

DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-17-29



Иммунотерапия гастроинтестинальных стромальных опухолей: состояние вопроса и перспективы

С.В. Бойчук¹⁻³, С.А. Абдураева¹, П.Б. Копнин⁴

¹Кафедра общей патологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49;

²Научно-исследовательская лаборатория «Биомаркер», Институт фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18, корп. 1;

³кафедра радиотерапии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Сергей Васильевич Бойчук boichuksergei@mail.ru

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) происходят от веретенновидных интерстициальных клеток Кахаля и характеризуются наличием мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA*, кодирующих одноименные тирозинкиназные рецепторы. Основным принципом лекарственной терапии пациентов с данными новообразованиями (в том числе неоперабельных, рецидивирующих и метастатических форм) является назначение им таргетных препаратов, ингибирующих активность вышеуказанных рецепторных тирозинкиназ. Несмотря на высокую эффективность этих лекарственных средств, в первую очередь иматиниба мезилата (гливек), в лечении ГИСО, у подавляющего большинства пациентов спустя 1,5–2 года после начала таргетной терапии развивается резистентность опухоли к данным препаратам, что диктует необходимость пересмотра тактики лечения и последующего назначения препаратов терапии 2, 3 и 4-й линий. В обзоре рассматриваются основные молекулярно-генетические варианты ГИСО, современные принципы их лечения, а также механизмы первичной и вторичной резистентности данных новообразований к таргетным препаратам. Также описываются механизмы взаимодействия клеток иммунной системы с ГИСО, взаимосвязь мутационного и иммунного профилей опухолей, перспективные подходы к иммунотерапии этих новообразований и приводятся данные о текущих клинических испытаниях, направленных на коррекцию основных звеньев иммунной системы у пациентов с ГИСО.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, молекулярно-генетический профиль, первичная резистентность, вторичная резистентность, таргетные препараты, иммунное микроокружение, иммунотерапия

Для цитирования: Бойчук С.В., Абдураева С.А., Копнин П.Б. Иммунотерапия гастроинтестинальных стромальных опухолей: состояние вопроса и перспективы. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(2):17–29. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-17-29

Immunotherapy of gastrointestinal stromal tumors: current view and future directions

S. V. Boichuk¹⁻³, S. A. Abduraeva¹, P. B. Kopnin⁴

¹Department of Pathology of Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan 420012, Russia;

²“Biomarker” Research Laboratory, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Bld. 1, 18 Kremlevskaya St.; Kazan 420008, Russia;

³Department of Radiotherapy and Radiology of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Sergei Vasilievich Boichuk boichuksergei@mail.ru

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are most common mesenchymal tumors in gastrointestinal tract which originate from interstitial cells of Cajal and characterized by the mutations in the *KIT* or *PDGFRA* tyrosine kinase receptors. Thus,

the common therapeutic approach for GIST therapy (including metastatic, recurrent and non-resectable forms) is based on inhibition of activities of receptor tyrosine kinases indicated above by corresponding receptor tyrosine kinase inhibitors, including first-line therapeutic agent imatinib mesylate – Gleevec. Despite of high efficacy of IM-based therapy, most of GIST patients acquire resistance to this receptor tyrosine kinase inhibitor, which in turn requires second-, third- and fourth-line therapies. The review also describes the common molecular and genetic variants of GIST and the mechanisms of primary and secondary GIST resistance to the targeted-based therapies. In addition, the role of immune microenvironment in GIST and its relationship with tumor's mutational burden are discussed in detail, thereby illustrating the immunotherapy as one of the attractive future directions for GIST therapy. Lastly, the manuscript provides the information about the ongoing clinical trials of GIST immunotherapy.

Keywords: gastrointestinal stromal tumors, molecular and genetic profile, primary resistance, secondary resistance, targeted drugs, immune microenvironment, immunotherapy

For citation: Boichuk S.V., Abduraeva S.A., Kopnin P.B. Immunotherapy of gastrointestinal stromal tumors: current view and future directions. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2023; 10(2):17–29. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-17-29

ВВЕДЕНИЕ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) представляют собой злокачественные мезенхимальные новообразования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), происходящие от веретенновидных интерстициальных клеток Кахала, которые выполняют функцию пейсмейкеров, регулирующих перистальтику ЖКТ [1]. В структуре онкологических заболеваний пищеварительного тракта доля ГИСО составляет не более 1–2 %, тем не менее они являются самыми распространенными мезенхимальными опухолями этой локализации (80 % случаев) [2]. Частота встречаемости ГИСО у представителей европеоидной расы в 2 раза ниже, чем у представителей негроидной расы, и в 1,5 раза меньше, чем у представителей других рас. В России данная патология несколько чаще диагностируется у женщин (57,5 %); средний возраст заболевших составляет 54,4 года [3].

Гастроинтестинальные стромальные опухоли могут развиваться в любом отделе пищеварительного тракта, но наиболее часто они локализируются в желудке (50–60 % случаев) и тонкой кишке (25–35 % случаев); гораздо реже данная патология обнаруживается в ободочной кишке (5 % случаев) и прямой кишке (5 % случаев). Экстрагастральные ГИСО крайне редко выявляют в брыжейке, сальнике и пищеводе [3–5]. Наиболее распространенными клиническими симптомами ГИСО являются дискомфорт и боли в животе, тошнота, потеря массы тела, утомляемость, желудочно-кишечные кровотечения. Кровотечения варьируют от хронических скрытых, часто приводящих к анемии, до острых угрожающих жизни эпизодов мелены или кровавой рвоты. Иногда при ГИСО наблюдаются другие неотложные состояния, такие как кишечная непроходимость или разрыв опухоли с гемоперитонеумом. Почти треть этих опухолей выявляют случайно во время хирургических, визуализирующих процедур или эндоскопического скрининга рака желудка. Некоторые ректальные ГИСО обнаруживают при осмотре предстательной железы или в ходе гинекологического осмотра [6].

Большинство выявляемых в настоящее время ГИСО представляют собой локализованные опухоли размером <5 см. В целом эти новообразования тонкой кишки крупнее, а количество метастазирующих опухолей больше по сравнению с ГИСО желудка. Брюшная полость и печень являются типичными местами метастазирования данных опухолей, в то время как костные, кожные и периферические метастазы в мягких тканях встречаются редко. В отличие от других разновидностей сарком злокачественные ГИСО очень редко метастазируют в легкие, даже если они имеют обширные метастазы другой локализации. В то время как при некоторых ГИСО метастазы развиваются в течение 1–2 лет или ранее, метастатическое распространение опухоли обычно происходит после длительного временного интервала [6]. Это обуславливает необходимость длительного наблюдения за пациентами с ГИСО. Чрезвычайная вариабельность клинического течения и прогноза заболевания связана с разной чувствительностью к применяемой в настоящее время таргетной терапии, а также с тем, что ГИСО представляют собой чрезвычайно гетерогенную группу опухолей, различающихся как по гистологическому строению (эпителиоидно-клеточный, веретенноклеточный и смешанный типы), локализации и размеру новообразования, так и по молекулярно-генетическому статусу [7].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

В настоящее время установлено, что основным патогенетическим фактором ГИСО является наличие в опухолевых клетках активирующих мутаций протоонкогена *KIT* [8]. Гиперэкспрессия *KIT* выявляется в 75–85 % случаев всех ГИСО и обуславливает их интенсивное иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание антителами к антигену CD117, являющееся в настоящее время одним из основных диагностических критериев данной патологии [9, 10]. Паттерн мутаций *KIT* в ГИСО весьма разнообразен и включает в себя

более 300 разновидностей [11]. К наиболее часто встречающимся из них относят мутации в 9-м и 11-м экзонах *KIT*, кодирующих подмембранный и внеклеточный домены рецептора соответственно. Мутации в 11-м экзоне этого гена встречаются наиболее часто (60–70 % случаев ГИСО), к тому же опухоли, в которых обнаруживают делеции в данной области, в большинстве случаев клинически более агрессивны, чем опухоли с однонуклеотидными заменами. В свою очередь, миссенс-мутации в 11-м экзоне *KIT* ассоциированы с более благоприятным прогнозом и встречаются в 20–30 % случаев ГИСО. Аналогичным образом дупликации в 11-м экзоне этого гена – относительно редкие мутации, которые чаще всего наблюдаются в стромальных опухолях желудка и связаны с благоприятным прогнозом [12]. Мутации в 9-м экзоне *KIT* (до 10 % ГИСО) преимущественно встречаются в опухолях тонкой кишки и часто бывают ассоциированы с агрессивным течением заболевания [13]. Гораздо реже (1–2 % ГИСО) обнаруживают первичные мутации в 13-м и 17-м экзонах *KIT*, кодирующих тирозинкиназные домены данного рецептора, при этом основным типом мутаций являются замены (например, K642E и N822K соответственно). Мутации в 13-м и 17-м экзонах *KIT*, кодирующих тирозинкиназные домены рецептора, встречаются преимущественно в опухолях тонкой кишки, так же как и дупликации в 9-м экзоне *KIT*. Большинство таких опухолей имеют высокую степень злокачественности, отличаются низкой чувствительностью к таргетному препарату иматиниба мезилату (ИМ) (гливеку) и неблагоприятным прогнозом заболевания [14].

В 2003 г. было установлено, что помимо активирующих мутаций *KIT* патогенетическим фактором ГИСО (5–7 % случаев) может являться активирующая мутация *PDGFRA*, кодирующего рецептор фактора роста тромбоцитов α [15, 16]. Важно отметить, что мутации в *KIT* и *PDGFRA* являются взаимоисключающими [17]. Паттерн мутаций в *PDGFRA* при ГИСО также весьма разнообразен, при этом в основном мутации обнаруживаются в 18-м экзоне. В литературе описаны около 70 разновидностей мутаций в *PDGFRA*, встречающихся при ГИСО [18]. Мутации в *PDGFRA* чаще всего обнаруживают в эпителиоидно-клеточных стромальных опухолях желудка, а также брыжейки и сальника; около 80 % из них представлены точечной заменой в 18-м экзоне (D842V), что обуславливает устойчивость ГИСО к терапии таргетным препаратом ИМ (см. ниже). Другие разновидности мутаций в *PDGFRA* в ГИСО затрагивают 12-й (например, V561D) или 14-й экзон и встречаются крайне редко (1–2 % ГИСО).

В 10–15 % ГИСО мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* выявить не удастся, и в этом случае говорят о ГИСО дикого типа. При молекулярно-генетическом профилировании данных новообразований обнаружено, что они являются разнородной группой, характеризующейся различными активирующими мутациями

в *BRAF* [19], *PIK3CA* [20] и др. Помимо этого, пациенты с ГИСО дикого типа могут иметь наследственные синдромы (нейрофиброматоз 1-го типа, синдром Карнея–Стратакиса или триаду Карнея), при которых обнаруживают герминальные мутации в гене *NFI* или в *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* и *SDHD*, кодирующих субъединицы комплекса сукцинатдегидрогеназы [21–23].

Установлено, что локализация ГИСО и характер мутаций в *KIT* и *PDGFRA* в опухоли коррелируют с показателями общей выживаемости пациентов после хирургического лечения при отсутствии проведения адъювантной терапии, а также могут определять характер ответа опухоли на таргетную терапию. В целом у пациентов с мутациями в *PDGFRA* показатели выживаемости выше, чем у пациентов с мутациями в *KIT* [24, 25]. Точечные мутации и дупликации в 11-м экзоне *KIT* обычно коррелируют с менее агрессивным течением ГИСО по сравнению с делециями в этом же экзоне, в то время как мутации в 9-м экзоне данного гена обычно сочетаются с быстрым прогрессированием заболевания и плохим прогнозом [24, 26].

Детальный анализ взаимосвязи молекулярно-генетического профиля ГИСО и локализации опухоли, ее гистологического типа (эпителиоидно-клеточный, веретенноклеточный и др.), чувствительности к таргетным препаратам не является основной задачей данного обзора. Изучению данного вопроса посвящено большое количество зарубежных и отечественных оригинальных и обзорных статей [27].

ТЕРАПИЯ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

В настоящее время стандартным методом лечения пациентов с ГИСО является радикальная резекция опухоли. Хирургические подходы к терапии данной патологии весьма разнообразны и варьируют в зависимости от размера и расположения опухоли. Малоинвазивные процедуры, такие как лапароскопия, лапароскопическая и эндоскопическая совместная хирургия, могут применяться для лечения пациентов с ГИСО небольших размеров. Опухоли большого размера требуют открытого хирургического вмешательства и проведения обширных резекций, таких как дистальная гастрэктомия при опухолях, поражающих пилорический отдел или области малой кривизны. Тотальная гастрэктомия может потребоваться при больших или множественных и рецидивирующих ГИСО [28].

Внедрение в схему лечения данных больных таргетных препаратов – в первую очередь ИМ (гливека), – используемых в адъювантном режиме, радикальным образом улучшило прогноз заболевания и увеличило продолжительность жизни пациентов с ГИСО с высоким риском развития рецидива, который был стратифицирован путем оценки митотического индекса, локализации и размеров опухоли [29, 30]. Кроме того, ИМ оказался весьма эффективным у больных с неоперабельными, метастатическими и рецидивирующими

формами заболевания. Результаты первого успешного опыта применения данного препарата в качестве монотерапии пациентки с метастатической и рецидивирующей формой ГИСО (400 мг/сут) были опубликованы в 2001 г. [31] и имели революционные последствия для лечения данной патологии. С момента появления научных публикаций в зарубежной литературе [32, 33] и до настоящего времени этот мультикиназный ингибитор эффективно используется в качестве препарата терапии 1-й линии пациентов с данным заболеванием. Тем не менее эффективность ИМ может существенно варьировать; главным фактором, предопределяющим эффективность таргетной терапии ГИСО, является мутационный статус опухоли. В частности, было показано, что ГИСО с мутациями в 11-м экзоне *KIT* наиболее чувствительны к ингибирующему действию данного препарата, в то время как мутации в 13-м или 17-м экзоне этого гена в делают опухоль устойчивой к нему [34]. Аналогичным образом мутация в 18-м экзоне *PDGFRA* (D842V) делает опухоль невосприимчивой к ИМ [35], и с 2020 г. для лечения таких пациентов препаратом выбора является авапритиниб, который будет охарактеризован ниже. Важно отметить, что не только локализация мутации, но и гистологический тип опухоли могут иметь различные предиктивные значения при оценке чувствительности ГИСО к ИМ. Например, опухоли с делециями в 18-м экзоне *PDGFRA* чувствительны к этому препарату [35], в то время как при некоторых мутациях в 11-м экзоне *KIT* (например, L576P) может наблюдаться ослабление эффекта ИМ [36].

Помимо первичной резистентности ГИСО к ИМ в результате молекулярно-генетических особенностей опухоли важным клиническим аспектом в терапии больных ГИСО является формирование вторичной резистентности опухоли к данному препарату. Было показано, что спустя 1,5–2 года после начала лечения у большинства пациентов с неоперабельными и метастатическими формами ГИСО наблюдаются признаки прогрессирования заболевания, обусловленные вторичной резистентностью опухоли к ИМ [37, 38]. Одним из основных молекулярных механизмов такого явления служит формирование в опухолевых клетках вторичных мутаций в *KIT*, чаще всего представляющих собой однонуклеотидные замены, затрагивающие кодоны в кармане связывания аденозинтрифосфата (АТФ) (13-й и 14-й экзоны) и петлю активации киназы (17-й и 18-й экзоны) [39]. Обнаружено, что вторичные мутации значительно чаще встречаются при ГИСО с первичными мутациями в 11-м экзоне *KIT*, чем при мутациях в 9-м экзоне. В опухолях с первичными мутациями в *PDGFRA* вторичные мутации описаны редко [34]. Помимо вторичных активирующих мутаций в *KIT* вторичная резистентность ГИСО к ИМ может являться следствием других механизмов, среди которых следует отметить амплификацию генов тирозинкиназных рецепторов *KIT* или *PDGFRA* [40], рецеп-

тора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) [41], мутации V600E в гене *BRAF* [19], гиперэкспрессию киназы фокальной адгезии (focal adhesion kinase, FAK) [42], а также «переключение» активационного сигнала с КИТ-сигнального пути на другой путь, обеспечивающий высокий уровень пролиферации опухолевых клеток и их резистентность к ИМ [43–46].

Вышеизложенное свидетельствует о многообразии механизмов формирования вторичной резистентности ГИСО к ИМ, что обуславливает необходимость использования дифференцированного подхода при лечении пациентов с метастатическими и неоперабельными ГИСО, прогрессирующими на фоне продолжающейся терапии данным таргетным препаратом.

На сегодняшний день общепризнанным алгоритмом терапии пациентов с ГИСО, прогрессирующими на фоне продолжающегося лечения ИМ, является назначение в качестве препарата терапии 2-й линии мультикиназного ингибитора сунитиниба малата (сутента), ингибирующего активность тирозинкиназных рецепторов КИТ, фактора роста тромбоцитов α (*PDGFRA*), а также факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGFR), что способствует подавлению ангиогенеза и пролиферации опухолевых клеток [47]. Следует учитывать, что эффективность данного таргетного препарата также зависит от мутационного статуса опухоли. Например, было показано, что сутент активен при мутациях в 11-м экзоне *KIT*, менее эффективен в случае ГИСО, имеющих вторичную резистентность после ИМ, и более эффективен при лечении ГИСО с мутациями в 9-м экзоне *KIT* или ГИСО дикого типа [48]. Более того, этот препарат проявляет высокую ингибирующую активность в отношении ГИСО с мутациями в АТФ-связывающем сайте тирозинкиназного рецептора КИТ (13-й экзон), однако его активность снижается из-за мутаций в области петли активации (17-й и 18-й экзоны) [34].

Препаратом терапии 3-й линии ГИСО является регорафениб (стривага), проявляющий ингибирующую активность в отношении широкого спектра молекулярных мишеней, в том числе VEGFR, PDGFR, КИТ, BRAF и RAF, воздействуя тем самым на ангиогенез и микроокружение опухоли. Сообщалось также, что характер мутаций способен оказывать влияние на терапевтический эффект регорафениба, который оказался успешным в терапии пациентов с ГИСО, имеющих мутации в 11-м экзоне *KIT* или дефицит сукцинатдегидрогеназы (SDH) [49].

В 2019 г. в качестве препарата терапии 4-й линии для пациентов с ГИСО, у которых заболевание прогрессировало на фоне терапии ИМ, сунитинибом и регорафенибом, был рекомендован рипретиниб. Это лекарственное средство является эффективным в отношении большинства как первичных, так и вторичных мутаций *KIT* (в 9, 11, 13, 14, 17 и 18-м экзонах) и *PDGFRA* (в 18-м экзоне), включая мутацию D816V в гене *KIT* и мутацию D842V в гене *PDGFRA2A*, обуславливающих

резистентность опухолей к ранее использованным таргетным препаратам. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования у пациентов с ГИСО, прогрессирующих на фоне терапии препаратами 1–3-й линий, показали значительное увеличение продолжительности периода заболевания без его прогрессирования на фоне терапии рипретинибом по сравнению с контрольной группой [50].

В 2020 г. на основе результатов многоцентрового клинического исследования NAVIGATOR, в ходе которого определялась эффективность лечения пациентов с неоперабельными, метастатическими и рецидивирующими ГИСО с мутациями в 18-м экзоне *PDGFRA* (в том числе D842V), был одобрен авапритиниб, который в настоящее время является препаратом терапии 1-й линии для данной группы больных, ранее не реагировавших на вышеуказанные ингибиторы рецепторных тирозинкиназ [51].

ИММУННОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ: МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Впечатляющие успехи проведения таргетной терапии пациентам с ГИСО на долгое время затмили исследования, направленные на изучение иммунного микроокружения данных опухолей и перспективности иммунотерапии при этих злокачественных новообразованиях. Тем не менее к настоящему времени стало очевидно, что ГИСО являются иммуногенными опухолями и характер их иммунного микроокружения может оказывать существенное влияние как на течение заболевания, так и на его лечение. К основным популяциям иммунокомпетентных клеток, выявляемых практически во всех без исключения ГИСО, относят CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоциты. В значительно меньших количествах (но во всех без исключения ГИСО) обнаруживают регуляторные FoxP3⁺-Т-лимфоциты [52, 53]. Оценка соотношения регуляторных и цитотоксических лимфоцитов, инфильтрирующих опухоли, является важным критерием при оценке состояния иммуносупрессии не только при данном злокачественном новообразовании. Например, изменение в таком соотношении в настоящее время рассматривается как показатель иммуносупрессии и рассматривается в качестве независимого прогностического признака у пациентов с раком шейки матки [54]. Этой же научной группой в дальнейшем были выявлены почти 6-кратные изменения в данном соотношении у больных ГИСО по сравнению с больными раком шейки матки, что может свидетельствовать о еще более выраженной иммуносупрессии в микроокружении ГИСО [53].

Важной составляющей иммунного микроокружения ГИСО является значительное преобладание макрофагов 2-го типа (M2), экспрессирующих специфический маркер CD163 на фоне отсутствия экспрессии

молекулы CD14, характерной для макрофагов 1-го типа (M1) [53]. Примечательно, что количество M2 в первичных ГИСО коррелирует с численностью регуляторных Т-лимфоцитов и значительно выше в областях метастатических поражений по сравнению с первичными ГИСО. Это, в свою очередь, может свидетельствовать о том, что M2 способствуют хемотаксису регуляторных Т-лимфоцитов в опухоль, усиливая тем самым иммуносупрессию в опухолевом микроокружении. Прогностическая значимость подсчета количества M2-макрофагов в опухолях была впервые показана при других злокачественных новообразованиях, например глиобластомах и саркомах [55, 56], что подтверждает точку зрения об иммунном микроокружении опухоли как о факторе, способном оказывать существенное влияние на характер течения онкологических заболеваний и их прогноз. Об этом свидетельствуют также данные об обратной корреляции между размером ГИСО, продолжительностью безрецидивного периода и количеством CD3⁺-лимфоцитов, инфильтрировавших опухоль [57, 58]. В отличие от CD3⁺-лимфоцитов, массивной инфильтрации ГИСО натуральными киллерами (NK) обычно не наблюдается. Тем не менее обнаружена обратная зависимость между данным показателем иммунного микроокружения этих новообразований и вероятностью развития рецидива опухоли и ее пролиферативным индексом [57]. В первичных ГИСО В-лимфоциты обнаруживают в малых количествах, в метастатических местах их количество увеличивается, но не превышает 2 % от общей численности иммунных клеток [58]. Однако роль В-лимфоцитов в микроокружении ГИСО не следует недооценивать в силу способности В-клеток регулировать противоопухолевый гуморальный иммунный ответ посредством активации процессов антителозависимой и комплемент-опосредованной цитотоксичности [57, 59].

О большой роли иммунного микроокружения в патогенезе ГИСО также косвенно свидетельствуют данные о высокой частоте встречаемости этих опухолей у пациентов с аденокарциномой желудка. Примечателен даже не сам факт наличия 2 типов рядом располагающихся злокачественных новообразований, а то, что в большинстве случаев у больных аденокарциномой желудка обнаруживают микро-ГИСО (≤ 2 см в диаметре), имеющие веретеночлесточный гистологический тип и чрезвычайно низкий риск рецидивирования. Более того, размеры ГИСО у данных пациентов находятся в обратной зависимости от их расстояния до аденокарциномы [60].

Еще одним важным фактором, оказывающим непосредственное влияние на иммунное микроокружение ГИСО, является их мутационный статус. Действительно, характер инфильтрации ГИСО иммунокомпетентными клетками может существенным образом варьировать и зависеть в том числе от молекулярно-генетического профиля опухолей. О пользе существования данной взаимосвязи на первый взгляд косвенно сви-

детельствуют результаты клинических наблюдений за пациентами с ГИСО с мутациями в *PDGFRA*. Было показано, что примерно 50 % всех случаев ГИСО с такими мутациями приходится на опухоли, содержащие точечную замену в 18-м экзоне (D842V), что обуславливает резистентность опухоли к ИМ [35]. На этом фоне выглядят парадоксальными лучшие показатели безрецидивной выживаемости у данных пациентов по сравнению с пациентами с ГИСО, в которых были обнаружены мутации в гене *KIT* [61]. Это позволяет сделать предположение о том, что мутационный статус опухоли не только играет большую предиктивную роль в ее ответе на таргетную терапию, но и способен оказывать влияние на иммунное микроокружение опухоли и характер иммунного ответа. Действительно, в периваскулярных зонах ГИСО с мутациями в *PDGFRA* было выявлено значимое повышение количества CD8- и CD45-положительных клеток, коррелировавшее с уровнем экспрессии их мРНК [62]. Эти количественные различия в субпопуляционном составе лимфоцитов между *KIT*- и *PDGFRA*-мутантными ГИСО могли явиться следствием повышенного уровня экспрессии хемокиновых генов, таких как *CCR4*, *CCR5*, *XCL11*, *CXCR4* и особенно *CXCL14*. Уровень экспрессии *CXCL14* в ГИСО с мутациями в *PDGFRA* был повышен более чем в 10 раз во всех без исключения исследуемых образцах опухолей, что указывает на взаимосвязь уровня экспрессии отдельных хемокинов в опухоли и типа онкогена в ГИСО. С учетом того, что гиперэкспрессия *CXCL14* в опухолях играет большую роль в привлечении NK⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-клеток и регуляторных Т-клеток, а также коррелирует с уменьшением размеров экспериментальных опухолей [63, 64], увеличение уровня экспрессии данного хемокина в *PDGFRA*-мутантных опухолях может также объяснить более благоприятный прогноз при данном молекулярно-генетическом варианте заболевания. Кроме того, в опухолях с мутациями в *PDGFRA* выявлено значимое повышение уровня экспрессии CD96, являющегося мембранным белком из семейства иммуноглобулинов, обеспечивающих инфильтрацию опухоли NK-клетками. Поскольку инфильтрация ГИСО NK-клетками рассматривается в качестве одного из факторов, обуславливающих увеличение общей продолжительности жизни пациентов с ГИСО [65], значимые различия в уровне экспрессии CD96 между *KIT*- и *PDGFRA*-мутантными ГИСО также могут объяснять разницу в течении и прогнозе заболевания, несмотря на наличие мутаций, обеспечивающих невосприимчивость опухоли к ИМ. Помимо CD96 в этом же исследовании в ГИСО с мутациями *PDGFRA* была обнаружена повышенная экспрессия некоторых иммуносупрессивных молекул (иммунных чек-пойнтов), таких как BTLA (B- and T-lymphocyte attenuator), TIGIT (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains), TNFRSF9 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 9). Это, в свою очередь, может свидетельствовать о том, что

ГИСО с мутациями в *PDGFRA* могут быть более восприимчивы к терапии ингибиторами вышеуказанных иммунных чек-пойнтов, а также PD-1 (programmed cell death 1, рецептор программируемой клеточной гибели 1)/PD-L1 (programmed cell death-ligand 1, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1) (см. ниже).

Также является очевидным, что уровень антигенной нагрузки в опухоли тем выше, что большее количество мутаций в ней присутствует. Это, в свою очередь, должно накладывать отпечаток на степень выраженности иммунного ответа при злокачественных заболеваниях, а следовательно, определять эффективность проводимой иммунотерапии [66].

Помимо вышеуказанных факторов на характер иммунного микроокружения ГИСО и функциональную активность иммунокомпетентных клеток могут влиять таргетные препараты, используемые в настоящее время в терапии пациентов с данной патологией. Результаты исследований показали способность этих лекарственных средств (в первую очередь ИМ и сунитиниба) оказывать воздействие на иммунное микроокружение ГИСО и функциональную активность иммунных клеток (см. подробнее [67]). Например, было показано, что ИМ усиливает межклеточные взаимодействия дендритных клеток и NK, что приводит к гиперпродукции последними интерферона γ (interferon γ , IFN- γ) [68]. У пациентов с диссеминированными формами ГИСО активация NK-клеток спустя 2 мес после начала таргетной терапии ИМ рассматривалась как благоприятный и независимый прогностический фактор [65].

Введение ИМ трансгенным мышам (Kit V558 Δ /+), у которых спонтанно возникают ГИСО вследствие активирующей мутации в *KIT*, приводило к быстрому уменьшению размеров опухоли, что сопровождалось выраженной инфильтрацией опухоли и мезентериальных лимфатических узлов активированными опухоль-специфичными CD8⁺-лимфоцитами, экспрессировавшими молекулу CD69. Важно отметить, что введение животным нейтрализующих анти-CD8-антител (но не анти-CD4- или NK-антител) практически нивелировало противоопухолевый эффект ИМ. Это свидетельствовало об активации цитотоксического иммунного ответа как фактора, необходимого для обеспечения максимального эффекта для данного таргетного препарата [69]. В то же время введение животным ИМ приводило к апоптозу регуляторных Foxp3⁺-Т-лимфоцитов в опухоли, но не в региональных лимфатических узлах. Это являлось следствием снижения экспрессии в опухоли фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO), оказывающего иммуносупрессивное действие. В результате этого под действием ИМ в ГИСО происходило значимое увеличение соотношения цитотоксических и регуляторных лимфоцитов, что расценивалось как благоприятный иммунологический признак при

злокачественных новообразованиях [70, 71]. Экспериментальные данные были подтверждены и на первичном опухолевом материале: соотношение вышеуказанных субпопуляций лимфоцитов коррелировало с чувствительностью/резистентностью ГИСО к терапии ИМ. Таким образом, было сделано резонное предположение о том, что терапевтический эффект ИМ в отношении ГИСО не ограничивается ингибированием KIT- или PDGFRA-сигнальных путей и может быть обусловлен способностью таргетного препарата стимулировать цитотоксический противоопухолевый иммунный ответ. Подтверждением данного предположения явилось значимое усиление цитотоксического эффекта ИМ в отношении экспериментальных ГИСО при использовании этого препарата в комбинации с блокирующими анти-CTLA-4 АТ, что приводило к увеличению в опухоли количества CD8⁺-лимфоцитов и гиперпродукции IFN- γ [69].

Вышеизложенное свидетельствует о том, что иммунное микроокружение ГИСО играет далеко не второстепенную роль в патогенезе данного заболевания и, следовательно, может быть перспективной терапевтической мишенью, создавая предпосылки для иммунотерапии.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Исследования, направленные на изучение стимуляции иммунного ответа у пациентов с ГИСО, развиваются в нескольких направлениях, среди которых следует выделить цитокинотерапию, использование ингибиторов так называемых иммунных контрольных точек (или чек-пойнтов), введение специфических антител (например, анти-KIT), клеточную иммунотерапию (введение генетически модифицированных цитотоксических лимфоцитов, экспрессирующих химерный анти-KIT-рецептор) и др. В настоящее время в зарубежной научной литературе имеется большое количество экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению эффективности иммунотерапии в лечении пациентов с ГИСО. Результаты этих работ были также представлены и обсуждены в обзорных статьях [72–76].

Ниже представлены основные текущие и перспективные направления иммунотерапии пациентов с ГИСО.

Цитокинотерапия. Данная терапия заключается в системном воздействии на иммунную систему, стимулировании Th1-звена этой системы и активации специфического противоопухолевого иммунитета. Например, исследования, в которые были включены 8 пациентов с распространенными и метастатическими формами ГИСО (стадии III и IV), показали, что введение пегилированного INF- α -2b в комбинации с ИМ больным ГИСО приводило к значимому повышению количества CD4⁺-, CD8⁺- и NK-клеток в периферической крови и сопровождалось гиперпродук-

цией IFN- γ . Кроме того, на фоне лечения у пациентов наблюдалась массивная инфильтрация опухоли лимфоцитами, активно продуцирующими IFN- γ , что свидетельствовало о стимулировании Th1-звена иммунной системы. В результате проведенной комбинированной терапии у большинства пациентов зарегистрирован полный или частичный ответ и отмечено увеличение продолжительности периода заболевания без прогрессирования, вплоть до 3,5 лет. В ходе лечения наиболее часто наблюдались такие побочные эффекты, как субфебрилитет и гриппоподобные симптомы, в то время как серьезных осложнений выявлено не было [77].

Ингибиторы контрольных иммунных точек. Несмотря на то что экспрессия PD-L1 в опухоли обуславливает формирование иммуносупрессии в ее микроокружении, согласно некоторым данным, повышенный уровень экспрессии данного маркера ассоциируется с более благоприятным прогнозом у пациентов с ГИСО [78]. Объяснение данному парадоксальному факту может быть связано с реакциями опухолевых клеток на развитие противоопухолевого иммунного ответа у больных ГИСО. Об этом свидетельствует то, что уровень экспрессии PD-1 в CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль, был значительно выше по сравнению с лимфоцитами периферической крови. Также данное предположение подтверждается результатами исследований *in vitro*, показавшими способность IFN- γ индуцировать экспрессию PD-L1 во многих клеточных линиях ГИСО (например, GIST-T1, GIST-882 и др.) [79]. Следовательно, если формирование иммуносупрессивного ответа со стороны опухолевых клеток посредством гиперэкспрессии PD-L1 является вторичным событием, воздействие на него должно расцениваться как перспективный терапевтический подход в лечении ГИСО. Об этом свидетельствуют результаты исследований о значимом повышении эффективности ИМ в отношении ксенографтных ГИСО на фоне введения животным блокирующих анти-PD-1- или анти-PD-L1-антител. В этом же исследовании не было обнаружено зависимости между уровнем экспрессии молекулы PD-1 и мутационным статусом опухоли, ее локализацией, размером и митотическим индексом, что позволяет говорить об экспрессии PD-1 как о независимом прогностическом маркере при ГИСО [79].

Вышеизложенное также свидетельствует о перспективности использования ингибиторов иммунных чек-пойнтов в терапии пациентов с ГИСО. Потенциальными молекулярными мишенями при применении данных препаратов являются белок PD-1 и его лиганды (PDL-1/PDL-2), CTLA-4, T-клеточный иммуноглобулин, муциновый белок 3 (Tim³) и его лиганд галектин-9 [69, 80, 81]. В настоящее время эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек в терапии пациентов с ГИСО является предметом клинических исследований, большинство из которых направлено

на оценку эффективности использования данных препаратов в комбинации друг с другом или одного из них в комбинации с ингибиторами рецепторных тирозинкиназ. Например, в настоящее время проводится клиническое испытание по изучению эффективности применения ипилимумаба в комбинации с ИМ. На момент подготовки данной публикации к печати стабилизация опухолевого процесса была достигнута лишь у 1 из 35 пациентов с ГИСО [82]. Примечательно, что у данного больного обнаружен дикий тип ГИСО [83]. Исследование продолжается, окончательные результаты будут представлены в 2024 г. Аналогичные данные были получены при оценке эффективности использования ипилимумаба с мультикиназным ингибитором дазатинибом. У 3 из 20 пациентов с метастатическими и неоперабельными ГИСО с мутациями в *KIT* или *PDGFRA*, обуславливающими резистентность опухоли к ИМ, наблюдались признаки стабилизации опухолевого процесса на фоне комбинированной терапии. Наилучший ответ отмечен у пациента с мутацией в 18-м экзоне *PDGFRA* (D842V). У 7 больных наблюдался частичный ответ на комбинированное лечение [84, 85].

В 2017 г. начато исследование II фазы клинических испытаний по изучению результатов использования комбинации препаратов эпакадостата (ингибитора индоламин-2,3-диоксигеназы) и пембролизумаба (моноклональные антитела (мАТ), направленные против PD-1) у пациентов с резистентными к ИМ формами ГИСО. Однако оно было досрочно прекращено из-за недостаточности доказательств клинической эффективности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией пембролизумабом [86]. Следует отметить, что, несмотря на многообещающие прогнозы эффективности ингибиторов индоламин-2,3-диоксигеназы в отношении иммуногенных опухолей, в настоящее время не получено ни одного доказательства их клинической эффективности. При этом наиболее неутешительными оказались результаты III фазы клинических испытаний ECHO-301/KEYNOTE-252, показавшие отсутствие преимуществ использования комбинации вышеуказанных препаратов по сравнению с монотерапией пембролизумабом при достижении контрольной точки исследования (улучшения показателя выживаемости без прогрессирования). В данном исследовании участвовали более 700 пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой III–IV стадии, не получавшие ранее системного лечения [87].

В настоящее время проходят несколько клинических исследований по изучению эффективности ингибиторов рецепторных тирозинкиназ (в первую очередь ИМ), используемых в сочетании с ингибиторами контрольных иммунных точек. Например, продолжается II фаза клинических испытаний, направленных на изучение эффективности ИМ, используемого в комбинации с партализумабом (мАТ к молекуле PD-1)

у больных с метастатическими формами ГИСО, резистентными к препаратам 1, 2 и 3-й линий терапии (ИМ, сунитинибу и регорафенибу соответственно) [88]. Помимо молекулы PD-1 привлекательной мишенью для клинических исследований также является PD-L1. В 2021 г. было начато многоцентровое рандомизированное исследование ATEZOGIST, направленное на определение преимуществ применения ИМ в комбинации с атезолизумабом (мАТ к PD-L1) по сравнению с монотерапией ИМ у пациентов с метастатическими и нерезектабельными ГИСО, рефрактерными к препаратам 1-й и 2-й линий терапии [89]. Также продолжается II фаза клинического испытания REGOMUNE по изучению эффективности авелумаба (мАТ к молекуле PD-L1), используемого в комбинации с регорафенибом у пациентов с солидными новообразованиями, в том числе ГИСО [90]. Данное мАТ также включено в клиническое испытание AXAGIST для изучения его эффективности в отношении пациентов с ГИСО, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне терапии препаратами 1-й и 3-й линий (т.е. сунитинибом и регорафенибом соответственно). Эффективность данного таргетного препарата оценивается в комбинации с акситинибом, являющимся селективным ингибитором тирозинкиназы всех 3 типов рецепторов фактора VEGF (VEGFR 1–3) [91].

Помимо эффективности использования комбинации ингибиторов рецепторных тирозинкиназ и контрольных иммунных точек также изучается эффективность применения ингибиторов контрольных иммунных точек в виде монотерапии и в комбинации друг с другом». Например, в 2016 г. было проведено рандомизированное исследование в рамках II фазы клинического испытания [92], в ходе которого сравнивалась эффективность применения ниволумаба (мАТ, связывающее антиген PD-1) в качестве монотерапии и данного препарата в комбинации с ипилимумабом (мАТ, комплементарно связывающее антиген CTLA-4). В исследование вошли пациенты с метастатическими или неоперабельными ГИСО, ранее в течение продолжительного времени получавшие таргетную терапию ИМ и имеющие признаки прогрессирования заболевания, что свидетельствовало о развившейся вторичной резистентности ГИСО к данному препарату. Важным результатом данных испытаний явилось достижение полного или частичного ответа на лечение у большинства пациентов, что сопровождалось увеличением продолжительности периода заболевания без признаков прогрессирования на 8 и 9 нед соответственно. Кроме того, отмечена стабилизация опухолевого процесса почти у 46,7 % пациентов, получавших монотерапию ниволумабом. На этом фоне комбинированное лечение не только не давало дополнительных преимуществ, но и приводило к снижению числа больных со стабилизацией опухолевого процесса до 16,7 %. Тем не менее именно у этих пациентов с мутациями в 17-м экзоне *KIT* наблюдалось значительное (до 70 %)

уменьшение размеров первичной опухоли. В ходе проведенных исследований не было отмечено серьезных побочных эффектов. Среди нежелательных явлений отмечены диарея, утомляемость, сыпь и гипергликемия [93].

Моноклональные антитела. Первым экспериментальным доказательством перспективности применения анти-KIT-МАТ в отношении ГИСО явились опубликованные в 2013 г. результаты исследований, проведенных в лаборатории Дж. Флетчера. Была обнаружена активность анти-KIT-МАТ (SR1) в отношении как чувствительных к ИМ, так и резистентных к этому препарату ГИСО *in vitro*. Это проявлялось в значительном уменьшении уровня экспрессии данного рецептора в опухолевых клетках и (как следствие данного события) приводило к снижению скорости их пролиферации. Данные результаты нашли подтверждение на ксенографтных моделях ГИСО, размер которых существенно сокращался после введения лабораторным животным вышеуказанных МАТ. Также было обнаружено, что противоопухолевый эффект анти-KIT-МАТ мог быть обусловлен усилением антителозависимого фагоцитоза опухолевых клеток макрофагами [94]. В дополнение к этим результатам многообещающе выглядят данные, полученные в ходе доклинических исследований, показавших высокую антипролиферативную активность химиопрепарата майстантин, дестабилизирующего микротрубочки веретена деления, конъюгированного с анти-KIT-МАТ. Активность антител была выявлена в отношении опухолевых клеток, экспрессирующих KIT, в том числе ГИСО, резистентных к ИМ. Последующие исследования, проведенные на приматах, показали хорошую переносимость данного конъюгата [95].

Кроме KIT другой привлекательной терапевтической мишенью для МАТ в ГИСО являются рецепторы соматостатина (SSR). Обнаружено, что помимо нейроэндокринных опухолей данный тип рецепторов также довольно широко представлен в ГИСО (до 87 % всех случаев). Более того, высокий уровень его экспрессии в ГИСО обычно ассоциирован с плохим прогнозом заболевания [96]. В связи с этим весьма привлекательным выглядит анонсированное в 2018 г. клиническое испытание I фазы биспецифических МАТ к молекулам CD3 и SSR для пациентов с нейроэндокринными опухолями и ГИСО [97]. Ожидается, что результаты данного исследования будут опубликованы в 2023 г.

Противоопухолевые генетически модифицированные Т-лимфоциты. Получены экспериментальные доказательства того, что CAR-T-лимфоциты с анти-KIT-рецептором проявляли противоопухолевое действие *in vitro* и *in vivo*, в том числе в отношении опухолевых клеток, резистентных к ИМ [98].

Помимо рецептора KIT другой перспективной терапевтической мишенью для CAR-T-клеток может стать протеогликан CSPG4, гиперэкспрессированный в некоторых опухолях и играющий большую роль как в их фенотипических характеристиках, так и их иммунном микроокружении [99]. Действительно, были обнаружены значительные различия в данном показателе между опухолями с высоким и низким уровнями экспрессии CSPG4. Гиперэкспрессия CSPG4 в опухолях сопровождалась выраженной инфильтрацией опухолей иммунными клетками, в том числе дендритными, а также NK- и цитотоксическими CD8+-лимфоцитами с более высокой цитолитической активностью [100]. Поэтому T-клеточная терапия на основе созданных CSPG4-специфических химерных рецепторов (CSPG4-CAR, CIKs) может рассматриваться в качестве альтернативной разновидности иммунотерапии некоторых солидных опухолей, в том числе сарком мягких тканей и ГИСО [101].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований по изучению иммунного микроокружения ГИСО указывают на иммуногенность данных злокачественных новообразований, что подтверждается инфильтрацией опухолей различными типами иммунных клеток, в первую очередь цитотоксическими CD8-лимфоцитами, дендритными и NK-клетками. Несмотря на это, опухолевые клетки ускользают от иммунного надзора, используя многочисленные иммуносупрессивные механизмы, включающие продукцию опухолевыми клетками индоламин-2,3-диоксигеназы, экспрессию на их поверхности молекул контрольных иммунных точек, потерю экспрессии молекул гистосовместимости I типа, а также инфильтрацию опухоли регуляторными T-клетками и M2 с выраженными иммуносупрессивными свойствами. Все это наглядно демонстрирует безусловную перспективность терапевтического вмешательства в вышеуказанные механизмы. Также заслуживает внимания способность таргетного препарата ИМ модулировать цитотоксическую активность CD8-лимфоцитов в ГИСО, что объясняет правомочность проведения клинических испытаний по оценке эффективности иммунотерапии в комбинации с ИМ у пациентов с ГИСО, рефрактерных к препаратам 1, 2 и 3-й линий терапии. Несмотря на отсутствие впечатляющих результатов ряда уже завершенных клинических испытаний на момент написания данного обзора, большинство из них находится в активной фазе, а некоторые инициированы в 2021 и 2022 гг., что указывает на перспективность данного подхода в терапии пациентов с метастатическими, рецидивирующими и нерезектабельными ГИСО при наличии резистентности опухоли к используемому в настоящее время таргетным препаратам.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.
- Steigen S.E., Eide T.J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *APMIS* 2009;117(2):73–86. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2008.00020.x
- 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 peculiarities and prognosis criteria of gastrointestinal stromal tumors. *Arkhiv patologii = Pathology Archive* 2011;73(6):37–42. (In Russ.).
- Снигур П.В., Анурова О.А., Петровичев Н.Н., Сельчук В.Ю. Клинико-морфологические особенности стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. *Вопросы онкологии* 2003;49(6):705–10. Snigur P.V., Anurova O.A., Petrovichev N.N., Selchuk V.Yu. Clinical and morphological peculiarities of gastrointestinal stromal tumors. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2003;49(6):705–10. (In Russ.).
- Стилиди И.С., Архири П.П., Анурова О.А., Мазуренко Н.Н. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта: клинико-морфологические особенности, патогенез и современные подходы к лечению. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2010;2:46–52. Stilidi I.S., Arkhiri P.P., Anurova O.A., Mazurenko N.N. Gastrointestinal stromal tumors: clinical and morphological peculiarities, pathogenesis, and modern approaches to treatment. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Herald of the Russian Academy of Medical Sciences* 2010;2:46–52. (In Russ.).
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42(2):399–415. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.001
- Халиков Д.Д., Ахметзянов Ф.Ш., Петров С.В. Клинико-морфологическая характеристика гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Архив патологии* 2017;79(4):48–55. DOI: 10.17116/patol201779448-55 Khalikov D.D., Akhmetzyanov F.Sh., Petrov S.V. Clinical and morphological characteristics of gastrointestinal stromal tumors. *Arkhiv Patologii = Pathology Archive* 2017;79(4):48–55. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol201779448-55
- 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
- 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.
- Hasegawa T., Matsuno Y., Shimoda T., Hirohashi S. Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum Pathol* 2002;33(6):669–76. DOI: 10.1053/hupa.2002.124116
- 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
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(10):1466–78. DOI: 10.5858/2006-130-1466-GSTROM
- Brčić I., Argyropoulos A., Liegl-Atzwanger B. Update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumors. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(2):194. DOI: 10.3390/diagnostics11020194
- Niinuma T., Suzuki H., Sugai T. Molecular characterization and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumor. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018;3:2. DOI: 10.21037/tgh.2018.01
- 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
- Hirota S., Ohashi A., Nishida T. et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2003;125(3):660–7. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01046-1
- Lasota J., Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin Diagn Pathol* 2006;23(2):91–102. DOI: 10.1053/j.semdp.2006.08.006
- Künstlinger H., Binot E., Merkelbach-Bruse S. et al. High-resolution melting analysis is a sensitive diagnostic tool to detect imatinib-resistant and imatinib-sensitive PDGFRA exon 18 mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2014;45(3):573–82. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.10.025
- Agaram N.P., Wong G.C., Guo T. et al. V600E BRAF mutations in imatinib-naïve and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2008;47(10):853–9. DOI: 10.1002/gcc.20589
- Daniels M., Lurkin I., Pauli R. et al. Spectrum of KIT/PDGFRA/BRAF mutations and phosphatidylinositol-3-kinase pathway gene alterations in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Cancer Lett* 2011;312(1):43–54. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.07.029
- 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
- Mussi C., Schildhaus H.U., Gronchi A. et al. Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res* 2008;14(14):4550–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0086
- Pasini B., McWhinney S.R., Bei T. 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;16(1):79–88. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201904
- 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 ConticaGIST. *Clin Cancer Res* 2014;20(23):6105–16. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1677
- Цыганова И.В., Беляков И.С., Анурова О.А., Мазуренко Н.Н. Прогностическое значение мутаций KIT и PDGFRA в гастроинтестинальных стромальных опухолях. *Молекулярная медицина* 2015;2:64–70. Tsyganova I.V., Belyakov I.S., Anurova O.A., Mazurenko N.N. Prognostic significance of the KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine* 2015;2:64–70. (In Russ.).
- 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. Mutations of the c-KIT and PDGFRA genes and clinical and morphological peculiarities of gastrointestinal stromal tumors. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2007;53(6):677–81. (In Russ.).
- Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В. Молекулярно-генетические особенности и маркеры гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Успехи молекулярной онкологии* 2015;2(2):29–40. DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.2.29-40 Mazurenko N.N., Tsyganova I.V. Molecular features and genetic markers of gastrointestinal stromal tumors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2015;2(2):29–40. (In Russ.).

28. Sugiyama Y., Sasaki M., Kouyama M. et al. Current treatment strategies and future perspectives for gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2022;13(1):15–33. DOI: 10.4291/wjgp.v13.i1.15
29. 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
30. Gold J.S., Gönen M., Gutiérrez A. et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1045–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70242-6
31. Joensuu H., Roberts P., Sarlomo-Rikkala 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
32. Tuveson D.A., Willis N.A., Jacks T. et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene* 2001;20(36):5054–8. DOI: 10.1038/sj.onc.1204704
33. Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D. et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347(7):472–80. DOI: 10.1056/NEJMoa020461
34. Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L. et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5352–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.7461
35. 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
36. Pierotti M.A., Tamborini E., Negr T. et al. Targeted therapy in GIST: in silico modeling for prediction of resistance. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(3):161–70. DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.3
37. Verweij J., Casali P.G., Zalcberg J. et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004;364(9440):1127–34. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17098-0
38. Gramza A.W., Corless C.L., Heinrich M.C. Resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15(24):7510–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0190
39. Napolitano A., Vincenzi B. Secondary KIT mutations: the GIST of drug resistance and sensitivity. *Br J Cancer* 2019;120(6):577–8. DOI: 10.1038/s41416-019-0388-7
40. Liegl B., Kepten I., Le C. et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J Pathol* 2008;216(1):64–74. DOI: 10.1002/path.2382
41. Tarn C., Rink L., Merkel E. et al. Insulin-like growth factor 1 receptor is a potential therapeutic target for gastrointestinal stromal tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(24):8387–92. DOI: 10.1073/pnas.0803383105
42. Sakurama K., Noma K., Takaoka M. et al. Inhibition of focal adhesion kinase as a potential therapeutic strategy for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Mol Cancer Ther* 2009;8(1):127–34. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0884
43. Mahadevan D., Cooke L., Riley C. et al. A novel tyrosine kinase switch is a mechanism of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene* 2007;26(27):3909–19. DOI: 10.1038/sj.onc.1210173
44. Javidi-Sharifi N., Traer E., Martinez J. et al. Crosstalk between KIT and FGFR3 promotes gastrointestinal stromal tumor cell growth and drug resistance. *Cancer Res* 2015;75(5):880–91. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0573
45. Li F., Huynh H., Li X. et al. FGFR-mediated reactivation of MAPK signaling attenuates antitumor effects of imatinib in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Discov* 2015;5(4):438–51. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-14-0763
46. Boichuk S.V., Galembikova A., Dunaev P. et al. A novel receptor tyrosine kinase switch promotes gastrointestinal stromal tumor drug resistance. *Molecules* 2017;22(12):2152. DOI: 10.3390/molecules22122152
47. Rock E.P., Goodman V., Jiang J.X. et al. Food and Drug Administration drug approval summary: sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist* 2007;12(1):107–13. DOI: 10.1634/theoncologist.12-1-107
48. Sugiyama Y., Sasaki M., Kouyama M. et al. Current treatment strategies and future perspectives for gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2022;13(1):15–33. DOI: 10.4291/wjgp.v13.i1.15
49. Ben-Ami E., Barysaukas C.M., von Mehren M. et al. Long-term follow-up results of the multicenter phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of standard tyrosine kinase inhibitor therapy. *Ann Oncol* 2016;27:1794–9. DOI: 10.1093/annonc/mdw228
50. Blay J.Y., Serrano C., Heinrich M.C. et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(7):923–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30168-6
51. Heinrich M.C., Jones R.L., von Mehren M. et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase I trial. *Lancet Oncol* 2020;21(7):935–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30269-2
52. Cameron S., Haller F., Dudas J. et al. Immune cells in primary gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20(4):327–34. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f3a403
53. Van Dongen M., Savage N.D., Jordanova E.S. et al. Anti-inflammatory M2 type macrophages characterize metastasized and tyrosine kinase inhibitor-treated gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer* 2010;127(4):899–909. DOI: 10.1002/ijc.25113
54. Jordanova E.S., Gorter A., Ayachi O. et al. Human leukocyte antigen class I, MHC class I chain-related molecule A, and CD8+/regulatory T-cell ratio: which variable determines survival of cervical cancer patients? *Clin Cancer Res* 2008;14(7):2028–35. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4554
55. Lee C.H., Espinosa I., Vrijaldenhoven S. et al. Prognostic significance of macrophage infiltration in leiomyosarcomas. *Clin Cancer Res* 2008;14(5):1423–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1712
56. Komohara Y., Ohnishi K., Kuratsu J. et al. Possible involvement of the M2 anti-inflammatory macrophage phenotype in growth of human gliomas. *J Pathol* 2008;216(1):15–24. DOI: 10.1002/path.2370
57. Rusakiewicz S., Semeraro M., Sarabi M. et al. Immune infiltrates are prognostic factors in localized gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2013;73(12):3499–510. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0371
58. Cameron S., Gieselmann M., Blaschke M., et al. Immune cells in primary and metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(7):3563–79.
59. Pantaleo M.A., Tarantino G., Agostinelli C. et al. Immune microenvironment profiling of gastrointestinal stromal tumors (GIST) shows gene expression patterns associated to immune checkpoint inhibitors response. *Oncoimmunology* 2019;8(9):e1617588. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1617588
60. Kocsmár É., Kocsmár I., Szalai L. et al. Crosstesting of major molecular markers indicates distinct pathways of tumorigenesis in gastric adenocarcinomas and synchronous gastrointestinal stromal tumors. *Sci Rep* 2020;10:22212.
61. 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

62. Vitiello G.A., Bowler T.G., Liu M. et al. Differential immune profiles distinguish the mutational subtypes of gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Invest* 2019;129(5):1863–77. DOI: 10.1172/JCI124108
63. Cicchini L., Westrich J.A., Xu T. et al. Suppression of antitumor immune responses by human papillomavirus through epigenetic downregulation of CXCL14. *mBio* 2016;7(3):e00270–16. DOI: 10.1128/mBio.00270-16
64. Lee H.T., Liu S.P., Lin C.H. et al. A crucial role of CXCL14 for promoting regulatory T cells activation in stroke. *Theranostics* 2017;7(4):855–75. DOI: 10.7150/thno.17558
65. Ménard C., Blay J.Y., Borg C. et al. Natural killer cell IFN-gamma levels predict long-term survival with imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumor-bearing patients. *Cancer Res* 2009;69(8):3563–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3807
66. Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L. et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther* 2017;16(11):2598–608. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386
67. Zitvogel L., Rusakiewicz S., Routy B. et al. Immunological off-target effects of imatinib. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(7):431–46. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.41
68. Borg C., Terme M., Taieb J. et al. Novel mode of action of c-kit tyrosine kinase inhibitors leading to NK cell-dependent antitumor effects. *J Clin Invest* 2004;114(3):379–88. DOI: 10.1172/JCI21102
69. Balachandran V.P., Cavnar M.J., Zeng S. et al. Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido. *Nat Med* 2011;17(9):1094–100. DOI: 10.1038/nm.2438
70. Sato E., Olson S.H., Ahn J. et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(51):18538–43. DOI: 10.1073/pnas.0509182102
71. Asano Y., Kashiwagi S., Goto W. et al. Tumour infiltrating CD8 to FOXP3 lymphocyte ratio in predicting treatment responses to neoadjuvant chemotherapy of aggressive breast cancer. *Br J Surg* 2016;103(7):845–54. DOI: 10.1002/bjs.10127
72. Arshad J., Costa P.A., Barreto-Coelho P. et al. Immunotherapy strategies for gastrointestinal stromal tumor. *Cancers (Basel)* 2021;13(14):3525. DOI: 10.3390/cancers13143525
73. Dimino A., Brando C., Algeri L. et al. Exploring the dynamic crosstalk between the immune system and genetics in gastrointestinal stromal tumors. *Cancers (Basel)* 2022;15(1):216. DOI: 10.3390/cancers15010216
74. Siozopoulou V., Domen A., Zwaenepoel K. et al. Immune checkpoint inhibitory therapy in sarcomas: is there light at the end of the tunnel? *Cancers (Basel)* 2021;13(2):360. DOI: 10.3390/cancers13020360
75. Vallilas C., Sarantis P., Kyriazoglou A. et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): novel therapeutic strategies with immunotherapy and small molecules. *Int J Mol Sci* 2021;22(2):493. DOI: 10.3390/ijms22020493
76. Roulleaux Dugage M., Jones R.L., Trent J. et al. Beyond the driver mutation: immunotherapies in gastrointestinal stromal tumors. *Front Immunol* 2021;12:715727. DOI: 10.3389/fimmu.2021.715727
77. Chen L.L., Chen X., Choi H. et al. Exploiting antitumor immunity to overcome relapse and improve remission duration. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61(7):1113–24. DOI: 10.1007/s00262-011-1185-1
78. Bertucci F., Finetti P., Mamessier E. et al. PDL1 expression is an independent prognostic factor in localized GIST. *Oncoimmunology* 2015;4(5):e1002729. DOI: 10.1080/2162402X.2014.1002729
79. Seifert A.M., Zeng S., Zhang J.Q. et al. PD-1/PD-L1 blockade enhances T-cell activity and antitumor efficacy of imatinib in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23(2):454–65. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-16-1163
80. Zhao R., Song Y., Wang Y. et al. PD-1/PD-L1 blockade rescue exhausted CD8+ T cells in gastrointestinal stromal tumours *via* the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway. *Cell Prolif* 2019;52(3):e12571. DOI: 10.1111/cpr.12571
81. Martin-Broto J., Moura D.S. New drugs in gastrointestinal stromal tumors. *Curr Opin Oncol* 2020;32(4):314–20. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000642
82. A phase I trial of ipilimumab (Immunotherapy) and imatinib mesylate (c-Kit inhibitor) in patients with advanced malignancies. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01738139>
83. Reilley M.J., Bailey A., Subbiah V. et al. Phase I clinical trial of combination imatinib and ipilimumab in patients with advanced malignancies. *J Immunother Cancer* 2017;5:35. DOI: 10.1186/s40425-017-0238-1
84. Phase I study of dasatinib in combination with ipilimumab for patients with advanced gastrointestinal stromal tumor and other sarcomas. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01643278>
85. D'Angelo S.P., Shoushtari A.N., Keohan M.L. et al. Combined kit and CTLA-4 blockade in patients with refractory GIST and other advanced sarcomas: a phase Ib study of dasatinib plus ipilimumab. *Clin Cancer Res* 2017;23(12):2972–80. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2349
86. Epacadostat and pembrolizumab in patients with GIST. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03291054>
87. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of pembrolizumab (MK-3475) in combination with epacadostat or placebo in subjects with unresectable or metastatic melanoma (Keynote-252/ECHO-301). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02752074>
88. PDR001 plus imatinib for metastatic or unresectable GIST. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03609424>
89. A prospective, randomized, multicenter, comparative study of the efficacy of imatinib resumption combined with atezolizumab versus imatinib resumption alone in patients with unresectable advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of standard treatments (ATEZOGIST). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05152472>
90. A phase I/II study of regorafenib plus avelumab in solid tumors. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03475953>
91. A phase II, single arm study of avelumab in combination with axitinib in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumor after failure of standard therapy – AXAGIST. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04258956>
92. A randomized phase 2 study of nivolumab monotherapy versus nivolumab combined with ipilimumab in patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02880020>
93. Singh A.S., Chmielowski B., Hecht J.R. et al. A randomized phase II study of nivolumab monotherapy versus nivolumab combined with ipilimumab in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol* 2019;37:11017. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11017
94. Edris B., Willingham S.B., Weiskopf K. et al. Anti-KIT monoclonal antibody inhibits imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(9):3501–6. DOI: 10.1073/pnas.1222893110
95. Abrams T.J., Connor A., Fanton C.P. et al. Preclinical antitumor activity of a novel anti-c-KIT antibody-drug conjugate against mutant and wild-type c-KIT-positive solid tumors. *Clin Cancer Res* 2018;24(17):4297–308. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3795
96. Zhao W.Y., Zhuang C., Xu J. et al. Somatostatin re-ceptors in gastrointestinal stromal tumors: new prognostic biomarker and potential therapeutic strategy. *Am J Transl Res* 2014;6(6):831–40.
97. A study of XmAb®18087 in subjects with NET and GIST. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03411915>
98. Katz S.C., Burga R.A., Naheed S. et al. Anti-KIT designer T cells for the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *J Transl Med* 2013;11:46. DOI: 10.1186/1479-5876-11-46

99. Ilieva K.M., Cheung A., Mele S. et al. Chondroitin sulfate proteoglycan 4 and its potential as an antibody immunotherapy target across different tumor types. *Front Immunol* 2018;8:1911. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01911
100. De Nonneville A., Finetti P., Picard M. et al. CSPG4 expression in GIST is associated with better prognosis and strong cytotoxic immune response. *Cancers (Basel)* 2022;14(5):1306. DOI: 10.3390/cancers14051306
101. Leuci V., Donini C., Grignani G. et al. CSPG4-Specific CAR.CIK lymphocytes as a novel therapy for the treatment of multiple soft-tissue sarcoma histotypes. *Clin Cancer Res* 2020;26(23):6321–34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0357

Вклад авторов

С.В. Бойчук, С.А. Абдураева, П.Б. Копнин: анализ данных, написание текста статьи, редактирование.

Authors' contributions

S.V. Boichuk, S.A. Abduraeva, P.B. Kopnin: data analysis, article writing, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Бойчук / S.V. Boichuk: <https://orcid.org/0000-0003-2415-1084>

П.Б. Копнин / P.B. Kopnin: <https://orcid.org/0000-0002-2078-4274>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (Грант № 20-15-00001) за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Funding. The study was carried out with the support of the Russian Science Foundation (Grant No. 20-15-00001) and has been supported by the Kazan Federal University of Ministry of Health of Russia Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

Статья поступила: 19.05.2023. **Принята к публикации:** 29.05.2023.

Article submitted: 19.05.2023. **Accepted for publication:** 29.05.2023.