAF* pV600E (4–14 % ГИСО дикого типа), для их развития требуется инактивация *TP53* [31, 34]. Очень редко встречаются ГИСО с мутациями генов семейства *RAS* (*KRAS/HRAS*) [32–34]. В эту же подгруппу входят ГИСО с синдромом нейрофиброматоза 1-го типа, вызванного утратой функций белка NF1 из-за инактивации обеих аллелей гена (1 % ГИСО) [21, 26, 36, 37]. Белок NF1 негативно регулирует ГТФ-азы *RAS*, мутации приводят к утрате ингибиторной роли NF1 и активации *RAS*. Более распространены соматические мутации *NF1*, выявление которых осложнено размерами гена-супрессора (58 экзонов). Использование NGS позволило выявить мутации *NF1* в 60 % SDH-компетентных ГИСО дикого типа [37]. ГИСО с мутациями *BRAF*, *RAS*, *NF1* устойчивы к иматинибу, для их лечения применяют дабрафениб (ингибитор *BRAF*) или ингибиторы MEK [24–26].

Отдельную подгруппу составляют ГИСО дикого типа, содержащие слитные гены *ETV6-NTRK3*, *FGFR1-HOOK3*, *FGFR1-TACC1*, *PRKAR1B-BRAF*, *TRIM4-BRAF* и др. [27, 38, 39].

Для ГИСО, не имеющих мутаций *KIT/PDGFRA/BRAF/SDH*, предложен термин «четырежды негативные ГИСО дикого типа» (quadruple-negative wild type GIST). В таких ГИСО с высокой злокачественностью (большой размер опухоли и высокий митотический индекс) отмечена высокая частота мутаций *TP53* и *RBI* (более 25 %) [40]. Внедрение методов глубокого секвенирования нового поколения (NGS) позволило выявить в различных подтипах ГИСО соматические мутации генов *TP53*, *MEN1*, *MAX*, *CHD4*, *FGFR1*, *CTDNN2*, *CBL*, *ARID1A*, *BCOR*, *APC* и другие, которые вызывают активацию клеточного цикла, пролиферацию и подавление апоптоза [34, 35, 37, 40–41].

Таким образом, ГИСО представляют собой гетерогенную в молекулярном плане группу сарком ЖКТ. Выявление генетических нарушений и изучение их корреляции с клиническим течением ГИСО чрезвычайно важны для определения тактики лечения пациентов. Мутационный статус не входит в число факторов прогноза ГИСО и не включен ни в одну из классификаций риска прогрессирования, публикуемых в официальных руководствах Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), Европейской коалиции онкологических больных (European Cancer Patient Coalition, EURACAN) и др. Однако, поскольку мутации определяют адъювантную терапию, а также имеют определенную прогностическую значимость, их роль активно изучается и обсуждается [10, 13, 16–21].

В НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина, начиная с 2002 г., проводятся лечение и молекулярно-генетическое изучение стромальных опухолей ЖКТ [12, 13, 17, 42, 43].

Целью настоящего исследования является анализ клиничко-морфологических особенностей, отдаленных (10- и 20-летних) результатов комбинированного лечения ГИСО с учетом молекулярно-генетического профиля пациентов. Особое внимание уделено анализу ГИСО дикого типа, которые являются редкой патологией и включают опухоли с различными молекулярными нарушениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный клиничко-морфологический анализ 244 пациентов с ГИСО, получивших лечение на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2002–2020 гг. Часть пациентов, включенных в настоящую выборку, были исследованы ранее [12, 13, 17, 42]. Диагноз поставлен в отделении патоморфологии на основании морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования опухоли с использованием панели маркеров: CD117, CD34, DOG1, гладкомышечного актина, виментина, десмина, S100, Ki67, нейроспецифической енолазы [12, 13, 17].

Препараты ДНК получали из опухолевых клеток, собранных в результате макродиссекции депарафинизированных 5-мкм срезов операционных биопсий. Определение мутаций проводили в полимеразной цепной реакции (ПЦР) с праймерами к 9, 11, 13 и 17-му экзонам *KIT*, 12, 14 и 18-м экзонам *PDGFRA* и к 15-му экзону *BRAF* с последующим прямым секвенированием по Сэнгеру, как описано ранее [12, 13, 17]. Нуклеотидные последовательности генов сверяли с данными базы COSMIC (<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/mutation>).

Определение SDH-дефицитных ГИСО проведено с помощью ИГХ-анализа экспрессии SDHB в ГИСО дикого типа с использованием кроличьих моноклональных антител SDHB, клон EP288, AC-0256RUOC (Epitomics, США, 1:2000) [44].

Для анализа выживаемости пациентов проведены статистический анализ, расчет и графические построения с помощью программы IBM SPSS Statistics (Version 22.0, 2013, Чикаго, США). Рассчитывали среднее значение показателей, медиану. В рамках отдаленных результатов оценивали общую 5-, 10- и 15-летнюю выживаемость. Анализ общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости проводили по методу Каплана–Майера. Достоверность различий между группами определяли с использованием теста log-rank. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиничко-морфологическая характеристика пациентов. В исследование включены 244 пациента с ГИСО в возрасте 10–78 лет (медиана 56 лет), среди которых преобладали женщины (145, 59,4 %). Средний возраст мужчин составил 55,0 лет и женщин – 52,1 года. Клиничко-морфологическая характеристика пациентов представлена в таблице.

Локализация стромальных опухолей представлена на рис. 1. У половины пациентов стромальные опухоли были локализованы в желудке, у 37,7 % пациентов опухоли поражали различные отделы тонкой кишки. Реже ГИСО встречались в толстой кишке и экстраорганно (ЭГИСО). У 1 пациента выявлена опухоль пищевода.

При ИГХ-исследовании экспрессия CD117 выявлена в 96,6 % ГИСО, CD34 – в 75,7 %, среди других маркеров отмечена высокая экспрессия виментина – в 79,7 % опухолей. Размеры ГИСО варьировали от 1,5 до 40 см (медиана 11 см), у 51,3 % пациентов опухоль

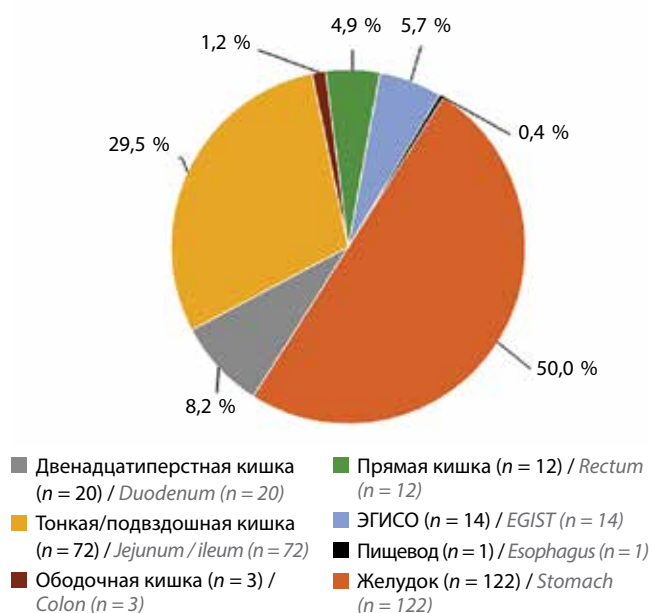


Рис. 1. Локализация гастроинтестинальных стромальных опухолей (n = 244). ЭГИСО – экстраорганные гастроинтестинальные стромальные опухоли

Fig. 1. Location of gastrointestinal stromal tumors (n = 244). EGIST – extraorganic gastrointestinal stromal tumors

Клинико-морфологическая характеристика и мутационный статус гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО)
Clinico-morphological characteristics and mutational status of gastrointestinal stromal tumors (GISTs)

Показатель Parameter	Число образцов ГИСО (n = 244), abs. (%) Number of GISTs cases, abs. (%)	Мутации KIT (n = 168; 68,9 %) Mutations KIT (n = 168; 68.9 %)				Мутации PDGFRA (n = 31; 12,7 %) Mutations PDGFRA (n = 31; 12.7 %)				ГИСО WT (n = 45; 18,4 %) WT GISTs (n = 45; 18.4 %)					
		9-й экзон (n = 22; 9,0 %) Exon 9 (n = 22; 9.0 %)	11-й экзон (n = 140; 57,4 %) Exon 11 (n = 140; 57.4 %)	13-й экзон (n = 3; 1,2 %) Exon 13 (n = 3; 1.2 %)	17-й экзон (n = 3; 1,2 %) Exon 17 (n = 3; 1.2 %)	Замена в 12-м экзоне (n = 4 + 6*; 4,1 %) Substitutions exon 12 (n = 4 + 6*; 4.1 %)	Делеции (n = 6; 2,5 %) Deletions (n = 6; 2.5 %)	Замены (n = 15; 6,1 %) Substitutions (n = 15; 6.1 %)	Мутации BRAF (n = 6; 2,4 %) Mutations BRAF (n = 6; 2.4 %)	Мутации NFI-синдром (n = 2; 0,8 %) Mutations NFI-syndrome (n = 2; 0.8 %)	Дефицит SDH (n = 13; 5,3 %) SDH-deficient (n = 13; 5.3 %)	Прочие** (n = 24; 9,8 %) The rest** (n = 24; 9.8 %)			
Возраст, медиана, лет Age, median, years	56	54,5	59,5	64	58	59,5	64	58	59,5	55	61	54,5	54,5	32	46
Пол, абс. (%): Sex, abs. (%):															
мужской male	99 (40,6)	11	11	3	2	11	3	1	2	7	7	1	1	2	12
женский female	145 (59,4)	11	27	6	1	27	6	2	1	3	8	5	1	11	12
Локализация опухоли, абс. (%): Tumor location, abs. (%):															
пищевод esophagus	1 (0,4)	—	—	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
желудок stomach	122 (50,0)	2	18	6	2	18	6	2	1	4 + 2	4	4	—	13	11
двенадцатиперстная кишка duodenum	20 (8,2)	4	1	1	—	1	1	—	—	—	—	—	2	—	2
тощая/подвздошная кишка jejunum/ileum	72 (29,5)	13	11	1	—	11	1	—	1	2	—	2	—	—	9
ободочная кишка colon	3 (1,2)	—	1	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—
прямая кишка rectum	12 (4,9)	1	4	—	—	4	—	—	—	—	—	—	—	—	1
ГИСО EGIST	14 (5,7)	2	4	—	—	3	—	—	1	1	—	—	—	—	1
Метагастры (n = 49; 20,1 %), абс. (%): Metastases (n = 49; 20.1 %), abs. (%):															
брюшина peritoneum	21 (8,8)	2	3	—	—	3	—	1	1	—	—	—	2	2	1
печень liver	13 (5,4)	1	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1	1
брюшина/печень peritoneum/liver	8 (3,3)	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	3	1
лимфатические узлы lymph nodes	7 (2,9)	—	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	5	—

* Курсивом обозначены сайлент-мутации в 12-м экзоне PDGFRA. ** Прочие ГИСО дикокого типа.

Примечание. SDH — сукцинатдегидрогеназа; ЭГИСО — экстраорганные гастроинтестинальные стромальные опухоли.

*Silent mutations in the 12th exon of PDGFRA are indicated in italics. **The rest WT GISTs.

Note. SDH — succinate dehydrogenase; EGIST — extraorganal gastrointestinal stromal tumors.

превышала 10 см. Преобладали опухоли с веретеноклеточным (65,3 %) и смешанным вариантами строения (20,7 %), эпителиоидноклеточный вариант выявлен только в 14,0 % ГИСО, чаще – в опухолях желудка. Высокая митотическая активность (>10/50 НРФ) отмечена в 40,8 % опухолей, средняя (6–10/50 НРФ) – в 29,6 %, низкая (<5/50 НРФ) – также в 29,6 %. Некроз опухоли наблюдался в 64,1 % случаев. Первичные метастатические ГИСО отмечены у 49 (20,1 %) пациентов, из них у 42 (17,1 %) больных были метастазы на брюшине и/или в печени и только у 7 (2,9 %) – в регионарных лимфоузлах (см. таблицу).

Только хирургическое лечение получили 149 из 244 пациентов, из них у 54 (22,1 %) отсутствовали рецидивы, а у 95 (38,9 %) больных возникли рецидивы, и они впоследствии получали таргетную терапию (иматиниб, сунитиниб, регорафениб). Адъювантная таргетная терапия была проведена после хирургического лечения с учетом риска прогрессирования 62 (25,4 %) пациентам. Комбинированное лечение с проведением неоадъювантной и адъювантной терапии иматинибом получили 15 (6,1 %) пациентов с местно-распространенным процессом. Только таргетная терапия была проведена 16 (6,6 %) пациентам с учетом распространенности процесса и сопутствующей патологии.

Молекулярно-генетическая характеристика гастроинтестинальных стромальных опухолей. При анализе 244 пациентов мутации *KIT/PDGFR*A выявлены в 199 ГИСО: мутации *KIT* выявлены в 168 (68,9 %) и *PDGFR*A – в 31 (12,7 %) случаях, в 45 (18,4 %) случаях мутации *KIT/PDGFR*A не обнаружены (ГИСО дикого типа) (рис. 2). Среди пациентов с мутациями *KIT/PDGFR*A преобладали женщины (116 из 199; 58,3 %), медиана возраста составила 57 лет. Мутации *KIT* наблюдались в опухолях различной локализации, тогда как мутации *PDGFR*A отсутствовали в ГИСО пищевода, двенадцатиперстной и прямой кишок (рис. 3).

Наиболее распространены стромальные опухоли ($n = 140$; 57,4 %) с мутациями в 11-м экзоне *KIT*, кодирующем подмембранный домен рецептора (41 а. к., р.К550-F591). В 93 (38,1 %) ГИСО определены делеции, в 38 (15,6 %) – точечные замены (миссенс-мутации) и в 9 (3,7 %) – дупликации в 11-м экзоне *KIT*. Мутации не нарушают рамку считывания и группируются в двух районах: на 5'-конце и в центре 11-го экзона *KIT*.

В 77 ГИСО разной локализации выявлены делеции на 5'-конце 11-го экзона (кодоны 550–567), кодирующем алифатическую α -спираль, которая блокирует активацию рецептора КИТ в отсутствие лиганда (аутофосфорилирование по тирозинам Y568 и Y570). Во многих ГИСО делеции захватывают кодоны 557/558/559 ($n = 46$; 18,8 %), из них в 19 ГИСО выявлена

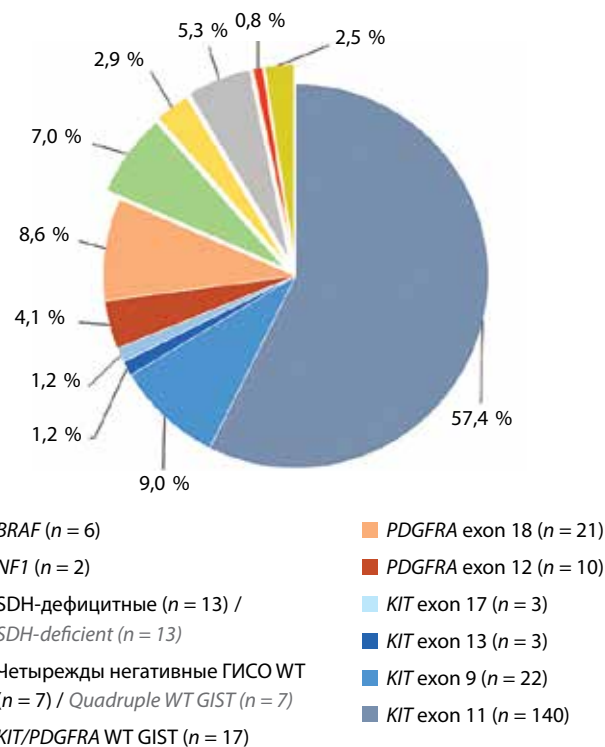


Рис. 2. Спектр мутаций в гастроинтестинальных стромальных опухолях (ГИСО) ($n = 244$)

Fig. 2. The spectrum of mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) ($n = 244$)

делеция р.W557_K558del, которая ассоциирована с метастазированием [2–4, 13, 18, 21, 23]. В 2 ГИСО делеции начинаются в 10-м интроне *KIT*: р.К550_P551del и р.К550_K558del [45]. Делеции различаются по размеру (1–12 кодонов), делеции одного кодона чаще включают кодоны 557–560: р.W557del ($n = 2$), р.К558del ($n = 2$), р.V559del ($n = 4$), р.V560del ($n = 2$). Некоторые делеции отсутствуют в базе COSMIC: р.M552del*, р.W557_I563del*; встречаются сложные делеции с инсерциями и инверсиями: р.К558P* (с.1672_1673delinsCC), р.W557_K558delinsCE*, р.V555_V559 delinsAT*.

В 14 ГИСО, преимущественно в опухолях тонкой кишки, выявлены крупные делеции в центре 11-го экзона (до 19 кодонов), включающие тирозины Y568 и Y570: р.V555_P573delinsN ($n=2$), р.V555_I571del, р.Q556_D572del, р.V569_Q575del и др. Ряд делеций также включает кодон 576: р.Y570_L576del ($n = 4$), р.N564_L576del, р.Y570_Y578delinsV. В 2 ГИСО выявлены короткие делеции: р.T574del*, р.D579del.

Миссенс-мутации *KIT* обнаружены в 38 (15,6 %) ГИСО и поражают те же кодоны, что и делеции на 5'-конце 11-го экзона: р.W557R ($n = 5$; 2,0 %), р.V559D/A/G ($n = 16$; 6,6 %) и р.V560D/G ($n = 13$; 5,3 %). Замены р.L576P/F выявлены в 3 ГИСО, хотя эти мутации достаточно распространены [18, 19]. Кроме того, редкие

*Мутации, отсутствующие в базе COSMIC.

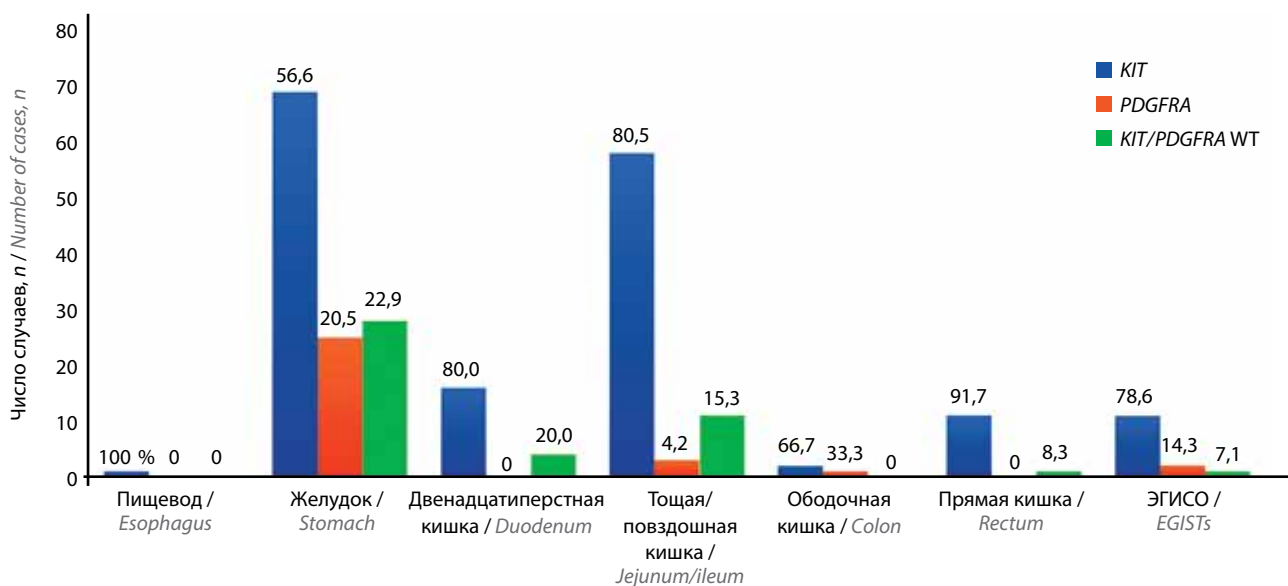


Рис. 3. Частота мутаций *KIT* и *PDGFRA* (%) в желудочно-кишечных стромальных опухолях. ЭГИСО – экстраорганные желудочно-кишечные стромальные опухоли

Fig. 3. Frequency of *KIT* and *PDGFRA* (%) mutations in gastrointestinal stromal tumors. EGISTs – extraorganic gastrointestinal stromal tumors

замены p.K550N, p.Y553D*, p.Y568C и p.D572G обнаружены одновременно с другими мутациями *KIT*.

В дистальной части 11-го экзона *KIT* в 9 (3,7 %) ГИСО выявлены дупликации 2–13 кодонов, включающие кодоны 576 и 577: p.L576_P577dup, p.Y570_Y578dup, p.I571_H580dup, p.P573_L576dup, p.T574_P585dup, p.Q575_D579dup, p.S590_F591ins13 и p.Y578_D579dup*, p.D579_F584dup*. Дупликации в 11-м экзоне чаще присутствовали в ГИСО желудка ($n = 6$), у женщин ($n = 6$), медиана возраста пациентов составила 64 года.

Мутации в 9-м экзоне *KIT* (p.A502_Y503dup) выявлены в 22 (9,0 %) ГИСО (рис. 2). Дупликации в 9-м экзоне характерны для опухолей тонкой кишки ($n = 17$), но также выявлены в опухолях желудка ($n = 2$), прямой кишки ($n = 1$) и в ЭГИСО ($n = 2$). Кроме того, в опухоли тонкой кишки была выявлена нонсенс-мутация в 9-м экзоне p.Q485term (с.1542C>T) одновременно с делецией в 11-м экзоне *KIT*.

Мутации в 13-м и 17-м экзонах *KIT*, кодирующих тирозинкиназные домены рецептора, присутствовали в 6 ГИСО (по 1,2 % ГИСО) (см. рис. 2). Мутации в 13-м экзоне обнаружены в 2 опухолях желудка (p.K642Q и p.T632A* с.1894A>G) и в ЭГИСО (p.Y646C* с.1937A>G). Мутации в 17-м экзоне *KIT* выявлены в опухолях желудка (p.D816V), тонкой кишки (p.N822K) и в ЭГИСО (p.D820V).

При анализе мутаций в рецидивах или метастазах после лечения иматинибом опухолей с мутациями в 11-м экзоне *KIT* вторичные мутации выявлены в 7 из 16 опухолей в 17-м экзоне: p.D820H ($n = 3$), p.D816H, p.S821C, p.N822K, p.I798I (silent). В 13-м экзоне вторичные мутации обнаружены не были.

Ген *PDGFRA*. Мутации *PDGFRA* выявлены в 31 (12,7 %) ГИСО: в 18-м экзоне в 21 (8,6 %) и в 12-м экзоне –

в 10 (4,1 %) ГИСО. В 14-м экзоне *PDGFRA* мутации не обнаружены (см. рис. 2, 3).

В 15 из 21 ГИСО присутствовали замены в 18-м экзоне *PDGFRA*: в 13 (5,3 %) ГИСО выявлена мутация p.D842V, устойчивая к иматинибу и другим ТКИ [19–21, 23–26], в 2 образцах обнаружена замена p.Y849N* (с.2545T>A). Все замены в 18-м экзоне обнаружены в эпителиоидноклеточных опухолях желудка. В 6 ГИСО выявлены делеции в 18-м экзоне: p.D842_H845del ($n = 2$), p.M844_S847delinsP, p.D842_D846delinsE, p.R841_D842delinsS*, p.H845_S847del*. Делеции в 18-м экзоне *PDGFRA* выявлены в опухолях желудка ($n = 4$), тонкой кишки и в ЭГИСО (см. таблицу).

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

Проведенный молекулярно-генетический анализ выявил 14 мутаций (10 *KIT* и 4 *PDGFRA*), отсутствующих в базе данных COSMIC.

Результаты исследования общей выживаемости. Анализ отдаленной выживаемости пациентов с ГИСО показал, что 20-летняя ОВ пациентов женского пола достоверно выше, чем у мужчин ($p = 0,01$); медиана ОВ женщин составила 149 мес, мужчин – 102 мес (рис. 4, а). Важным фактором прогноза является локализация опухоли: показатели ОВ достоверно ниже ($p = 0,005$) у пациентов с ЭГИСО (медиана 42 мес), чем у пациентов с ГИСО желудка (медиана 173 мес), толстой (медиана 156 мес) или тонкой (медиана 116 мес) кишки. Наилучшие показатели ОВ наблюдались у пациентов с ГИСО толстой кишки и желудка (рис. 4, б). Факторами

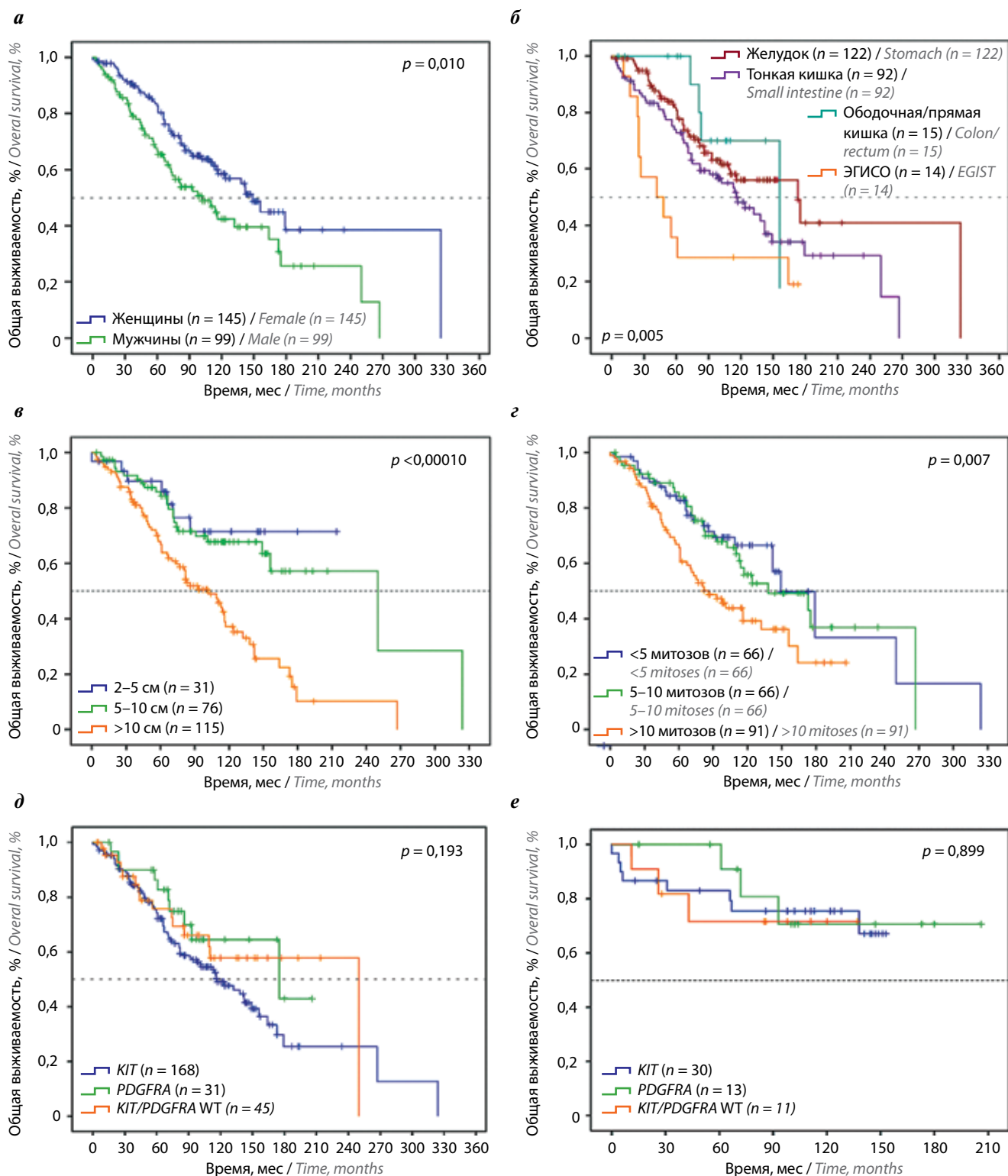


Рис. 4. Результаты анализа общей выживаемости пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО) в зависимости от пола (а), локализации (б), размера опухоли (в), митотического индекса (г), мутантного статуса KIT, PDGFRA (д); 54 пациентов с ГИСО, не имевших рецидивов после операции (е). ЭГИСО – экстраорганные гастроинтестинальные стромальные опухоли

Fig. 4. Results of the analysis of overall survival of gastrointestinal stromal tumors (GIST) patients in accordance with sex of patients (a), tumor location (б), tumor size (в), mitotic counts (г), mutational status of KIT, PDGFRA (д); of 54 GIST patients without recurrences after operation (e). WT – wild type; EGIST – extraorganic gastrointestinal stromal tumors

прогноза являются размер опухоли и митотический индекс, что было подтверждено при анализе ОВ пациентов с ГИСО. Показатели ОВ достоверно ни-

же ($p < 0,0001$) у пациентов с ГИСО размером >10 см (рис. 4, в) и митотическим индексом >10 митозов в 50 полях зрения ($p = 0,007$) (рис. 4, г).

Полученные результаты подтверждают, что ОВ пациентов ассоциирована с генетическими нарушениями в ГИСО, хотя различия в выживаемости пациентов с мутациями *KIT* и *PDGFRA* не являются статистически значимыми ($p = 0,193$). Показатели 5-летней ОВ пациентов с мутацией *KIT* составили 76 %, 10-летней ОВ – 49 %, 15–20-летней – 23 %, медиана ОВ 117 мес. У пациентов с мутацией *PDGFRA* 5-летняя ОВ составила 87 %, 10-летняя – 63 %, 15-летняя – 43 %, медиана ОВ 175 мес. У 45 пациентов с ГИСО дикого типа 5-летняя ОВ составила 76 %, 10–20-летняя ОВ – 59 %, медиана ОВ 250 мес (рис. 4, д).

Необходимо отметить, что у 54 пациентов после хирургического лечения не возникли рецидивы и иматиниб не назначался, поскольку ГИСО имели низкий риск прогрессирования. У всех пациентов наблюдалась хорошая выживаемость, статистически значимых различий выявлено не было, хотя они имели разные мутации. Для данной группы пациентов с ГИСО с мутациями генов *KIT* и *PDGFRA* 10-летняя ОВ составила 76 и 71 % соответственно, медиана достигнута не была (рис. 4, е).

Различия в выживаемости пациентов с ГИСО с мутациями *KIT* представлены на рис. 5, а. Низкие показатели ОВ наблюдались у пациентов с мутацией в 9-м экзоне (медиана 71 мес, 5- и 10-летняя ОВ – 58 и 42 %). Опухоли преимущественно локализованы в тонкой кишке, они менее чувствительны к ТКИ. Несколько лучшие показатели ОВ отмечены у пациентов с мутацией в 11-м экзоне *KIT*: медиана ОВ составила 124 мес, 5- и 10-летняя ОВ – 80 и 51 % соответственно. Следует отметить, что отдаленные метастазы были у 3 из 22 (13,6 %) пациентов с мутациями в 9-м экзоне и у 26 из 140 (18,6 %) – с мутациями в 11-м экзоне *KIT*.

Первичные мутации в 13-м и 17-м экзонах *KIT* достаточно редки и характерны для ГИСО тонкой кишки, но в нашей работе была только 1 опухоль тонкой кишки с мутацией в 17-м экзоне. Остальные мутации в 13-м и 17-м экзонах выявлены в опухолях желудка и ЭГИСО (см. таблицу). Размер 4 опухолей превышал 10 см, 5 опухолей имели $\text{NPF} > 10/50$, у 4 из 6 пациентов были первичные метастазы в печень и брюшину, хотя медиана возраста пациентов с мутациями в 13-м и 17-м экзонах *KIT* (64 и 58 лет) выше медианы возраста всех пациентов с ГИСО (56 лет). При этом 5-летняя ОВ составила 23 %, медиана 27 мес, т.е. этот показатель оказался значительно ниже, чем у пациентов с мутациями в 9-м и 11-м экзонах *KIT* (рис. 5, а). Полученные данные согласуются с тем, что ГИСО желудка с мутациями в 13-м или 17-м экзонах более агрессивны, чем опухоли тонкой кишки, нечувствительны к иматинибу, и для их лечения применяют сорафениб, регорафениб, рипретиниб [24–26].

Среди 140 пациентов с мутациями в 11-м экзоне *KIT* доминируют больные ($n = 93$) с делециями, и их ОВ хуже (медиана 113 мес), чем пациентов с заменами и дупликациями в 11-м экзоне *KIT* (медиана ОВ не достигнута) (рис. 5, б).

Большинство пациентов с дупликациями в 11-м экзоне *KIT* были женского пола, медиана возраста составила 64 года, что на 5–10 лет выше среднего возраста пациентов с ГИСО с другими нарушениями (52–54 года) (см. таблицу). Среди пациентов с ГИСО с дупликациями в 11-м экзоне не было ни одного случая появления отдаленных метастазов. Как видно, 10-летняя ОВ пациентов с заменами (66 %) и дупликациями в 11-м экзоне *KIT* (67 %) достоверно выше ($p = 0,023$), чем пациентов с делециями (43 %) ($p = 0,023$; рис. 5, б). При наличии 2 мутаций *KIT* (делеция и замена) показатель выживаемости определялся по худшему варианту (делеция).

Анализ безрецидивной выживаемости (БРВ) пациентов, получавших только хирургическое лечение (рис. 5в), показал, что имеется тенденция к более высокому риску прогрессирования ГИСО ($n = 8$) с делецией $p.W557_K558del$ по сравнению с ГИСО с делециями в центре 11-го экзона ($n = 12$), поражающими тирозины Y568 и Y570: медиана БРВ составила 0 и 15 мес соответственно ($p = 0,072$), что согласуется с литературными данными [23]. Однако при применении иматиниба на фоне опухолевой прогрессии наблюдается увеличение ОВ пациентов с ГИСО с делецией $p.W557_K558del$ (медиана ОВ 124 мес, 10-летняя ОВ – 50 %). Таким образом, выравнивается статистическая разница в выживаемости пациентов с ГИСО с делециями в центре 11-го экзона *KIT* (медиана ОВ – 98 мес, 10-летняя ОВ – 30 %) и с делецией $p.W557_K558del$, что может быть связано с чувствительностью к ТКИ (рис. 5, в). В пользу этого свидетельствует то, что пациенты с $p.W557_K558del$ имеют низкие показатели БРВ при проведении адьювантной терапии в течение 1 года, но не при 3-летней адьювантной терапии иматинибом [23].

Особое внимание привлекают редкие случаи с одновременным наличием 2 мутаций в первичных ГИСО, обычно это молодые пациенты. В 6 ГИСО присутствовали одновременно 2 мутации *KIT* в одних и тех же препаратах ДНК. В 4 ГИСО выявлены мутации в 11-м экзоне: 1) Y568C и $p.Y570_Y578del$; 2) $p.K550N$ и $p.K558P$; 3) $p.M552_K558del$ и $p.L576F$ homo; 4) $p.Y553D$ и $p.G565_567del^*$. Так, у 39-летнего пациента с ГИСО желудка выявлены мутации 3 остатков тирозина ($p.Y568C$ и $p.Y570_Y578del$) в 11-м экзоне, которые необходимы для аутофосфорилирования рецептора КИТ, мутации ранее одновременно описаны не были. Пациент не ответил на иматиниб и прожил всего 35 мес после операции.

Еще в 2 ГИСО выявлены одновременно мутации в 11-м экзоне и в 9-м или 13-м экзонах *KIT*. У 38-летней пациентки развилась опухоль тонкой кишки с делецией в 11-м экзоне $p.Q556_D572del$ и нонсенс-мутацией в 9-м экзоне $p.Q485term$ (с.1542 C>T). Пациентка прожила 58 мес, рецидив появился через 43 мес после лечения. У 44-летней пациентки в первичной ЭГИСО обнаружены мутации в 11-м ($p.D572G$ homo) и 13-м

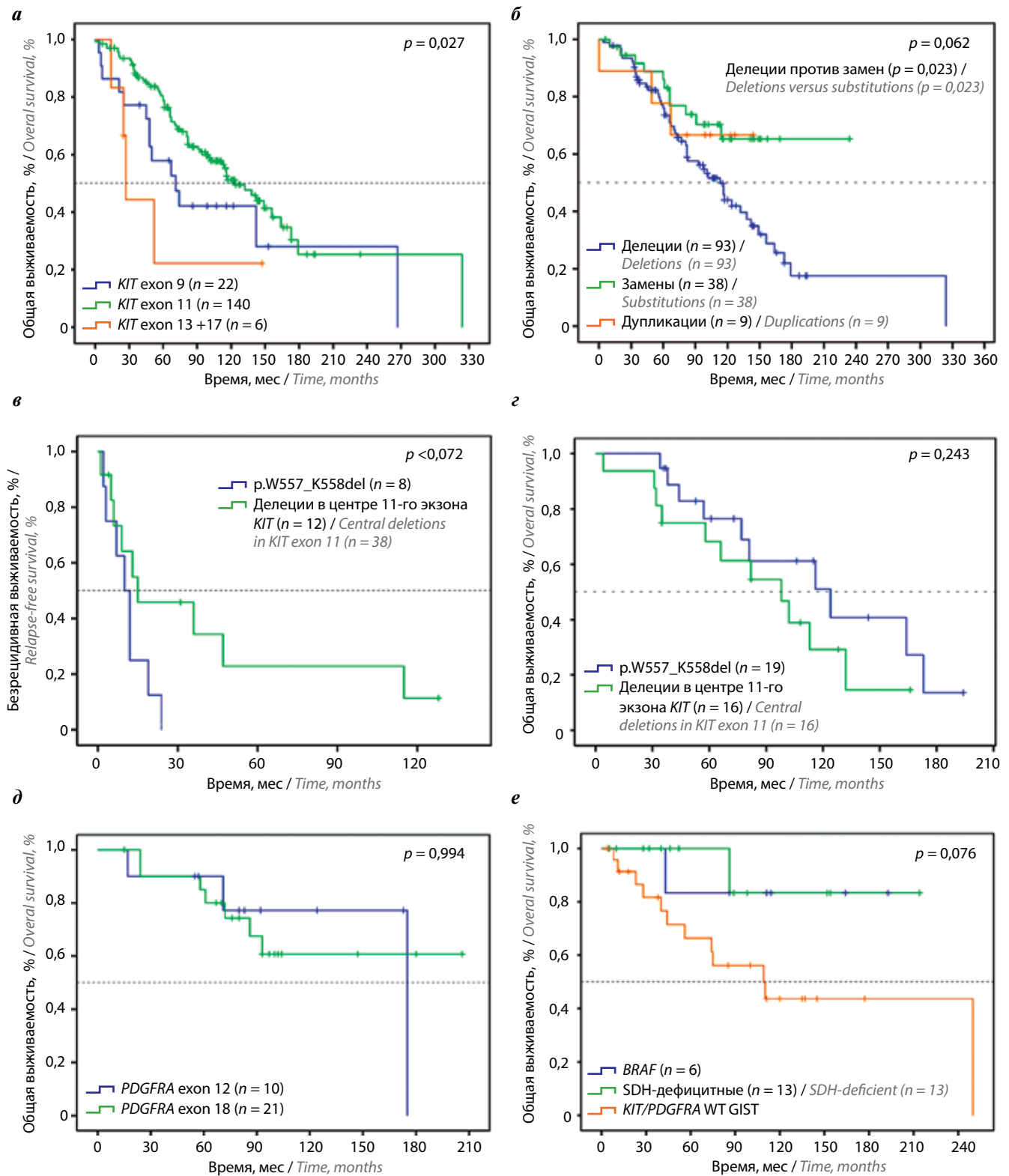


Рис. 5. Результаты анализа выживаемости пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО): а – общей выживаемости больных с мутациями в различных экзонах KIT ; б – общей выживаемости больных с делециями, заменами и дупликациями в 11-м экзоне KIT ; в – безрецидивной выживаемости больных с делецией $p.W557_K558del$ и делециями в центре 11-го экзона KIT после операции; г – общей выживаемости больных с делецией $p.W557_K558del$ и в центре 11-го экзона KIT , получавших комбинированное лечение; д – общей выживаемости больных с мутациями в 12-м и 18-м экзонах $PDGFRA$; е – общей выживаемости больных с ГИСО дикого типа

Fig. 5. Results of survival analysis of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST): а – overall survival of patients with mutations in different exons of KIT ; б – overall survival of patients with deletions, substitutions and duplications in KIT exon 11; в – relapse-free survival of patients with deletion $p.W557_K558del$ and deletions in the center of KIT exon 11 after operation; г – overall survival of patients with deletion $p.W557_K558del$ and deletions in the center of KIT exon 11 that received combined therapy; д – overall survival of patients with mutations in $PDGFRA$ exons 12 and 18; е – overall survival of patients with WT GIST

(р.Y646C) экзонах *KIT*, а также сайлент-мутации в 11-м экзоне *KIT* (р.L576L) и 18-м экзоне *PDGFRA* (р.I831I), что свидетельствует о высокой генетической нестабильности. После применения иматиниба была определена вторичная мутация в 17-м экзоне *KIT* (р.D820H), больная прожила всего 25 мес после начала наблюдения.

Пациенты с мутациями *PDGFRA* характеризуются более высокой выживаемостью, при этом нет существенных различий в локализации мутации, хотя выживаемость у пациентов с мутацией в 12-м экзоне *PDGFRA* выше, что подтверждает данные литературы. При сравнении пациентов с ГИСО с мутациями в 18-м и 12-м экзонах *PDGFRA* медиана ОВ не достигнута; 5- и 10-летняя ОВ при мутации в 18-м экзоне – 85 и 60 %, а для пациентов с мутациями в 12-м экзоне 5- и 10-летняя ОВ составила 90 и 77 % (рис. 5, д).

Характеристика и выживаемость пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями дикого типа (*KIT/PDGFRA* WT). Мутации *KIT/PDGFRA* не обнаружены у 45 (18,4 %) пациентов (так называемые ГИСО дикого типа), среди них преобладали женщины ($n = 30$), медиана возраста составила 49,5 года. Из 45 пациентов у 6 детей в возрасте до 19 лет диагностировали ГИСО желудка. Экспрессия CD117 отмечена в 81,8 % (36/44), CD34 – в 63 % (24/38) ГИСО дикого типа. Восемь пациентов имели наследственные синдромы: у 6 пациентов выявлена неполная триада Карнея и у 2 больных с ГИСО двенадцатиперстной кишки был диагностирован нейрофиброматоз 1-го типа.

Нельзя не отметить тенденцию к более высоким показателям ОВ у 45 пациентов с ГИСО дикого типа: 10- и 20-летняя ОВ составила 59 %, медиана ОВ 250 мес (рис. 4, д). Однако группа пациентов с ГИСО дикого типа неоднородна.

Для выявления SDH-дефицитных ГИСО был использован ИГХ-тест на экспрессию SDHB, поскольку его отсутствие является маркером SDH-дефицита у пациентов с синдромом Карнея–Стратакиса или триадой Карнея и проявляется при мутации любого из генов *SDH* ввиду нарушения компоновки SDH-комплекса [44]. Материал для исследования был доступен только у 20 пациентов с ГИСО дикого типа и дефицит SDH был выявлен у 13 из 20 тестированных пациентов. Остальные 7 образцов ГИСО дикого типа, были SDH-компетентны и четырежды негативны (quaduple-negative). Таким образом, как минимум, 28,9 % (13 из 45) ГИСО дикого типа были SDH-дефицитными и имели неплохую выживаемость. SDH-дефицитные ГИСО локализовались в желудке, 11 из 13 пациентов – женщины, у 4 из них был наследственный синдром, медиана возраста составила 32 года. У 11 из 13 (84,6 %) пациентов с SDH-дефицитным ГИСО возникли метастазы (см. таблицу). Тем не менее 10- и 15-летняя ОВ составила 82 % (рис. 5, е).

Группа SDH-компетентных ГИСО дикого типа включала 6 из 45 (13,3 %) пациентов с мутацией

BRAFV600E. Большинство пациенток – женщины, опухоли чаще возникали в желудке, метастазы отсутствовали, что коррелирует с данными литературы [31]. Десятилетняя ОВ составила 84 %, медиана ОВ 97 мес (рис. 5, е).

К пациентам с ГИСО дикого типа с активацией MAPK-пути относятся 2 пациента с нейрофиброматозом 1-го типа и опухолью 12-перстной кишки с метастазами на брюшине (ОВ данных пациентов составила 36 и 48 мес).

Среди остальных 24 пациентов с ГИСО дикого типа 7 человек имели четырежды негативную (*KIT/PDGFRA/BRAF/SDH* WT) ГИСО, и 17 человек имели опухоли *KIT/PDGFRA* WT, дальнейшее исследование мутационного статуса которых было невозможно ввиду отсутствия материала. Их ОВ оказалась хуже (рис. 5, е).

ОБСУЖДЕНИЕ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли – чрезвычайно гетерогенная группа сарком ЖКТ. Можно выделить несколько подтипов ГИСО, в которых молекулярная характеристика достаточно четко связана с локализацией, степенью злокачественности и риском прогрессии опухоли.

В настоящей работе проведен анализ отдаленной (10–15-летней) ОВ 244 пациентов с ГИСО с различными молекулярными характеристиками. Наиболее распространены ГИСО с делециями 11-го экзона *KIT*, которые встречаются в различных отделах ЖКТ, чаще в тонкой кишке, тогда как замены и дупликации в 11-м экзоне чаще встречаются в опухолях желудка. Всего мутации в 11-м экзоне выявлены в 140 ГИСО (57,4 %), причем делеции в 11-м экзоне – в 38,1 % опухолей. Делеции в 11-м экзоне *KIT* обнаружены у 22 из 49 (44,9 %) пациентов с ГИСО с первичными метастазами и у 71 из 195 (36,4 %) пациентов с ГИСО без метастазов. Следует отметить, что в нашем исследовании первичные метастазы имели 20,1 % пациентов.

Дупликации в 9-м экзоне *KIT* преобладают в ГИСО тонкой кишки, но могут встречаться в опухолях разной локализации [2–4, 13, 17–20]. Медиана возраста пациентов с ГИСО с мутациями в 9-м экзоне (54,5 года) и делециями 11-го экзона *KIT* (54 года) на 5–10 лет меньше, чем у пациентов с заменами (59,5 года) и дупликациями *KIT* (64 года). Любопытно, что низкие показатели ОВ пациентов с ГИСО с мутацией в 9-м экзоне связывают не с типом мутации и не с локализацией в тонкой кишке, а с внежелудочной локализацией ГИСО, поскольку ОВ выше в опухолях желудка [10, 16–19]. В нашей выборке из 22 опухолей с мутацией в 9-м экзоне было 17 ГИСО тонкой кишки и только 2 ГИСО желудка. В то же время опухоли желудка с мутациями в 13-м и 17-м экзонах *KIT* чрезвычайно агрессивны и отличаются низкой ОВ (см. рис. 5, а), тогда как ГИСО тонкой кишки с мутациями в 13-м и 17-м экзонах *KIT* имеют достаточно хорошие показатели БРВ [18].

Согласно классификации Миттенена, которая является основой более поздних классификаций ГИСО, риск прогрессии определяется локализацией, размером и митотическим индексом опухоли [2, 10, 16, 18]. В нашем исследовании высокий митотический индекс (HRF >5/50) наблюдался в 76 % ГИСО с мутациями в 9-м экзоне, в 85 % – с делециями, в 60 % – с заменами в 11-м экзоне и только в 33 % ГИСО с дупликациями в 11-м экзоне *KIT*. Образцы ГИСО с дупликациями в 11-м экзоне *KIT* имели веретенноклеточный фенотип, в 77 % случаев локализовались в желудке и пищеводе, в 66 % случаев возникли у женщин и не метастазировали (см. таблицу). Медиана возраста пациентов этой группы (64 года) значительно превышала медиану возраста пациентов с ГИСО (56 лет). Совокупность приведенных данных объясняет более высокие показатели ОБ у пациентов с дупликациями в 11-м экзоне *KIT* (см. рис. 5, б).

У пациентов с ГИСО с мутациями *PDGFRA* показатели 15-летней общей выживаемости составили 43 %, медиана ОБ 175 мес, тогда как у пациентов с мутацией *KIT* 15-летняя выживаемость составила 23 %, медиана ОБ 117 мес, что свидетельствует о более благоприятном исходе заболевания. Все ГИСО с миссенс-мутациями в 18-м и 12-м экзонах *PDGFRA* располагались в желудке (в отличие от ГИСО с делециями в 18-м экзоне и сайлент-мутациями в 12-м экзоне) и не давали метастазов. Большинство ГИСО с мутациями *PDGFRA*, в отличие от ГИСО с мутациями *KIT*, имели эпителиоидный или смешанный фенотип (74 %, 23/31). Среди ГИСО с мутациями *PDGFRA* отмечен такой же процент опухолей размером >10 см (55 %), что и с мутациями *KIT* (52 %), но меньше опухолей с высоким митотическим индексом HRF >5/50 (45 %, 13/29), чем среди ГИСО с мутациями в 11-м экзоне *KIT* (73 %, 94/129). Полученные данные подтверждают, что решающими факторами прогноза являются локализация и митотический индекс.

Среди 244 пациентов выявлено 6 ГИСО с двумя одновременными значимыми мутациями *KIT*, одна из которых была в 11-м экзоне. Еще в 2 ГИСО выявлены мутации в 11-м экзоне и 9-м или 13-м экзонах *KIT*. Одновременное наличие нескольких мутаций *KIT* в первичной опухоли чаще наблюдалось у молодых пациентов и является неблагоприятным признаком. Такие пациенты не отвечали на иматиниб и погибали вскоре после начала лечения.

Плохим прогностическим признаком является наличие мутации *KIT*, начинающейся в интроне [45, 46]. В опухолях прямой кишки и желудка выявлены делеции (р.К550_P551del и р.К550_K558del), которые начинаются в 10-м интроне. Пациенты прожили всего 73 и 36 мес, несмотря на терапию иматинибом, так как у них возникли рецидивы, при том что у пациентов с ГИСО прямой кишки и желудка достаточно высокие показатели ОБ, медиана 156 и 173 мес соответственно (см. рис. 4, б).

Еще одним неблагоприятным фактором прогноза ГИСО являются гомозиготные мутации *KIT* [46]. В 9 (3,7 %) ГИСО разной локализации выявлены гомозиготные замены (р.V560D ($n = 2$), р.D572G, р.L576P, р.N822K) или делеции (р.E554_V559del, р.K558_G565delinsR, р.V555_P573delinsA, р.V560_L576del), чаще у молодых пациентов (средний возраст – 47,7 года). Несмотря на таргетную терапию, пациенты прожили всего 20–80 мес, развились метастазы, тогда как медиана ОБ пациентов с мутациями *KIT* составляет 124 мес, а с миссенс-мутациями *KIT* – не достигнута. Таким образом, высокая генетическая нестабильность у молодых пациентов является неблагоприятным прогностическим признаком, что коррелирует с данными других авторов [18].

Гастроинтестинальные стромальные опухоли различаются по ответу на терапию ТКИ, при этом определяющим является молекулярная характеристика опухоли. В нашей когорте были пациенты, получавшие различные варианты комбинированного лечения. Показатели общей выживаемости 54 пациентов, не имевших рецидивов после хирургического лечения, значительно выше, чем пациентов, получавших различные виды таргетной терапии, поскольку они имели ГИСО 1-й степени злокачественности (опухоль <5 см и HRF <5/50), несмотря на различные генетические нарушения (см. рис. 4, е), что подтверждает более ранние наблюдения [17]. При сравнении ОБ 1000 пациентов, получивших хирургическое лечение в пре- и постиматинибную эру, установлено, что в эпоху иматиниба из факторов прогноза (локализация, размер опухоли и митотический индекс) критичен только размер опухоли >10 см [47].

Более благоприятный прогноз имеют пациенты с отсутствием мутаций *KIT/PDGFRA* (с ГИСО дикого типа), хотя среди них в 2 раза выше процент метастатических опухолей (35,5 %; 16/45), чем у пациентов с мутациями *KIT/PDGFRA* (17,0 %; 33/195). Однако группа ГИСО дикого типа неоднородна, метастазы имеют 0/6 пациентов с мутациями *BRAF*, 2/2 – с нейрофиброматозом 1-го типа, 11/13 – с SDH-дефицитным ГИСО и 3/24 – с *KIT/PDGFRA* WT (см. таблицу, рис. 4, е).

Наилучшие показатели ОБ у пациентов с мутациями *BRAF*: большинство пациенток – женщины, опухоли чаще поражали желудок, метастазы отсутствовали, что коррелирует с данными литературы [31]. Подтверждены низкие показатели ОБ у пациентов с ГИСО с синдромом нейрофиброматоза 1-го типа, ГИСО с мутациями *NF1* не отвечают на ТКИ [36, 37]. Значительно лучше ОБ у пациентов с SDH-дефицитной стромальной опухолью желудка, это преимущественно молодые женщины, 4 из 13 имели наследственные синдромы, у 84,6 % (11/13) развились метастазы. Тем не менее общая 10- и 15-летняя выживаемость у пациентов с SDH-дефицитной ГИСО составила 82 %, медиана не достигнута.

Таким образом, драйверные мутации выявлены в 21 из 45 ГИСО дикого типа, а для 24 опухолей генетические нарушения неизвестны. Следует напомнить, что из них 7 опухолей представляли собой четырежды негативные ГИСО дикого типа (*KIT/PDGFR/BR/SDH WT*). Показатели общей 10- и 15-летней выживаемости 24 пациентов с ГИСО дикого типа хуже (43 %), чем пациентов с *SDH*-дефицитной ГИСО (82 %), причем кривая ОБ 24 пациентов указывает на гетерогенность группы. Анализ клинической картины показал, что 6 из 24 пациентов – молодые женщины (16–38 лет), картина заболевания которых указывает на возможный *SDH*-дефицит. Однако мы не можем это проверить ввиду отсутствия материала для ИГХ-анализа (блоков операционных биопсий).

С другой стороны, среди 24 пациентов были и пожилые люди (59–74 года), которые ответили на терапию иматинибом и жили более 10–15 лет. В связи с этим следует отметить сообщение итальянских авторов, которые при использовании NGS обнаружили среди ГИСО дикого типа 20 % случаев с мутациями

KIT, которые не были выявлены при использовании прямого секвенирования по Сэнгеру из-за низкой (12–16 %) частоты мутантного аллеля [48]. Нельзя исключить, что некоторые наши пациенты также имели низкую частоту аллельных мутаций *KIT* или *PDGFRA*, которые были чувствительны к иматинибу и другим ТКИ, но мы их не выявили прямым секвенированием. Высокая чувствительность этой группы пациентов к ТКИ указывает на целесообразность применения таргетной терапии иматинибом для пациентов с ГИСО дикого типа. Несомненно, что для полного выявления драйверных мутаций в группе ГИСО дикого типа необходимо применение NGS.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-генетическое многообразие ГИСО отражается на выживаемости пациентов, чувствительности опухоли к различным препаратам таргетной терапии и позволяет предвидеть прогноз заболевания. Молекулярно-генетический анализ должен быть стандартом обследования первичных и метастатических стромальных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438(1): 1–12. DOI: 10.1007/s004280000338.
- Corless C.L., Barnett C.M., Heinrich M.C. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer* 2011;11(12):865–78. DOI: 10.1038/nrc3143.
- Joensuu H., Hohenberger P., Corless C.L. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2013;382:973–83. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62398-3.
- Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В. Генетические особенности и маркеры гастроинтестинальных стромальных опухолей. В кн.: Молекулярный канцерогенез. М.: АБВ-пресс, 2016. С. 300–322. [Mazurenko N.N., Tsyganova I.V. Genetic peculiarities and markers of gastrointestinal stromal tumors. In: *Molecular carcinogenesis*. Moscow: "ABV-press", 2016. P. 300–322. (In Russ.)].
- Søreide K., Sandvik O.M., Søreide J.A. et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2016;40:39–46. DOI: 10.1016/j.canep.2015.10.031.
- Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F., Meis-Kindblom J.M. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152(5):1259–69.
- Sarlomo-Rikala M., Kovatich A.J., Barusevicius A., Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998;11(8):728–34.
- Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279(5350):577–80. DOI: 10.1126/science.279.5350.577.
- Heinrich M.C., Corless C.L., Duensing A. et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299(5607):708–10. DOI: 10.1126/science.1079666.
- 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; 29(1):52–68. DOI: 10.1097/01.pas.0000146010.92933.de.
- Corless C.L., Schroeder A., Griffith D. et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005;23(23):5357–64. DOI: 10.1200/JCO.2005.14.068.
- Беляков И.С., Анурова О.А., Снигур П.В. и др. Мутации генов *c-KIT* и *PDGFRA* и клинико-морфологические особенности стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Вопросы онкологии 2007;53(6):677–81. [Belyakov I.S., Anurova O.A., Snigur P.V. et al. *c-KIT* and *PDGFRA* mutations and clinico-morphological features of gastrointestinal stromal tumors. *Voprosy onkologii = Problems in oncology* 2007; 53(6):677–81. (In Russ.)].
- Цыганова И.В., Беляков И.С., Анурова О.А., Мазуренко Н.Н. Прогностическое значение мутаций генов *KIT* и *PDGFRA* в гастроинтестинальных стромальных опухолях. Молекулярная медицина 2015;2:61–4. [Tsyganova I.V., Belyakov I.S., Anurova O.A., Mazurenko N.N. Prognostic significance of *KIT* and *PDGFRA* mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Molecular medicine* 2015;2:61–4. (In Russ.)].
- Postow M.A., Robson M.E. Inherited gastrointestinal stromal tumor syndromes: mutations, clinical features, and therapeutic implications. *Clin Sarcoma Res* 2012;2(1):16. DOI: 10.1186/2045-3329-2-16.
- Agaimy A., Wünsch P.H., Hofstaedter F. et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007;31(1):113–20. DOI: 10.1097/01.pas.0000213307.05811.f0.
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23(2):70–83. DOI: 10.1053/j.semdp.2006.09.001.

17. Цыганова И.В., Анурова О.А., Мазуренко Н.Н. Морфологические особенности и критерии прогноза стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Архив патологии 2011;73(6):37–42. [Tsyganova I.V., Anurova O.A., Mazurenko N.N. Morphological characteristics and prognostic criteria for gastrointestinal stromal tumors. Arkh Patol 2011;73(6):37–42. (In Russ.)].
18. Joensuu H., Rutkowski P., Nishida T. et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. J Clin Oncol 2015;33(6):634–42. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.4970.
19. Wozniak A., Rutkowski P., Schöffski P. et al. Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on Contica GIST. Clin Cancer Res 2014;20:6105–16. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1677.
20. Corless C.L., Ballman K.V., Antonescu C.R. et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. J Clin Oncol 2014;32(15):1563–70. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.2046.
21. Zhang H., Liu Q. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: a review. Transl Oncol 2020;13(10):100812. DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100812.
22. Joensuu H., Roberts P.J., Sarlomo-Rikala M. et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. N Engl J Med 2001;344(14):1052–6. DOI: 10.1056/NEJM200104053441404.
23. Joensuu H., Wardelmann E., Sihto H. et al. Effect of KIT and PDGFRA mutations on survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with adjuvant imatinib: an exploratory analysis of a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2017;3(5):602–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5751.
24. Liu P., Tan F., Liu H. et al. The use of molecular subtypes for precision therapy of recurrent and metastatic gastrointestinal stromal tumor. Onco Targets Ther 2020;13:2433–47. DOI: 10.2147/OTT.S241331.
25. Nishida T., Yoshinaga S., Takahashi T., Naito Y. Recent progress and challenges in the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors. Cancers (Basel) 2021;13(13):3158. DOI: 10.3390/cancers13133158.
26. Patel S.R., Reichardt P. An updated review of the treatment landscape for advanced gastrointestinal stromal tumors. Cancer 2021;127(13):2187–95. DOI: 10.1002/cncr.33630.
27. Wada R., Arai H., Kure S. et al. “Wild type” GIST: clinico-pathological features and clinical practice. Pathol Int 2016;66(8):431–7. DOI: 10.1111/pin.12431.
28. Janeway K.A., Kim S.Y., Lodish M. et al. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108(1):314–8. DOI: 10.1073/pnas.1009199108.
29. Boikos S.A., Pappo A.S., Killian J.K. et al. Molecular subtypes of KIT/PDGFR wild-type gastrointestinal stromal tumors: a report from the national institutes of health gastrointestinal stromal tumor clinic. JAMA Oncol 2016;2(7):922–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.0256.
30. Gopie P., Mei L., Faber A.C. et al. Classification of gastrointestinal stromal tumor syndromes. Endocr Relat Cancer 2018;25(2):R49–58. DOI: 10.1530/ERC-17-0329.
31. Huss S., Pasternack H., Ihle M.A. et al. Clinicopathological and molecular features of a large cohort of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and review of the literature: BRAF mutations in KIT/PDGFR wild-type GISTs are rare events. Hum Pathol 2017;62:206–14. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.01.005.
32. 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(6):1769–76. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2230.
33. Lasota J., Xi L., Coates T. et al. No KRAS mutations found in gastrointestinal stromal tumors (GISTs): molecular genetic study of 514 cases. Mod Pathol. 2013;26(11):1488–91. DOI: 10.1038/modpathol.2013.89.
34. Mavroudis L., Metaxa-Mariatou V., Papoudou-Bai A. et al. Comprehensive molecular screening by next generation sequencing reveals a distinctive mutational profile of *KIT/PDGFR* genes and novel genomic alterations: results from a 20-year cohort of patients with GIST from north-western Greece. ESMO Open 2018;3(3):e000335. DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000335.
35. Ohshima K., Fujiya K., Nagashima T. et al. Driver gene alterations and activated signaling pathways toward malignant progression of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Sci 2019;110(12):3821–33. DOI: 10.1111/cas.14202.
36. 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;30(1):90–6. DOI: 10.1097/01.pas.0000176433.81079.bd.
37. Gasparotto D., Rossi S., Polano M. et al. Quadruple-negative gist is a sentinel for unrecognized neurofibromatosis type 1 syndrome. Clin Cancer Res 2017;23(1):273–82. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0152.
38. Brenca M., Rossi S., Polano M. et al. Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST. J Pathol 2016;238(4):543–9. DOI: 10.1002/path.4677.
39. Shi E., Chmielecki J., Tang C.-M. et al. FGFR1 and NTRK3 actionable alterations in “Wild-Type” gastrointestinal stromal tumors J Transl Med 2016;14(1):339. DOI: 10.1186/s12967-016-1075-6.
40. Wang S., Sun R.Z., Han Q. et al. Genomic study of chinese quadruple-negative GISTs using next-generation sequencing technology. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2021;29(1):34–41. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000842.
41. Pantaleo M.A., Urbini M., Indio V. et al. Genome-wide analysis identifies MEN1 and MAX mutations and a neuro-endocrine-like molecular heterogeneity in quadruple WT GIST. Mol Cancer Res 2017;15(5):553–62. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0376.
42. Beliakov I., Mazurenko N., Anurova O. et al. Analysis of C-KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors. Eur J Cancer Suppl 2005;3(2):216. DOI: 10.1016/S1359-6349(05)81052-3.
43. Стилиди И.С., Архири П.П., Никулин М.П. Хирургическое лечение больных с рецидивными и метастатическими стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта. Вопросы онкологии 2011;57(4):508–12. [Stilidi I.S., Arkhiri P.P., Nikulin M.P. Surgical treatment of relapsing metastatic stromal tumor of the gastrointestinal tract. Voprosy onkologii = Problems in oncology 2011;57(4):508–12. (In Russ.)].
44. Gaal J., Stratakis C.A., Carney J.A. et al. SDHB immunohistochemistry: a useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. Mod Pathol 2011;24(1):147–51. DOI: 10.1038/modpathol.2010.185.
45. Corless C.L., McGreevey L., Town A. et al. KIT gene deletions at the intron 10-exon 11 boundary in GI stromal tumors. J Mol Diagn 2004;6(4):366–70. DOI: 10.1016/S1525-1578(10)60533-8.
46. Shen Y.Y., Ma X.L., Wang M. et al. Exon 11 homozygous mutations and intron 10/exon 11 junction deletions in the *KIT* gene are associated with poor prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumors. Cancer Med 2020;9(18):6485–96. DOI: 10.1002/cam4.3212.
47. Cavnar M.J., Seier K., Curtin C. et al. Outcome of 1000 patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) treated by surgery in the pre- and post-imatinib eras. Ann Surg 2021;273(1):128–38. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003277.
48. Astolfi A., Indio V., Nannini M. et al. Targeted deep sequencing uncovers cryptic KIT mutations in KIT/PDGFR/SDH/RAS-P Wild-Type GIST. Front Oncol 2020;10:504. DOI: 10.3389/fonc.2020.00504.

Благодарность. Авторы выражают благодарность к.м.н. И.С. Белякову за анализ мутаций и к.м.н. Д.А. Филоненко за проведение лекарственного лечения пациентов с ГИСО.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to I.S. Belyakov, M.D., Ph.D., for the analysis of mutations and D.A. Filonenko, M.D., Ph.D. for the drug treatment of patients with GISTs.

Вклад авторов

Н.Н. Мазуренко: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование статьи;

В.В. Югай: разработка дизайна исследования, сбор и систематизация клинического материала, анализ полученных данных, создание графического материала, редактирование статьи;

И.В. Цыганова: проведение генетического исследования, анализ полученных данных;

М.П. Никулин, П.П. Архири: сбор и характеристика клинического материала, редактирование статьи;

О.А. Анурова: патоморфологическая характеристика опухолевого материала;

Н.А. Козлов: определение SDH-дефицитных ГИСО;

И.С. Стилиди: руководство проектом, организация исследования.

Authors' contribution

N.N. Mazurenko: development of the concept and design of the study, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing, article editing;

V.V. Yugai: development of research design, collection and systematization of clinical material, analysis of the data obtained, creation of graphic material, article editing;

I.V. Tsyganova: conducting a genetic study, analyzing the data obtained;

M.P. Nikulin, P.P. Arkhiri: collection and characterization of clinical material, article editing;

O.A. Anurova: pathomorphological characteristics of tumor material;

N.A. Kozlov: definition of SDH-deficient GISTs;

I.S. Stilidi: project management, organization of research.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Н. Мазуренко / N.N. Mazurenko: <https://orcid.org/0000-0003-4767-6983>

В.В. Югай / V.V. Yugai: <https://orcid.org/0000-0001-6169-2723>

И.В. Цыганова / I.V. Tsyganova: <https://orcid.org/0000-0002-3388-7547>

М.П. Никулин / M.P. Nikulin: <https://orcid.org/0000-0002-9608-4696>

П.П. Архири / P.P. Arkhiri: <https://orcid.org/0000-0002-6791-2923>

О.А. Анурова / O.A. Anurova: <https://orcid.org/0000-0003-2547-4846>

Н.А. Козлов / N.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты, а также родители пациентов моложе 18 лет подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The protocol of the study was approved by the local ethics committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients, as well as parents of patients under the age of 18, signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.04.2022. **Принята к публикации:** 26.05.2022.

Article submitted: 19.04.2022. **Accepted for publication:** 26.05.2022.