

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-4-61-75>

# Молекулярные особенности гастроинтестинальных стромальных опухолей «дикого типа» (*KIT/PDGFR* WT)

Н.Н. Мазуренко, В.В. Югай, И.В. Цыганова

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

**Контакты:** Наталья Николаевна Мазуренко [nnmazurenko@mail.ru](mailto:nnmazurenko@mail.ru)

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) – наиболее распространенные мезенхимальные опухоли желудочно-кишечного тракта. Их основными признаками являются экспрессия CD117 (*KIT*) и мутации в генах *KIT* или *PDGFRA* у 85 % пациентов. Однако 10–15 % ГИСО взрослых и 85 % ГИСО детей не имеют мутаций *KIT/PDGFR* (ГИСО *KIT/PDGFR* WT, или ГИСО «дикого типа»). Прогноз и клиническое течение этих опухолей и ГИСО с мутациями *KIT/PDGFR* различаются. Гастроинтестинальные стромальные опухоли «дикого типа» довольно гетерогенная группа опухолей по клиническому фенотипу, генетической этиологии и по молекулярным путям. Гастроинтестинальные стромальные опухоли разделяют на SDH-дефицитные и SDH-компетентные по комплексу сукцинатдегидрогеназы (SDH). SDH-дефицитные ГИСО встречаются преимущественно у детей и молодых пациентов с синдромом Карни–Стратакиса и триадой Карни, есть и спорадические опухоли. Более 50 % SDH-дефицитных ГИСО содержат мутации в генах *SDHA*, *SDHB*, *SDHD*, *SDHC*, а остальные вызваны гиперметилированием промотора *SDHC*. SDH-компетентные ГИСО «дикого типа» включают опухоли с мутациями *BRAF*, *RAS* или *NF1*, которые активируют RAS-RAF-МАРК-путь и подтип ГИСО *KIT/PDGFR/SDH/RAS-P* WT, или ГИСО «четырежды дикого типа». Профили генома этих опухолей и ГИСО с мутацией *KIT/PDGFR* или дефицитом SDH значительно различаются. Одной из особенностей ГИСО «четырежды дикого типа» является активация *FGFR*-сигнального пути (*FGFR* – рецепторы фактора роста фибробластов) из-за химерных генов *FGFR*, мутаций *FGFR* или гиперэкспрессии фактора роста фибробластов (*FGF*). Еще одной особенностью являются химерные гены, содержащие фрагменты генов *NTRK*, *BRAF*, *FGFR* и других, которые ведут себя как онкогены-драйверы. В ГИСО «четырежды дикого типа» выявлены соматические мутации генов *TP53*, *MAX*, *MEN1*, *CTNND2*, *CHD4*, *ARID1A* и других, а также генов клеточного цикла *RB1*, *CDK4*, *CDKN1B*. Специфического лечения для пациентов с ГИСО «дикого типа» не существует, выбор препарата обусловлен генетическим нарушением. Необходимо совершенствовать понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе различных подтипов ГИСО, для разработки более эффективных терапевтических подходов.

**Ключевые слова:** гастроинтестинальные стромальные опухоли *KIT/PDGFR* «дикого типа», SDH-дефицитные гастроинтестинальные стромальные опухоли, мутации *BRAF*, *RAS*, *NF1*, сигнальный путь рецепторов фактора роста фибробластов, химерные гены

**Для цитирования:** Мазуренко Н.Н., Югай В.В., Цыганова И.В. Молекулярные особенности гастроинтестинальных стромальных опухолей «дикого типа» (*KIT/PDGFR* WT). Успехи молекулярной онкологии 2023;10(4):61–75. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-4-61-75>

## Molecular features of gastrointestinal stromal tumors “wild-type” (*KIT/PDGFR* WT)

N.N. Mazurenko, V.V. Yugay, I.V. Tsyganova

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

**Contacts:** Natalia Nikolaevna Mazurenko [nnmazurenko@mail.ru](mailto:nnmazurenko@mail.ru)

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. Their main features are the expression of CD117 (*KIT*) and mutations of *KIT* or *PDGFRA* in 85 % of patients. However, 10–15 % of adult GIST and 85 % of pediatric GIST do not have *KIT/PDGFR* mutations (*KIT/PDGFR* WT GIST or “wild-type” GIST). The prognosis and clinical course of these tumors and GIST with *KIT/PDGFR* mutations differ. “Wild-type” GIST are quite heterogeneous group of tumors in terms of clinical phenotype, genetic etiology, and molecular pathways. Gastrointestinal

stromal tumors are divided into SDH-deficient and SDH-competent based on the succinate dehydrogenase (SDH) complex. SDH-deficient GIST occur predominantly in children and young patients with Carney–Stratakis syndrome and Carney triad; there are also sporadic tumors. More than half of SDH-deficient GIST contain mutations in *SDHA*, *SDHB*, *SDHD* or *SDHC*, while the rest are caused by hypermethylation of the *SDHC* promoter. SDH-competent “wild-type” GIST include tumors with *BRAF*, *RAS*, or *NF1* mutations that activate the RAS-RAF-MAPK pathway and *KIT/PDGFR*A/*SDH/RAS-P* WT GIST subtype or “quadruple wild type” GIST. The genomic profiles of these tumors and GIST with *KIT/PDGFR*A mutation or SDH deficiency differ significantly. One of the features of “quadruple wild type” GIST is activation of the FGFR (fibroblast growth factor receptors) signaling pathway due to chimeric *FGFR*, *FGFR* mutations, or overexpression of FGF (fibroblast growth factor). Another feature is chimeric genes containing fragments of *NTRK*, *BRAF*, *FGFR* and other genes that behave as oncogene drivers. In “quadruple wild-type” GIST the somatic mutations in *TP53*, *MAX*, *MEN1*, *CTNND2*, *CHD4*, *ARIDIA* and other genes were revealed as well as in the cell cycle genes *RB1*, *CDK4*, *CDKN1B*. There is no specific treatment for patients with “wild-type” GIST; the choice of drug is determined by the genetic disorder. There is a need to improve our understanding of the molecular mechanisms underlying the different GIST subtypes to develop more effective therapeutic approaches.

**Keywords:** *KIT/PDGFR*A gastrointestinal stromal tumors “wild-type”, SDH-deficient gastrointestinal stromal tumors, *BRAF*, *RAS*, *NF1* mutations, signaling pathway of fibroblast growth factor receptors, chimeric genes.

**For citation:** Mazurenko N.N., Yugay V.V., Tsyganova I.V. Molecular features of gastrointestinal stromal tumors “wild-type” (*KIT/PDGFR*A WT). *Uspehi Molekularnoj Onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2023;10(4):61–75. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-4-61-75>

## ВВЕДЕНИЕ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) составляют до 20 % всех саркоматозных опухолей человека и являются наиболее распространенными мезенхимальными новообразованиями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), на них приходится 1–3 % первичных злокачественных опухолей ЖКТ [1–5]. Гастроинтестинальные стромальные опухоли ежегодно в большинстве стран выявляют у 11–12 человек на 1 млн жителей, хотя частота заболевания в разных странах варьирует от 4 до 22 случаев на 1 млн человек [1, 6].

Гастроинтестинальные стромальные опухоли возникают во всех отделах ЖКТ из предшественников интерстициальных клеток Кахала, регулирующих перистальтику, наиболее распространены ГИСО желудка (60 %) и тонкой кишки (30 %). С 2002 г. ГИСО являются отдельной нозологической группой, их отличительной чертой является универсальная экспрессия антигена CD117 (рецептора КИТ) в результате активирующих мутаций в генах *KIT* [7] или *PDGFR*A [8, 9], кодирующих тирозинкиназные рецепторы факторов роста стволовых клеток и тромбоцитов. В 2001 г. впервые был применен ингибитор тирозинкиназ STI571 (иманитиниб мезилат, Гливек) для лечения метастатической формы ГИСО [10], что открыло эпоху таргетной терапии солидных опухолей.

За последние два десятилетия достижения молекулярной онкологии значительно улучшили наши представления о развитии ГИСО. Гастроинтестинальные стромальные опухоли – чрезвычайно гетерогенная группа опухолей, различающихся по локализации, гистологическому типу клеток, степени злокачественности, риску прогрессии и клиническому течению. Мутации в генах *KIT* и *PDGFR*A выявляют в 85–90 % ГИСО, наиболее часто мутации поражают 9, 11, 13, 17-й экзоны гена *KIT* (75 %) и 12, 14, 18-й экзоны гена

*PDGFR*A (10–13 %). Описаны более 300 вариантов мутаций, которые коррелируют с особенностями морфологии, локализацией, метастазированием опухолей [1–5, 11]. Установлено, что результаты молекулярного анализа могут иметь прогностическое значение. Выявление генетических нарушений изменило подходы к лечению ГИСО, привело к развитию таргетной терапии, что улучшило показатели выживаемости пациентов. Однако, несмотря на ингибирующий эффект иматиниба, у большинства пациентов развивается резистентность. Понимание механизмов лекарственной устойчивости способствовало разработке новых терапевтических стратегий и выбору мишеней. Сегодня для лечения ГИСО используют 4 линии таргетной терапии [11, 12].

Однако часть стромальных опухолей ЖКТ не содержит мутаций в генах *KIT* или *PDGFR*A, их обозначают как ГИСО *KIT/PDGFR*A WT (ГИСО «дикого типа») [13–15]. Группа ГИСО «дикого типа», несмотря на малочисленность, чрезвычайно гетерогенна, выявлены альтернативные мутации, структурные хромосомные и эпигенетические изменения, что усложняет молекулярную классификацию [16]. В настоящем обзоре основное внимание уделено молекулярно-генетическим особенностям ГИСО «дикого типа» согласно исследованиям последних лет.

## ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ «ДИКОГО ТИПА» (*KIT/PDGFR*A WT)

Определенная часть стромальных опухолей ЖКТ – 10–15 % ГИСО взрослых и 85 % ГИСО детей – не содержит мутации в генах *KIT* или *PDGFR*A (ГИСО «дикого типа»), но экспрессирует антиген CD117 [13–16]. Средний возраст пациентов с ГИСО «дикого типа» значительно меньше (35 лет), чем пациентов с мутациями *KIT/PDGFR*A (55–65 лет). Гастроинтестинальные стромальные опухоли у детей

(средний возраст 15 лет) составляют 0,4–2 % всех случаев ГИСО, пациенты имеют генетическую предрасположенность к таким новообразованиям [17].

Хотя ГИСО *KIT/PDGFR* WT довольно редкие опухоли, они представляют гетерогенную группу и различаются по этиологии, фенотипу, онкогенным мутациям и молекулярным сигнальным путям. Среди ГИСО «дикого типа» распространены опухоли с нарушением функционирования комплекса сукцинатдегидрогеназы (SDH), поэтому их разделяют на SDH-дефицитные и SDH-компетентные ГИСО [13]. Следует отметить, что все ГИСО с мутациями *KIT/PDGFR* являются SDH-компетентными (рис. 1).

### SDH-ДЕФИЦИТНЫЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

SDH-дефицитные опухоли составляют 20–40 % ГИСО «дикого типа», локализуются в желудке (составляют до 10 % всех стромальных опухолей желудка), имеют эпителиоидно-клеточный фенотип, мультиузловой рост и лимфоваскулярную инвазию [13–18]. В группу SDH-дефицитных ГИСО входят пациенты с триадой Карни, синдромом Карни–Стратакиса и спорадическими опухолями. Заболевание характерно для молодых людей, чаще женского пола, и детей.

Сукцинатдегидрогеназа играет важную роль в митохондриях, поскольку связывает цикл трикарбоновых кислот с транспортной цепью электронов дыхательной цепи. Ферментный комплекс SDH располагается на внутренней мембране митохондрий и состоит из 4 субъединиц: SDHA, SDHB, SDHC и SDHD (рис. 2). Субъединица SDHA катализирует окисление сукцината в fumarat, субъединица SDHB участвует в транспорте электронов при окислении убинона в уби-

хинол, а субъединицы SDHC и SDHD отвечают за заякоривание комплекса на мембране [19]. Дефицит SDH приводит к укорочению цикла Кребса, нарушению обмена митохондриального дыхания и избытку глюкозы и жирных кислот [20]. Дефицит SDH вызван биаллельной инактивацией одного из 4 генов: *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* и *SDHD* как классических генов-супрессоров [14, 15, 21, 22]. Потеря функции SDH возникает в результате комбинации наследуемой мутации с соматической потерей гетерозиготности или инактивацией 2-го аллеля. Реже утрата функции SDH происходит из-за соматической инактивации обоих аллелей.

Отсутствие SDH приводит к накоплению сукцината, что стабилизирует HIF1 $\alpha$  (индуцируемый гипоксией фактор 1 $\alpha$ ), который в ядре связывается с HIF1 $\beta$  (индуцируемым гипоксией фактор 1 $\beta$ ), с последующей индукцией транскрипции генов *IGF* и *VEGF*, что способствует активации ангиогенеза (рис. 3) [21]. Повышение экспрессии лигандов VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и IGF1 (инсулиноподобный фактор роста 1), взаимодействующих с рецепторами VEGFR и IGF1R, стимулирует пролиферацию через сигнальные пути RAS-RAF-MAPK и PI3K-AKT [12, 14]. Повышенная экспрессия IGF1R является особенностью SDH-дефицитных ГИСО [23], поэтому определение IGF1R может быть использовано для выявления SDH-дефицитных опухолей. Из-за структурного сходства между сукцинатом и  $\alpha$ -кетоглутаратом накопление сукцината ингибирует  $\alpha$ -кетоглутарат-зависимые ферменты диоксигеназы, такие как семейство TET ДНК-гидроксилаз [24]. Белки TET превращают 5-метилцитозин в 5-гидроксиметилцитозин, необходимый для последующего деметилирования ДНК. Таким образом, накопление сукцината из-за

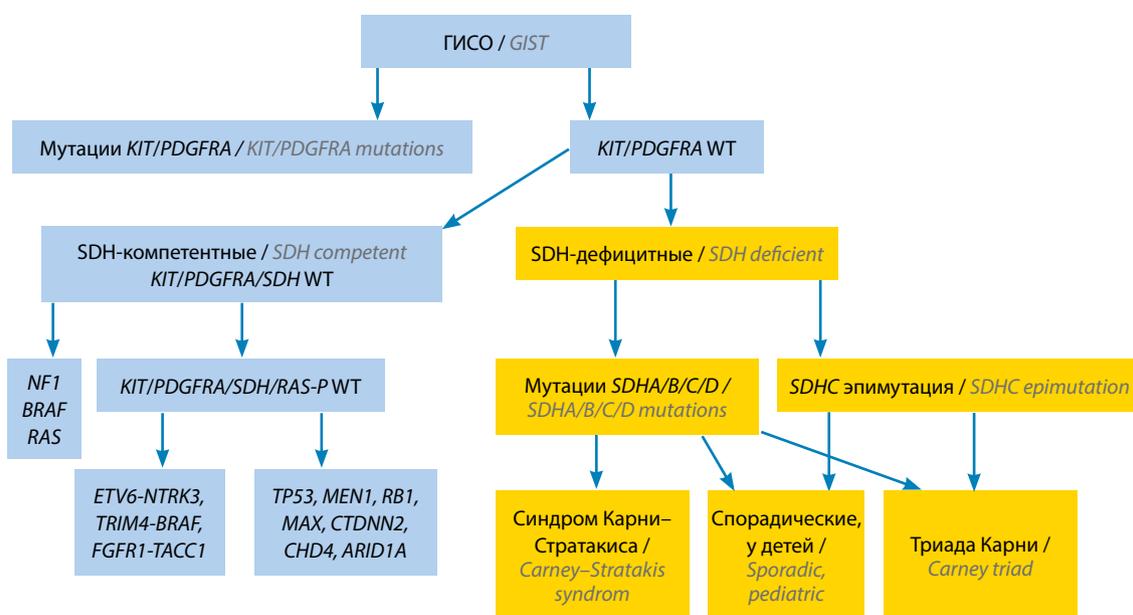
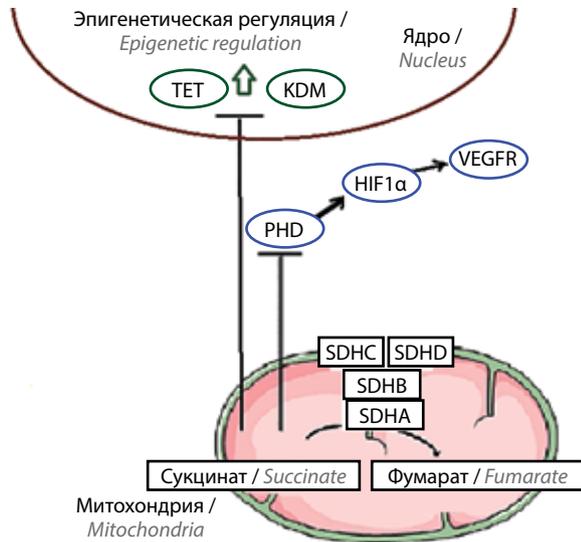


Рис. 1. Молекулярная классификация гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО)  
Fig. 1. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) molecular classification



**Рис. 2.** Сукцинатдегидрогеназный комплекс (SDH). Дефицит SDH ведет к накоплению сукцината, что ингибирует пролил-гидроксилазу (PHD) и индуцирует стабилизацию индуцируемого гипоксией фактора 1α (HIF1α), а также способствует нарушению эпигенетической регуляции – деметилированию ДНК и гистонов (TET ДНК-гидроксилаза, KDM – лизин (K) деметилаза). VEGFR – рецептор фактора роста эндотелия сосудов

**Fig. 2.** Succinate dehydrogenase complex. SDH deficiency leads to the accumulation of succinate, which inhibits prolyl hydroxylase (PHD) and induces stabilization of hypoxia-inducible factor 1α (HIF1α), as well as disruption of epigenetic regulation – demethylation of DNA and histones (TET – DNA hydroxylase, KDM – lysine (K) demethylase). VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor

дефицита SDH потенциально может стимулировать канцерогенез через ингибирование белков семейства TET и впоследствии изменять глобальное метилирование ДНК, влияя на экспрессию генов.

Половина SDH-дефицитных ГИСО имеют мутации генов *SDH*: чаще мутации поражают ген *SDHA* (30 % SDH-дефицитных ГИСО «дикого типа», часто вместе с мутациями *SDHB*), и 20 % SDH-дефицитных ГИСО имеют мутации генов *SDHB*, *SDHC* и *SDHD* [15, 21, 25]. Примерно у 50 % пациентов дефицит SDH вызван гиперметилированием промотора гена *SDHC*, что ведет к подавлению транскрипции и уменьшению уровня белка без наследственной предрасположенности.

Помимо ГИСО, у пациентов с герминальными мутациями любой из субъединиц SDH наблюдается спектр эндокринных и нейроэндокринных патологий, начиная от гиперплазий до неоплазий, включая параганглиому, феохромоцитому, почечно-клеточный рак, лимфому Ходжкина, хронический лимфолейкоз, рак щитовидной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, опухоли гипофиза и надпочечников [21, 25].

**Триада Карни.** Триада Карни (Carney triad) впервые описана в 1977 г.: у 25-летней женщины были выявлены параганглиома (в 12 лет), 5 узлов лейомиосаркомы желудка (ГИСО) и хондрома легких. Далее последовали находки других авторов, а в 1999 г. Д. Карни описал

уже 79 случаев заболевания: у 17 (22 %) пациентов триада была полной, у 62 (78 %) пациентов выявлена неполная триада (2 опухоли из 3), в 2 случаях опухоли имели семейный характер, в остальных – спорадический [26]. Триада Карни редко является наследственным заболеванием [22]. У большинства пациентов, как правило, женщин молодого возраста, наблюдаются симптомы, характерные для ГИСО желудка. Иногда первым проявлением болезни являются другие новообразования, а опухоли желудка обнаруживаются во время операции или при вскрытии. Гастроинтестинальные стромальные опухоли обычно развиваются в антральном отделе желудка, часто бывают множественными и разного размера. Опухоль имеет эпителиоидную структуру и в некоторых случаях смешанную форму роста [14, 27].

В отличие от ГИСО с мутациями *KIT/PDGFR*A, которые метастазируют в печень, при триаде Карни наблюдается более высокая частота метастазирования в лимфатические узлы [14, 27]. Метастазы в лимфатических узлах отмечают у 1/4 пациентов при первичном хирургическом вмешательстве, последующие метастазы регистрируют в лимфатических узлах и печени. Примерно 15–20 % пациентов с триадой Карни умирают вследствие метастазирования ГИСО, менее часто – от метастазирования параганглиомы. Несмотря на повышенные показатели метастазирования, клиническое течение ГИСО при триаде Карни остается сравнительно вялым. Для данной группы пациентов характерны плеоморфизм и эпителиоидное строение клеток опухоли, низкий митотический индекс, что относит их к группе низкого риска [27]. При этом ГИСО отличаются устойчивой первичной резистентностью к иматинибу.

**Синдром Карни–Стратакиса.** В 2002 г. Стратакис и Карни описали параганглиому и ГИСО желудка у 7 мужчин и 5 женщин (средний возраст 23 года), заболевание получило название «синдром Карни–Стратакиса» [28]. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному признаку с неполной пенетрантностью, чаще встречается у молодых женщин. В 2007 г. у пациентов с синдромом Карни–Стратакиса идентифицированы инактивирующие мутации в генах *SDHB*, *SDHD*, реже в *SDHC* [29]. Риск развития опухоли в возрасте до 50 лет при наследственной мутации гена *SDHD* составляет 86 %.

Установлено, что иммуногистохимическое определение экспрессии SDHB имеет 100 % чувствительность при анализе SDH-дефицитных опухолей (параганглиомы и феохромоцитомы). Инактивация SDH вследствие мутации или утраты любого компонента приводит к потере экспрессии SDHB из-за нестабильности вне комплекса, в связи с чем наличие экспрессии SDHB является суррогатным маркером эффективности функции комплекса SDH. Поэтому иммуногистохимическое определение SDHB представляет собой надежный метод диагностики пациентов, имеющих

SDH-дефицитные ГИСО, в том числе триаду Карни или синдром Карни–Стратакиса [30]. Так, при анализе экспрессии *SDHB* у 20 пациентов с ГИСО «дикого типа» нами был выявлен дефицит *SDH* у 13 (65 %) пациентов, из которых 6 имели неполную триаду Карни [4, 31].

Мутации гена *SDHA* наиболее распространены в SDH-дефицитных ГИСО (30 %), которые можно определить при иммуногистохимическом анализе экспрессии *SDHA*. Наблюдается строгая корреляция между отсутствием экспрессии *SDHA* и наличием мутации *SDHA* при NGS-анализе (NGS – next generation sequencing, секвенирование нового поколения) [32, 33]. Мутации возникают в разных экзонах гена *SDHA* (15 экзонов), превалирует замена в 20-м экзоне (с.91G>T, р. R31X), приводящая к обрыву белковой цепи. Часто пациенты с *SDHA*-дефицитными ГИСО имеют также мутации *SDHB*. Так, при исследовании 127 *SDHB*-отрицательных ГИСО в 28 % (36/127) опухолей отсутствовала экспрессия *SDHA*, ни у кого из пациентов не было парагангиомы или хондромы [33]. *SDHA*-отрицательные ГИСО присутствовали у более возрастных пациентов (средний возраст 34 года против 21 года, 1/3 пациентов старше 40 лет – 40–83 года). *SDHA*-отрицательные ГИСО имели более низкий митотический индекс и, несмотря на более высокую частоту метастазов в печень, отмечено медленное течение заболевания.

Мутации гена *SDHA* характерны для триады Карни, но их находят и в спорадических опухолях [25]. Отсутствие экспрессии *SDHA* вследствие герминальной мутации наблюдали у пациентов с синдромом Карни–Стратакиса с вялым течением заболевания. Показатели общей выживаемости пациентов с ГИСО с дефицитом *SDHA* выше, чем пациентов с другими вариантами ГИСО «дикого типа» или мутациями *KIT/PDGFR* [34].

Для пациентов с метастатическими ГИСО с мутацией *SDHA* показана длительная выживаемость при применении после иматиниба, сунитиниба или регорафениба [25, 34]. Хорошие результаты наблюдаются при лечении SDH-дефицитных ГИСО у детей сунитинибом, который ингибирует *VEGFR* и *IGF1R* [17]. Поскольку повышенная экспрессия *IGF1R* является особенностью SDH-дефицитных ГИСО, проводится II фаза тестирования тирозинкиназного ингибитора *IGF1R* линситиниба, однако пока объективный ответ получен не был [35].

По разным данным, почти в 50 % SDH-дефицитных ГИСО инактивация комплекса SDH происходит вследствие гиперметилирования промотора гена *SDHC* (так называемая эпимутация *SDHC*) [36, 37]. Гиперметилирование отсутствует у пациентов с синдромом Карни–Стратакиса и параганглиомой [36]. Пациентки – молодые женщины с триадой Карни или спорадическими ГИСО. Гиперметилирование может быть как наследственным, так и спорадическим.

Таким образом, 5–10 % ГИСО или 20–40 % ГИСО «дикого типа» являются SDH-дефицитными, из них более 20 % опухолей содержат герминальные мутации генов *SDHB* (чаще), *SDHC* и *SDHD*. У таких пациентов наблюдаются клинические признаки синдрома Карни–Стратакиса, они плохо реагируют на иматиниб. Треть SDH-дефицитных ГИСО содержат мутации гена *SDHA* (часто одновременно с *SDHB*), что наиболее характерно для пациентов с триадой Карни. У остальных SDH-дефицитных ГИСО имеет место гиперметилирование промотора гена *SDHC*. Прогноз пациентов с SDH-дефицитными ГИСО относительно благоприятный. Несмотря на низкую смертность пациентов с SDH-дефицитными ГИСО, при прогрессировании заболевания хирургическое лечение неметастазировавших опухолей является актуальным. SDH-дефицитные ГИСО резистентны к иматинибу, но чувствительны к сунитинибу и регорафенибу.

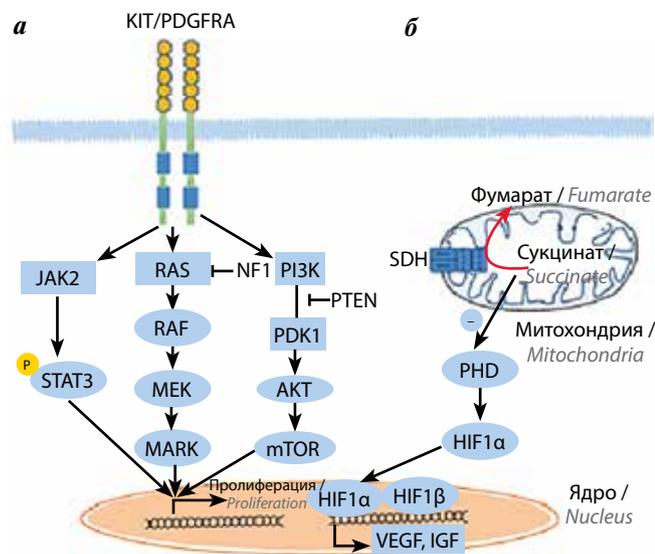
### СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗА-КОМПЕТЕНТНЫЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли с мутациями *KIT/PDGFR* практически всегда SDH-компетентны, хотя описаны единичные случаи ГИСО с мутациями *KIT*, которые содержат нарушения SDH [15]. Среди SDH-компетентных ГИСО «дикого типа» выделяют опухоли с мутациями генов, активирующих *MAPK*- (*BRAF*, *RAS*, *NF1*), *PI3K*- (*PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*), *STAT*- или *IGF1R*-сигнальные пути [38–40].

### СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗА-КОМПЕТЕНТНЫЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ *KIT/PDGFR* WT С МУТАЦИЯМИ ГЕНОВ *RAS-RAF-MAPK*-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ

К SDH-компетентным ГИСО «дикого типа» относят опухоли с мутациями генов *BRAF*, *RAS* или *NF1* (так называемые *RAS*-P-мутантные ГИСО), белковые продукты которых участвуют в передаче сигнала в сигнальном пути *RAS-RAF-MEK-ERK* (см. рис. 3).

**Гастроинтестинальные стромальные опухоли с мутациями *BRAF*.** Мутации гена *BRAF* находят в 4–13 % ГИСО «дикого типа», более 90 % мутаций – *BRAF* (р. V600E) [38–40]. Гастроинтестинальные стромальные опухоли с мутациями *BRAF* фенотипически и морфологически сходны с ГИСО с мутациями *KIT/PDGFR*, спорадически возникают в разных отделах ЖКТ, чаще в тонкой кишке, имеют веретенчатое или смешанное строение и характеризуются экспрессией *KIT*. Митотический индекс, как и размеры опухоли, широко варьирует, высокий риск прогрессии имеют 54 % опухолей [40]. Опухоли с высокой митотической активностью чаще встречаются в тонкой кишке, у женщин среднего возраста и характеризуются ранним метастазированием. Гастроинтестинальные стромальные опухоли с мутацией *BRAF* резистентны к мультикиназным ингибиторам: иматинибу [41],



**Рис. 3.** Ключевые сигнальные пути в гастроинтестинальных стромальных опухолях (ГИСО): а – онкогенные мутации *KIT* и *PDGFRA* инициируют активацию *STAT*-, *MAPK*- и *PI3K*-сигнальных путей в ГИСО; б – дефицит дефицит сукцинатдегидрогеназы (*SDH*) вызывает накопление сукцината, что способствует накоплению индуцируемого гипоксией фактора 1α (*HIF1α*), который поддерживает образование опухоли путем активации ангиогенеза. [11]. *NF1* – нейрофибромин; *AKT* – серин-треонин протеинкиназа, *PDK1* – фосфоинозитидзависимая киназа 1; *mTOR* – мишень рапамицина млекопитающих; *PI3K* – фосфатидилинозитол-3-киназа; *PHD* – пролил-гидроксилаза; *HIF1β* – индуцируемый гипоксией фактор 1β; *VEGF* – фактор роста эндотелия сосудов; *IGF* – инсулиноподобный фактор роста

**Fig. 3.** Key signaling pathways in gastrointestinal stromal tumors (GIST): а – *KIT* or *PDGFRA* oncogenic mutations initiate activation of *MAPK*, *PI3K* and *STAT* signaling pathways in GIST; б – succinate dehydrogenase (*SDH*) deficiency causes the accumulation of succinic acid which contributes to the accumulation of hypoxia-inducible factor 1-α (*HIF1α*), which supports tumor formation by activating angiogenesis [11]. *NF1* – neurofibromine; *mTOR* – target of mammalian rapamycin; *PI3K* – phosphatidylinositol-3-kinase; *PHD* – prolyl-hydroxylase; *HIF1β* – of hypoxia-inducible factor 1-β; *VEGF* – vascular endothelial growth factor; *IGF* – insulin-like growth factor

сунитинибу, сорафенибу [42], однако реагируют на дабрафениб [43] и регорафениб [44].

Нами при исследовании 45 пациентов с ГИСО «дикого типа» выявлены 6 (13,3 %) опухолей с мутацией *BRAF* (p.V600E). Большинство пациенток – женщины ( $n = 5$ ), 4 опухоли возникли в желудке, 2 – в тощей кишке, метастазы отсутствовали, 10-летняя общая выживаемость составила 84 % [4].

Одновременное присутствие мутаций *BRAF* и *KIT* или *BRAF* и *PDGFRA* встречается крайне редко – в 2 % всех случаев ГИСО [41, 45]. В экспериментах *in vitro* по изучению функции двойного фенотипа показано, что иматиниб может ингибировать активность мутантного *KIT*, но не нисходящий сигнальный путь, опосредованный сопутствующей мутацией *BRAF*, что может быть причиной первичной резистентности ГИСО к иматинибу [41].

Высокая частота мутаций *BRAF* (p.V600E) (15 %) выявлена в малых ГИСО размером <2 см, которые от-

личаются высокой частотой генетических нарушений на ранних стадиях образования опухоли [46]. Описаны редкие ГИСО, содержащие слитные гены, включающие ген *BRAF* (см. ниже).

**Гастроинтестинальные стромальные опухоли с мутациями *RAS*.** Имеются редкие сообщения о мутациях в ГИСО генов семейства *RAS*, кодирующих мембранно-связанные ГТФазы, участвующие в активации *MAPK*-сигнального пути. Мутации *KRAS* выявлены в 5 % (3 из 60) ГИСО с мутациями *KIT/PDGFRA* [41], тогда как при анализе 514 случаев мутации *KRAS* обнаружены не были и, проведя метаанализ, авторы пришли к выводу, что частота мутации *KRAS* в ГИСО составляет менее 0,2 % [47]. Одновременное наличие мутации *KRAS* (p. G12V) и мутации в 11-м экзоне *KIT* показано в ГИСО у пациента с дедифференцированной опухолью, утратившей экспрессию CD117 после терапии иматинибом [48]. Аналогичный случай описан в другой работе, где авторы указывают на поликлональное происхождение ГИСО и наличие в первичной опухоли наряду с мутацией *KIT* клона клеток с мутацией *KRAS*, рост которого усиливается после терапии ингибиторами *KIT/PDGFRA* [49].

Внедрение NGS позволило выявить редкие случаи ГИСО с мутациями *KRAS*, *HRAS* или *NRAS*. При анализе 267 ГИСО выявлены 15 (5,6 %) ГИСО «дикого типа», у 1 пациента обнаружена мутация *KRAS* (p.G12V) как в первичной опухоли желудка, так и после терапии иматинибом. Опухоль оказалась *SDH*-дефицитной (отсутствовала экспрессия *SDHB*), не реагировала на тирозинкиназные ингибиторы, пациент скончался через 24 мес [50].

Китайские исследователи при NGS-анализе 40 ГИСО выявили 12 (31,6 %) ГИСО «дикого типа», из которых 2 опухоли содержали мутацию *NRAS* (p.G12D) и по одной опухоли с мутациями *KRAS* (p.G12C), *HRAS* (p.G12S) и *BRAF* (p.G464E). Еще в 4 ГИСО одновременно с мутацией *KIT* присутствовали мутации *KRAS*, *NRAS* или *BRAF*. В этой работе мутации *BRAF* выявлены в 7,5 % ГИСО [51].

**Гастроинтестинальные стромальные опухоли, ассоциированные с нейрофиброматозом 1-го типа.** Наиболее ранним и типичным признаком заболевания являются пигментные пятна размером >1,5 см (нейрофибромы). Также оно характеризуется феохромоцитомой, ампулярным карциноидом и ГИСО [52].

Гастроинтестинальные стромальные опухоли возникают в 5–25 % случаев нейрофиброматоза 1-го типа, возраст пациентов на 10 лет меньше, чем пациентов с мутациями *KIT/PDGFRA* [53]. Опухоли располагаются в тонкой кишке, чаще в двенадцатиперстной или тощей кишке, имеют веретенчатое строение и экспрессируют *KIT* (CD117). Митотический индекс, как и размеры опухоли, значительно варьируют, большинство ГИСО имеют злокачественное течение [52, 53].

Нейрофиброматоз 1-го типа наследуется по ауто-сомно-доминантному признаку и развивается на фоне

мутации или биаллельной потери гена *NF1*. Ген-супрессор опухоли *NF1* находится на хромосоме 17q11.2 и кодирует нейрофибромин (NF1), который подавляет сигнальный путь RAS-RAF-МЕК-ERK [54]. Белок NF1 негативно регулирует ГТФазы RAS, мутации приводят к утрате ингибиторной роли NF1 и активации RAS. Более распространены соматические мутации *NF1* (60 экзонов), в гене нет мутационных «горячих точек», поэтому практически все данные по мутациям получены с использованием NGS.

Мутации *NF1* обнаружены в 60 % (13 из 22) ГИСО *KIT/PDGFR/SDH/RAS-PWT*, причем 7 из 11 пациентов имели NF1-синдром (нейрофиброматоз 1-го типа), поскольку мутации *NF1* были выявлены в нормальных тканях [55]. Недавно идентифицированы ГИСО с мутацией со сдвигом рамки гена *NF1* в ненаследственных, спорадических случаях [56]. У этих же пациентов найдена мутация со сдвигом рамки гена *MYC*, ассоциированная с потерей функции фактора MAX, что характерно для ГИСО с мутацией *KIT*.

Мутации *NF1* часто присутствуют в ГИСО одновременно с мутациями *KIT*. В работе китайских авторов мутации *NF1* выявлены в 8 % (23/267) ГИСО и 46 % этих опухолей имели мутации *KIT* [57]. При этом не наблюдалось различий в возрасте, поле и локализации опухоли у пациентов с мутацией *NF1* и присутствием мутации *KIT*.

Прогноз ГИСО, ассоциированных с нейрофиброматозом 1-го типа, неоднозначен. Примерно 20 % пациентов умирают от прогрессирования заболевания [14]. М. Miettinen и соавт. сообщили об общем хорошем прогнозе с длительным наблюдением (медиана общей выживаемости составила 13,6 года), при этом из 35 пациентов с ГИСО, ассоциированными с нейрофиброматозом 1-го типа, только 5 человек (с ГИСО двенадцатиперстной кишки) умерли от метастазов [52]. В нашей работе среди 45 больных с ГИСО «дикого типа» было 2 пациента с нейрофиброматозом 1-го типа и агрессивной опухолью двенадцатиперстной кишки с метастазами на брюшине, общая выживаемость которых составила всего 36 и 48 мес [4]. Данных о лечении ГИСО, ассоциированных с нейрофиброматозом 1-го типа, мало, имеются единичные сообщения об эффективности иматиниба у данной группы больных [53].

**Гастроинтестинальные стромальные опухоли с мутациями гена *EGFR*.** Среди ГИСО «дикого типа» обнаружены опухоли с повышенной экспрессией EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) и мутациями гена *EGFR* в 19-м (p. del E746-A750) или 21-м (p.A859T) экзонах. Это небольшие ГИСО размером 2,5–4,5 см, которые чаще встречаются у женщин, преимущественно в желудке, имеют низкий риск прогрессии и относительно благоприятный прогноз. Три случая ГИСО с мутациями *EGFR* выявлены среди 88 (3,4 %) ГИСО «дикого типа» при анализе 323 ГИСО. Опухоли

с мутацией *EGFR* не имели мутаций *KIT/PDGFR/ BRAF/RAS-P* [58].

### ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ С МУТАЦИЯМИ ГЕНОВ PI3K-mTOR-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ

Ген *PIK3CA* ( $\alpha$ -каталитическая фосфатидилинозитол-3-киназа) кодирует p110a субъединицу PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназы), которая активируется рецепторами с тирозинкиназной активностью, в частности KIT. Изменения регуляции PI3K-сигнального пути запускают активацию PDK1 (фосфоинозитидзависимая киназа 1) и АКТ и далее mTOR-сигналинг, участвуя в регуляции апоптоза, пролиферации и миграции клеток.

Мутации *PIK3CA* встречаются в ГИСО не более чем в 2 % случаев, обычно в опухолях, содержащих мутации *KIT* [49, 59]. Среди 27 образцов ГИСО «дикого типа» выявлена 1 опухоль высокого риска (опухоль желудка размером 8 см с 62 митозами в 50 полях зрения), содержащая мутации *HRAS* (p.G12V) и *PIK3CA* (p. H1047R). Мутация *PIK3CA* (p.H1047R) является онкогенной, встречается в 20 % различных опухолей и редко присутствует одновременно с мутацией *RAS* [49]. Новые редкие мутации *PIK3CA* выявлены в 8 первичных и 2 метастатических ГИСО с мутациями *KIT* при NGS-анализе 529 пациентов, не получавших лечение иматинибом [59]. Гастроинтестинальные стромальные опухоли с мутацией *PIK3CA*, как правило, представляют собой опухоли большого размера (в среднем 14 см) с агрессивным клиническим течением. Сопутствующее наличие мутации *PIK3CA* может быть причиной первичной резистентности к иматинибу у пациентов с ГИСО с мутацией *KIT* или *PDGFR* [59]. Применение ингибиторов PI3K/mTOR для лечения пациентов с ГИСО с мутацией *PIK3CA* проблематично.

Активация mTOR-пути, независимая от KIT-сигналинга, была показана в иматиниб-резистентных ГИСО. Эта активация имеет место за счет онкогенных мутаций в *PIK3CA* или инактивации опухолевого супрессора PTEN, потенциального негативного регулятора PI3K-mTOR-пути, блокирующего данный сигнальный путь, дефосфорилируя инозитол PIP3 в PIP2. Снижение экспрессии PTEN может наблюдаться также за счет гиперметилирования промотора *PTEN* при лечении сунитинибом. Таким образом, нарушение экспрессии PTEN связано с прогрессией ГИСО и является показателем плохого прогноза [60].

Недавно выявлены новые генетические нарушения, ведущие к активации сигнального пути PI3K-AKT-TSC-mTOR в злокачественных ГИСО с мутацией *KIT* [61]. В 3 (21 %) из 14 ГИСО с мутацией *KIT* обнаружены мутации в гене *PIK3CB* (p.D1067V), кодирующем PI3K110 $\beta$ -субъединицу, в гене *TSC2* (p.K347R), кодирующем туберин-склерозирующий комплекс 2, и в гене *mTOR* (p. L2209V), т.е. каждая мутация выявлена в 7 % ГИСО [61].

### ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ *KIT/PDGFR/SDH/RAS-PWT* (ГИСО «ЧЕТЫРЕЖДЫ ДИКОГО ТИПА»)

Примерно 50 % ГИСО «дикого типа» или 5 % всех ГИСО не имеют мутаций генов *SDH* и *RAS-P* (*RAS*, *BRAF*, *NF1*) и их обозначают как *KIT/PDGFR/SDH/RAS-P WT*, или quadruple wild type, или quadruple negative GIST (qWT) (ГИСО «четырежды дикого типа») [62].

**Активация FGFR-сигнального пути в гастроинтестинальных стромальных опухолях «дикого типа».** Активация FGFR-сигнального пути является наиболее частым нарушением ГИСО «четырежды дикого типа» за счет химерных генов *FGFR*, мутаций *FGFR* или гиперэкспрессии лигандов [62–66]. Семейство FGF/FGFR включает 4 *FGFR* и 18 лигандов, которые регулируют различные физиологические процессы и вовлечены в онкогенез разных опухолей. Комплекс FGF/FGFR состоит из 2 молекул *FGFR*, 2 молекул лиганда FGF и 1 цепи гепарансульфат протеогликана (HSPG). Взаимодействие FGF/FGFR активирует 4 пути передачи сигнала: RAS-RAF-MAPK, PI3K-AKT, STAT и PLC [64–66].

Патогенетическая роль нарушений FGF/FGFR (транслокации, дубликации или активирующие мутации) показана в 1–2 % ГИСО «дикого типа» [65]. В ГИСО отмечена дубликация на хромосоме 11q33 локуса, содержащего гены *FGF3/FGF4*, также выявлены мутации гена *FGFR1*, кодирующего рецептор для FGF4 [62, 63]. Использование NGS позволило обнаружить ГИСО с химерными генами *FGFR1* [63]. При NGS-анализе 24 случаев ГИСО «четырежды дикого типа» был выявлен 1 пациент с мутацией *FGFR1* (p.K656E) и 3 пациента с химерными генами *FGFR1-HOOK3* и *FGFR1-TACC1* (2) [63]. Образование слитных генов происходит со сдвигом рамки в 17-м интроне гена *FGFR1* (1–17-й экзоны) и 4-м интроне гена *HOOK3* (5–22-й экзоны) или в 6-м интроне гена *TACC1* (7–13-й экзоны). При этом в химерном белке внеклеточный, трансмембранный и киназные домены рецептора *FGFR1* остаются интактными. Такие слитные белки выявлены и в других опухолях, что подтверждает их онкогенность. В другой работе сообщалось о мутации *FGFR1* (p. N546K) в ГИСО «четырежды дикого типа» [67]. По результатам двух вышеуказанных исследований нарушения *FGFR1* выявлены в 10,5 % (5 из 38) случаев ГИСО «четырежды дикого типа». Чаще опухоли развиваются в тонком кишечнике. В ГИСО «четырежды дикого типа» также наблюдается дубликация локуса *FGF4*, что ведет к гиперэкспрессии лиганда FGF4. Считают, что взаимодействие FGF4-FGFR1 активирует AKT-путь.

Мутации *FGFR1* и образование слитных генов характерны для ГИСО «четырежды дикого типа», тогда как амплификации выявляют и в других ГИСО. В *SDH*-дефицитных ГИСО наблюдается глобальное гиперметилирование [37], что приводит к гиперэкспрессии лигандов FGF3 и FGF4 [68]. При этом лиганд FGF4 экспрессируется не в ГИСО с мутациями

*KIT/PDGFR/SDH*, а только в ГИСО с дефицитом *SDH* или в ГИСО «четырежды дикого типа» [69, 70]. Эти данные подчеркивают значимость FGF-сигналинга в ГИСО, лишенных мутаций *KIT/PDGFR/SDH* или активации RAS-пути, и позволяют предполагать, что аутокринная петля FGF4, мутации *FGFR* в ГИСО с дефицитом *SDH* или в ГИСО «четырежды дикого типа» действуют как суррогат изменений *KIT/PDGFR/SDH* [65].

Активация FGFR-сигнального пути была использована для разработки рациональной таргетной терапии ГИСО [64, 65]. Важно отметить, что FGFR-сигналинг вовлечен в механизм устойчивости к иматинибу, который является препаратом 1-й первой линии терапии ГИСО с мутациями *KIT*. Наблюдается гиперэкспрессия FGF2 в клеточных линиях и первичных ГИСО, устойчивых к иматинибу [69, 70]. Иматиниб стимулирует миграцию, инвазию и образование колоний опухолевых клеток через активацию FGF2/FGFR-аутокринной петли. Взаимодействие FGF2 с рецепторами *FGFR1* или *FGFR3* сохраняет передачу сигнала по MAPK-пути при лечении иматинибом [70] и поддерживает фосфорилирование *KIT* в иматиниб-резистентных опухолях [69]. Накопление рецептора *FGFR2* [70] или лиганда FGF2 [71] также может быть дополнительным механизмом, связанным с резистентностью к иматинибу. Подавление FGF2/FGFR восстанавливает чувствительность к иматинибу у пациентов с иматиниб-резистентными ГИСО. Существует ряд ингибиторов тирозинкиназных рецепторов *FGFR1–4*, в частности BGJ398, который подавляет активацию ERK [64, 65]. Было показано *in vitro* и на ксенографтах опухолей, что комбинированное ингибирование *KIT* иматинибом и *FGFR* ингибитором BGJ398 или блокирование FGF2 антителами приводит к повышению эффективности терапии; это позволяет ожидать более длительную выживаемость без прогрессирования у пациентов, получавших комбинацию иматиниба и BGJ398 [71, 72].

**Гастроинтестинальные стромальные опухоли *KIT/PDGFR/SDH/RAS-P WT* с химерными генами.** Совершенствование методов секвенирования привело к открытию в ГИСО *KIT/PDGFR/SDH/RAS-P WT* хромосомных перестроек с образованием химерных генов, содержащих фрагменты генов *NTRK*, *BRAF*, *FGFR* (см. выше) и др.

**Гастроинтестинальные стромальные опухоли с химерными генами *NTRK*.** Гастроинтестинальные стромальные опухоли «четырежды дикого типа» со слитным геном *ETV6-NTRK3* были описаны в 2016 г. независимо двумя группами исследователей [63, 73]. Химерный ген *ETV6-NTRK3* впервые обнаружен у 44-летнего пациента в ГИСО прямой кишки, причем у пациента в течение 44 мес после операции не было признаков прогрессирования опухоли [73]. Гастроинтестинальная стромальная опухоль имела эпителиоидное строение с высоким митотическим индексом (34 митоза/5 мм<sup>2</sup>). Другая группа авторов обнаружила

химерный ген *ETV6-NTRK3* у пациентов 54 и 55 лет в опухолях прямой и тонкой кишки при NGS-анализе 29 ГИСО «четырежды дикого типа» [63].

Семейство генов *NTRK* (нейротрофической тропмиозин-родственной рецепторной тирозинкиназы) включает гены *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3*, кодирующие рецепторы TRKA, TRKB, TRKC, которые активируются факторами роста нервов, мозга и нейротрофинами [74]. Слитные *NTRK*-гены ведут к постоянной активации или гиперэкспрессии TRK-рецепторов, они являются первичными драйверами для многих новообразований. Их чаще выявляют в мезенхимальных опухолях разной локализации, которые клинически и морфологически гетерогенны, в том числе в фибросаркомах у детей. Слитный ген *ETV6-NTRK3* содержит на 5'-конце 1–5-й экзоны *NTRK3* и 14–19-й экзоны *ETV6*, при этом сохраняется киназный домен *ETV6*, что выявляют при разных вариантах секвенирования или методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) [75]. Белки TRK выявляют иммуногистохимически с антителами к рап-TRK [75, 76]. Однако иммуногистохимический метод менее чувствителен и хуже выявляет продукты гена *NTRK3*, поэтому требуется дополнительное секвенирование или FISH [75, 77]. Важно дифференцировать ГИСО со слитным геном *NTRK* от других сарком ЖКТ, которые содержат гены *NTRK1* или *NTRK3* [75]. Гастроинтестинальные стромальные опухоли с химерным геном *NTRK* очень редки, чаще встречаются в опухолях прямой кишки, не поддаются лечению иматинибом [63, 74]. В экспериментах *in vitro* показано, что ген *ETV6-NTRK3* ассоциирован с активацией IGF1R-сигнального пути, и опухолевые клетки чувствительны к подавлению IGF1R [67].

TRK-ингибиторы 1-й линии: ларотректиниб (АТФ-зависимый ингибитор TRK) и энтректиниб (мультикиназный ингибитор TRK, ROS1 и ALK) одобрены для лечения солидных опухолей со слитными генами *NTRK*, в том числе ГИСО [75, 78, 79]. При лечении ларотректинибом у 79 % (121 из 159) пациентов с опухолями, содержащими химерные *NTRK*-гены, наблюдался объективный ответ, из них у 16 % (24 пациента) был полный ответ [79]. TRK-ингибиторы 2-го поколения: репотректиниб (мультикиназный ингибитор TRK, ROS1 и ALK) [80] и селитректиниб показали обнадеживающую активность у пациентов с прогрессированием заболевания из-за приобретенных мутаций в TRK-киназе после лечения ларотректинибом или энтректинибом [75, 80].

**Гастроинтестинальные стромальные опухоли с химерными генами *BRAF*.** В ГИСО «четырежды дикого типа» выявлены несколько химерных генов, включающих не 15-й экзон, а другие экзоны *BRAF* [81–83]. Обычно эти пациенты более молодого возраста. Так, у 34-летней беременной женщины с ГИСО тонкой кишки «дикого типа» размером 14 см выявлен слитный ген *PRKAR1B-BRAF*, состоящий 2–9-го экзонов

*PRKAR1B* (фрагмент кодирует регуляторную субъединицу цАМФ-зависимой протеинкиназы А) и 9–18-го экзонов *BRAF* (фрагмент кодирует киназный домен) [81]. Выявление химеры позволило избежать адьювантной терапии иматинибом, и женщина благополучно родила в 40 нед здорового ребенка.

Ген *AGAP3-BRAF* (включает 11-й экзон *AGAP3* и 10-й экзон *BRAF*) выявлен в ГИСО тонкой кишки размером 2,8 см у 40-летней женщины [82]. Ген *MKRN1-BRAF* (включает 4-й экзон *MKRN1* и 11-й экзон *BRAF*) обнаружен в опухоли размером 7,3 см в дистальной части пищевода у 37-летней женщины [82]. Обе опухоли были веретенноклеточного типа и проявили низкую экспрессию KIT (CD117). Ген *TRIM4-BRAF* (включает 6-й экзон *TRIM4* и 10-й экзон *BRAF*) выявлен в 2,5 см опухоли желудка у 64-летнего мужчины [83]. Любопытно, что все 4 гена (*AGAP3*, *MKRN1*, *TRIM4* и *BRAF*) находятся на длинном плече хромосомы 7 (7q), т.е. имеет место внутривнутрихромосомная перестройка [82, 83]. Поскольку *BRAF*-содержащие опухоли резистентны к иматинибу, для их лечения предлагают использовать сорафениб, дабрафениб или ингибиторы MEK [82].

Исследование опухолей и клеточных линий, полученных из опухолей от пациентов с ГИСО, устойчивых к иматинибу, позволило выявить новые слитные гены *EIF3K-ACTN4*, *SYNCRIP-SNX14* и *EXOC2-AK7* [84]. В частности, химерный ген *EXOC2-AK7* включает фрагмент в 742 нуклеотида гена *EXOC2* на хромосоме 6, который кодирует IPT/TIG-домен онкобелка MET, и фрагмент в 617 нуклеотидов гена *AK7* на хромосоме 14, кодирующий DPY-30-мотив. Новый слитный ген *EXOC2-AK7* (1359 нуклеотидов) встроился в геном клеток и экспрессировался в цитоплазме [84]. В ГИСО «четырежды дикого типа» также были обнаружены химерные гены *MARK2-PPF1A1* и *SPRED2-NELFCD* [67].

В заключение следует указать, что группа ГИСО «четырежды дикого типа» также гетерогенна. Полногеномное и транскриптомное секвенирование показало, что в ГИСО *KIT/PDGFR/SDH/RAS-P* WT частота мутаций ниже, чем в ГИСО с мутациями *KIT*, хотя спектр мутаций сходен, преобладают замены C>T/G>A [85]. Часто в ГИСО «дикого типа» имеются мутации генов клеточного цикла *RBI*, *CDK4*, *CDKN1B*, что стало известно при внедрении методов полногеномного секвенирования. В NGS-исследованиях ГИСО «четырежды дикого типа» были выявлены мутации в генах *TP53*, *MEN1*, *MAX*, *CHD4*, *FGFR1*, *CTDNN2*, *CBL*, *ARID1A*, *BCOR*, *ATRX*, *NFI*, *MSH2*, *PMS1*, *DICER*, *VHL* и *APC* [15, 50, 63, 67, 74, 85].

Частота мутаций указанных генов может быть довольно высокой, при этом в опухоли одновременно присутствуют несколько мутантных генов. Китайские авторы при исследовании 1022 ГИСО определили 142 (13,9 %) ГИСО «дикого типа» [86]. Далее при использовании NGS к 425 генам установили, что 50 % из 142 ГИСО *KIT/PDGFR* WT – 72 случая, или 7 % (72/1022)

всех ГИСО, составляют ГИСО «четырежды дикого типа». Наиболее частыми в ГИСО «четырежды дикого типа» были мутации генов *TP53* — в 27,8 % (20/72) и *RBI* — в 25,0 % (18/72), причем одновременно мутации двух генов в одной опухоли не обнаружены, хотя в опухолях с мутациями *TP53* выявлены другие мутантные гены. В более чем 20 % опухолей определены мутации *ALK*, *PKHD1*, *PIK3CA* и в 16–19 % опухолей — мутации *DAXX*, *POLE*, *CCNE1*, *XPC*, *CTNNB1*, *MLLT3*, *PTPN11*. Всего в ГИСО «четырежды дикого типа» выявлены мутации более 40 генов [86].

### СТРАТЕГИИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ «ДИКОГО ТИПА»

Открытие мутаций *KIT* и *PDGFRA* и последующее внедрение низкомолекулярных ингибиторов рецепторных тирозинкиназ привели к революции в лечении распространенных и метастатических ГИСО, поскольку хирургическая резекция долгое время оставалась единственным методом лечения локализованного заболевания. Несмотря на очевидный противоопухолевый эффект иматиниба, возникающая лекарственная устойчивость не препятствовала прогрессированию заболевания. Это потребовало разработки целого ряда новых тирозинкиназных ингибиторов, действие которых зависит от типа мутации. Для лечения пациентов с ГИСО с мутациями *KIT*, у которых возникла устойчивость к иматинибу, были выбраны сунитиниб во 2-й линии, регорафениб в 3-й линии, рипретиниб в 4-й линии терапии. Авапритиниб был одобрен для лечения пациентов с ГИСО с мутацией *PDGFRA D842V*, которые резистентны к указанным препаратам [11, 12, 18] (табл. 1).

Гастроинтестинальные стромальные опухоли «дикого типа» практически не реагируют на тирозинкиназные ингибиторы, к которым чувствительны ГИСО с мутациями *KIT* [5, 15, 87, 88]. При лечении 377 пациентов с ГИСО иматинибом риск прогрессии был на 106 %, а риск смерти на 76 % выше у больных с ГИСО «дикого типа», чем у больных с мутациями в 11-м экзоне *KIT* [87]. Использование иматиниба в адьювантном режиме не улучшило показатели общей выживаемости пациентов с ГИСО «дикого типа» [88]. Несколько лучше ответ у пациентов с ГИСО *KIT/PDGFRA WT* на сунитиниб: выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость у этой группы больных выше, чем у пациентов с мутациями в 11-м экзоне *KIT* [89].

Изучение отдельных подтипов ГИСО показало, что SDH-дефицитные ГИСО резистентны к иматинибу, но могут быть чувствительны к ингибиторам VEGFR: сунитинибу [15] или регорафенибу [90]. Так, 18 % пациентов с ГИСО с дефицитом SDH ответили на сунитиниб [15], особенно чувствительны к сунитинибу опухоли у детей [17] (табл. 2). Объективный ответ наблюдался у SDH-дефицитных ГИСО при использовании регорафениба [90], но отсутствовал у SDH-компетентных ГИСО дикого типа. Возможен положитель-

ный эффект у SDH-дефицитных ГИСО и при использовании других ингибиторов VEGFR — сорафениба или пазопаниба.

Новый ингибитор тирозинкиназ линситиниб, ингибирующий IGF1R, стабилизирует заболевание у 40 % пациентов с ГИСО «дикого типа» в течение 9 мес, выживаемость без прогрессирования составила 52 %, однако объективных ответов не наблюдалось [35]. Ингибиторы BRAF дабрафениб и регорафениб могут быть эффективны у пациентов с ГИСО с мутациями BRAF [43, 44]. Пролиферация опухолевых клеток с химерным геном *ETV6-NTRK3* подавляется ингибитором TRK ларотректинибом, а также мультикиназными ингибиторами ALK энтректинибом и репотректинибом, которые подавляют NTRK-киназы [75, 78, 80].

Резистентность к иматинибу, как предполагают, может быть восстановлена ингибированием FGFR3 [69]. Экспрессия FGF2, лиганда FGFR3, повышает резистентность к иматинибу. Подавление FGF2/FGFR восстанавливает чувствительность к иматинибу у пациентов с иматиниб-резистентными ГИСО. Изучается возможность комбинированного ингибирования ГИСО иматинибом и ингибитором FGFR (BGJ398) или блокирование FGF2-антителами с целью повышения эффективности терапии [71, 72].

Ученые пытаются воздействовать на ГИСО с помощью новых препаратов и методов лечения или комбинировать классические терапевтические варианты (иматиниб) с иммунотерапией. В литературе цитируют более 300 клинических испытаний новых препаратов, включающих более чем 86 молекул, для терапии ГИСО [91]. Иммунотерапия опухолей, в том числе ГИСО, сегодня очень актуальна [91, 92]. Иммунотерапевтическими агентами, используемыми в клинических испытаниях, являются молекулы анти-PD-1/PD-L1 (рецептор программируемой клеточной гибели 1; PD-L1 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 и CTLA-4 [91, 92]. Однако только 4 препарата (иматиниб, дазатиниб, акситиниб и рибоциклиб) были протестированы в сочетании с иммунотерапией в клинических испытаниях [91].

Считают, что мутационный статус ГИСО не только предсказывает ответ на таргетную терапию, но и способен оказывать влияние на иммунное микроокружение опухоли и характер иммунного ответа. Экспрессия иммунных молекул, таких как антиген активации Т-клеток CD26 [92] и PD-L1, имеет прогностическое значение [93, 94]. Повышенная экспрессия CD26 и сниженная экспрессия PD-L1 сопряжены с более высоким риском метастазирования. Экспрессия PD-L1 связана с вероятной активацией путей интерферонов  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) и  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), что указывает на положительную корреляцию с цитотоксическим ответом Т-клеток [94].

Прямое экспериментальное исследование указывает на возможную терапевтическую роль интерферонов именно у пациентов с ГИСО «дикого типа» [95]. Оно

**Таблица 1.** Чувствительность гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) с мутациями *KIT*/*PDGFRA* к тирозинкиназным ингибиторам [12, 18]**Table 1.** Sensitivity of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with *KIT*/*PDGFRA* mutations to tyrosine kinase inhibitors [12, 18]

Подтип ГИСО GIST subtype	Мутации Mutations	Частота, % Frequency, %	Локализация Location	Чувствительность Sensitivity			
				Иматиниб, 1-я линия Imatinib, 1 <sup>st</sup> line	Сунитиниб, 2-я линия Sunitinib, 2 <sup>nd</sup> line	Регорафениб, 3-я линия Regorafenib, 3 <sup>rd</sup> line	Рипретиниб, 4-я линия Ripretinib, 4 <sup>th</sup> line
KIT (65–75 %)	<i>KIT</i> , 9-й экзон <i>KIT</i> , exon 9	10	Тонкая и толстая кишка Small and large bowel	+/-	+	+	+
	<i>KIT</i> , 11-й экзон <i>KIT</i> , exon 11	60–65	ЖКТ GIT	+	+	+	+
	<i>KIT</i> , 13-й экзон <i>KIT</i> , exon 13	1	ЖКТ GIT	–	+	–	+
	<i>KIT</i> , 17-й экзон <i>KIT</i> , exon 17	1	ЖКТ GIT	–	–	+	+
PDGFRA (10–15 %)	<i>PDGFRA</i> , 12-й экзон <i>PDGFRA</i> , exon 12	1–2	Желудок Stomach	+	+	+	+
	<i>PDGFRA</i> , 14-й экзон <i>PDGFRA</i> , exon 14	<1	Желудок Stomach	*	*	*	*
	<i>PDGFRA</i> , 18-й экзон, (p.D842V) <i>PDGFRA</i> , exon 18, (p.D842V)	5–8	Желудок Stomach	–	–	–	–
	<i>PDGFRA</i> , 18-й экзон; все, кроме (p.D842V) <i>PDGFRA</i> , exon 18; non-D842V	3–5	Желудок Stomach	+	+	*	*

\*Нет данных.

\*No data.

**Примечание.** ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Note. GIT – gastrointestinal tract.

включает изучение клеточной иммунотерапии цитокин-индуцированными лимфоцитами-киллерами (CIK) и интерферонами. На 11 первичных клеточных линиях ГИСО «дикого типа» было показано, что полученные от пациентов CIK способны интенсивно уничтожать *in vitro* клетки ГИСО «дикого типа», резистентные как к иматинибу, так и к сунитинибу [95]. Авторы считают, что IFN может оказывать прямое цитотоксическое действие на ГИСО. Результаты изучения цитотоксического действия CIK и IFN могут послужить для разработки новой стратегии терапии ГИСО, поскольку эффективные терапевтические средства для ГИСО *KIT*/*PDGFRA* WT пока отсутствуют.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние годы достижения молекулярной онкологии значительно дополнили наши знания о ГИСО, активно изучается гетерогенная группа ГИСО «дикого

типа». Были определены генетические и эпигенетические изменения, молекулярные нарушения, характерные для отдельных подтипов ГИСО. Расширены знания о SDH-дефицитных опухолях, в частности о ГИСО у детей и молодых женщин. Внедрение иммуногистохимических методов, позволяющих выявлять ГИСО с дефицитом SDHB и SDHA, облегчает скрининг и дальнейшую стратегию молекулярного тестирования. Четко охарактеризованы SDH-компетентные ГИСО «дикого типа» с нарушениями генов MAPK-сигнального пути. Получены новые данные о группе ГИСО *KIT*/*PDGFRA*/*SDH*/*RAS*-P WT: о роли FGFR-сигнального пути в этих опухолях, с помощью NGS выявлены химерные гены, а также мутации в целом ряде генов. Определение молекулярных нарушений необходимо для выбора терапии, однако эффективные терапевтические средства для ГИСО «дикого типа» пока отсутствуют. Поэтому сегодня для решения про-

Таблица 2. Характеристика подтипов гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) *KIT/PDGFR* WTTable 2. Characteristics of *KIT/PDGFR* WT gastrointestinal stromal tumor (GIST) subtypes

ГИСО <i>KIT/PDGFR</i> WT GIST <i>KIT/PDGFR</i> WT	Частота, % Frequency, %	Локализация Location	Генетические нарушения Genetic alterations	Особенности Features
<b>SDH-дефицитные – резистентны к иматинибу</b> SDH deficient – imatinib resistant				
Синдром Карни–Стратакиса, триада Карни, спорадические ГИСО Carney–Stratakis syndrome (CSS), Carney triad, sporadic GIST	20–40	Желудок Stomach	<i>SDHB/C/D</i> -мутации в СКК (20 %), <i>SDHA/B</i> -мутации в триаде Карни и спорадических ГИСО (30 %), эпимутация <i>SDHC</i> в триаде Карни и спорадических ГИСО (30–50 %) <i>SDHB/C/D</i> mutations in CSS (20 %), <i>SDHA/B</i> mutations in Carney triad and sporadic GIST (30 %), <i>SDHC</i> epimutations in Carney triad and sporadic GIST only (30–50 %)	Пациенты – дети и молодые люди, чаще женского пола. Вялотекущее заболевание, метастазирует в лимфатические узлы. ГИСО отвечают на сунитиниб (особенно дети) и регорафениб. Показатели общей выживаемости выше, чем при SDH-компетентных ГИСО или с мутациями <i>KIT/PDGFR</i> Patients – children and young adults, mostly female. Indolent disease with lymph node metastasis. GIST responsive to sunitinib, regorafenib. Overall survival is higher than in patients with SDH-competent GIST or with <i>KIT/PDGFR</i> mutations
<b>SDH-компетентные – резистентны к иматинибу</b> SDH competent – imatinib resistant				
NF1-ассоциированные NF1 associated	5	Тонкая кишка Small intestine	<i>NF1</i>	Опухоли агрессивны, высокая экспрессия CD117 и CD34 Aggressive tumors, high CD117 and CD34 expression
BRAF	4–13	Желудок, тонкая кишка Stomach, small intestine	BRAF V600E	Ингибиторы BRAF + MEK, дабрафениб, регорафениб. Хорошие показатели выживаемости пациентов BRAF + MEK inhibitors, dabrafenib, regorafenib. Good survival of patients
RAS	<1		<i>KRAS, HRAS, NRAS</i>	Резистентны к иматинибу Imatinib resistant
<i>KIT/PDGFR/SDH/RAS-P</i> WT («четырежды дикий тип») <i>KIT/PDGFR/SDH/RAS-P</i> WT (“quadruple wild type”)	~50	Весь желудочно-кишечный тракт The entire gastrointestinal tract	Слитные гены: <i>ETV6-NTRK3, TRIM4-BRAF, FGFR1-TACC1, MARK2-PPF1A1, SPRED2-NELFCD</i> . Fusion genes: <i>ETV6-NTRK3, TRIM4-BRAF, FGFR1-TACC1, MARK2-PPF1A1, SPRED2-NELFCD</i> Мутации: <i>TP53, MEN1, MAX, FGFR1, CHD4, CTDNN2, CBL, ARID1A, BCOR, ATRX, NF1, MSH2, PMS1, DICER, VHL, APC, RB1</i> Mutations: <i>TP53, MEN1, MAX, FGFR1, CHD4, CTDNN2, CBL, ARID1A, BCOR, ATRX, NF1, MSH2, PMS1, DICER, VHL, APC, RB1</i>	Химерные гены, мутации различных генов, активация FGFR-пути Fusion genes, different gene mutations, activation of FGFR signaling

**Примечание.** SDH – сукцинатдегидрогеназа; СКК – Синдром Карни–Стратакиса; NF1 – нейрофиброматоз 1-го типа; FGFR – рецептор фактора роста фибробластов.

**Note.** SDH – succinate dehydrogenase; CSS – Carney–Stratakis syndrome; NF1 – neurofibromatosis type 1; FGFR – fibroblast growth factor receptor.

блемы помимо тестирования ГИСО на мутации *KIT/PDGFR* необходимо внедрять комплексное молекулярное тестирование, включающее иммуногистохимический анализ и NGS для выявления клинически

значимых мишеней. Очевидно, что в будущем особое внимание будет уделено новым стратегиям терапии ГИСО и, в частности, возможному применению им-

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42(2):399–415. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.001
- Joensuu H., Hohenberger P., Corless C.L. Gastrointestinal stromal tumor. *Lancet* 2013;382(9896):973–83. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60106-3
- Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В. Генетические особенности и маркеры гастроинтестинальных стромальных опухолей. В кн.: Молекулярный канцерогенез. М.: АБВ-пресс, 2016. С. 300–321. Mazurenko N.N., Tsyganova I.V. Genetic features and markers of gastrointestinal stromal tumors. In: *Molecular carcinogenesis*. Moscow, ABV-press, 2016. Pp. 300–321. (In Russ.).
- 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: 0.17650/2313-805X-2022-9-2-43-57 Mazurenko N.N., Yugai V.V., Tsyganova I.V. 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. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-2-43-57
- Blay J.Y., Kang Y.K., Nishida T., von Mehren M. Gastrointestinal stromal tumors. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):22. DOI: 10.1038/s41572-021-00254-5
- Søreide K., Sandvik O.M., Søreide J.A. et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumors (GIST): a systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2016;40:39–46. DOI: 10.1016/j.canep.2015.10.031
- 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
- 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.
- 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
- 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
- Ding H., Yu X., Yu Y. et al. Clinical significance of the molecular heterogeneity of gastrointestinal stromal tumors and related research: a systematic review. *Oncol Rep* 2020;43(3):751–64. DOI: 10.3892/or.2020.7470
- Huang W.K., Wu C.E., Wang S.Y. et al. Systemic therapy for gastrointestinal stromal tumor: current standards and emerging challenges. *Curr Treat Options Oncol* 2022;23(9):1303–19. DOI: 10.1007/s11864-022-00996-8
- Nannini M., Biasco G., Astolfi A., Pantaleo M.A. An overview on molecular biology of *KIT/PDGFR* wild type (WT) gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Med Genet* 2013;50(10):653–61. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101695
- Boikos S.A., Stratakis C.A. The genetic landscape of gastrointestinal stromal tumor lacking *KIT* and *PDGFRA* mutations. *Endocrine* 2014;47(2):401–8. DOI: 10.1007/s12020-014-0346-3
- Wada R., Arai H., Kure S. et al. “Wild type” GIST: clinicopathological features and clinical practice. *Pathol Int* 2016;66(8):431–7. DOI: 10.1111/pin.12431
- 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
- Andrzejewska M., Czarny J., Derwich K. Latest advances in the management of pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Cancers (Basel)* 2022;14(20):4989. DOI: 10.3390/cancers14204989
- Wu C.E., Tzen C.Y., Wang S.Y., Yeh C.N. Clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST): from the molecular genetic point of view. *Cancers (Basel)* 2019;11(5):679. DOI: 10.3390/cancers11050679
- Rutter J., Winge D.R., Schiffman J.D. Succinate dehydrogenase – assembly, regulation and role in human disease. *Mitochondrion* 2010;10(4):393–401. DOI: 10.1016/j.mito.2010.03.001
- Niinumata T., Suzuki H., Sugai T. Molecular characterization and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumor. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018;3:2. DOI: 10.21037/tgh.2018.01.02
- 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.
- Boikos S.A., Xekouki P., Fumagalli E. et al. Carney triad can be (rarely) associated with germline succinate dehydrogenase defects. *Eur J Hum Genet* 2016;24(4):569–73. DOI: 10.1038/ejhg.2015.142
- Chou A., Chen J., Clarkson A. et al. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs are characterized by IGF1R overexpression. *Mod Pathol* 2012;25(9):1307–13. DOI: 10.1038/modpathol.2012.77
- Mason E.F., Hornick J.L. Succinate dehydrogenase deficiency is associated with decreased 5-hydroxymethyl cytosine production in gastrointestinal stromal tumors: implications for mechanisms of tumorigenesis. *Mod Pathol* 2013;26(11):1492–7. DOI: 10.1038/modpathol.2013.86
- Schipani A., Nannini M., Astolfi A., Pantaleo M.A. *SDHA* germline mutations in SDH-deficient GISTs: a current update. *Genes (Basel)* 2023;14(3):646. DOI: 10.3390/genes14030646
- Carney J.A. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999;74(6):543–52. DOI: 10.4065/74.6.543
- Zhang L., Smyrk T.C., Young W.F.Jr. et al. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34(1):53–64. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181c20f4f
- Carney J.A., Stratakis C.A. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet* 2002;108(2):132–9. DOI: 10.1002/ajmg.10235
- 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
- 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
- Югай В.В., Никулин М.П., Козлов Н.А. и др. Клинико-морфологические характеристики пациентов с гастроинтестинальной стромальной опухолью с дефицитом сукцинатдегидрогеназы. *Вопросы онкологии* 2022;68(5):614–21. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-5-614-621
- Yugai V.V., Nikulin M.P., Kozlov N.A. et al. Clinical and morphological characteristics of patients of gastrointestinal stromal tumor with deficiency of succinate dehydrogenase. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2022;68(5):614–21. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-5-614-621
- Dwight T., Benn D.E., Clarkson A. et al. Loss of SDHA expression identifies SDHA mutations in succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2013;37(2):226–33. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182671155
- Miettinen M., Killian J.K., Wang Z.F. et al. Immunohistochemical loss of succinate dehydrogenase subunit A (SDHA) in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) signals SDHA germline mutation. *Am J Surg Pathol* 2013;37(2):234–40. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182671178

34. Pantaleo M.A., Lolli C., Nannini M. et al. Good survival outcome of metastatic SDH-deficient gastrointestinal stromal tumors harboring SDHA mutations. *Genet Med* 2015;17(5):391–5. DOI: 10.1038/gim.2014.115
35. von Mehren M., George S., Heinrich M.C. et al. Linsitinib (OSI-906) for the treatment of adult and pediatric wild-type gastrointestinal stromal tumors, a SARC phase II study. *Clin Cancer Res* 2020;26(8):1837–45. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1069
36. Haller F., Moskalev E.A., Faucz F.R. et al. Aberrant DNA hypermethylation of SDHC: a novel mechanism of tumor development in Carney triad. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(4):567–77. DOI: 10.1530/ERC-14-0254
37. Killian J.K., Miettinen M., Walker R.L. et al. Recurrent epimutation of SDHC in gastrointestinal stromal tumors. *Sci Transl Med* 2014;6(268):268ra177. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009961
38. Agaram N.P., Wong G.C., Guo T. et al. Novel 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
39. Agaimy A., Terracciano L.M., Dirnhofer S. et al. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of *KIT/PDGFR* wild-type gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Pathol* 2009;62(7):613–6. DOI: 10.1136/jcp.2009.064550
40. 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
41. 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
42. Franck C., Rosania R., Franke S. et al. The BRAF status may predict response to sorafenib in gastrointestinal stromal tumors resistant to imatinib, sunitinib, and regorafenib: case series and review of the literature. *Digestion* 2019;99(2):179–84. DOI: 10.1159/000490886
43. Falchook G.S., Trent J.C., Heinrich M.C. et al. BRAF mutant gastrointestinal stromal tumor: first report of regression with BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired resistance. *Oncotarget* 2013;4(2):310–5. DOI: 10.18632/oncotarget.864
44. Crona D.J., Keisler M.D., Walko C.M. Regorafenib: a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor for colorectal cancer and gastrointestinal stromal tumors. *Ann Pharmacother* 2013;47(12):1685–96. DOI: 10.1177/1060028013509792
45. Rossi S., Sbaraglia M., Dell'Orto M.C. et al. Concomitant *KIT/BRAF* and *PDGFRA/BRAF* mutations are rare events in gastrointestinal stromal tumors. *Oncotarget* 2016;7(21):30109–18. DOI: 10.18632/oncotarget.8768
46. Guo J., Ge Q., Yang F. et al. Small gastric stromal tumors: an underestimated risk. *Cancers (Basel)* 2022;14(23):6008. DOI: 10.3390/cancers14236008
47. 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
48. Antonescu C.R., Romeo S., Zhang L. et al. Dedifferentiation in gastrointestinal stromal tumor to an anaplastic KIT-negative phenotype: a diagnostic pitfall: morphologic and molecular characterization of 8 cases occurring either *de novo* or after imatinib therapy. *Am J Surg Pathol* 2013;37(3):385–92. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31826c1761
49. Serrano C., Wang Y., Mariño-Enríquez A. et al. *KRAS* and *KIT* gatekeeper mutations confer polyclonal primary imatinib resistance in GI stromal tumors: relevance of concomitant phosphatidylinositol 3-kinase/AKT dysregulation. *J Clin Oncol* 2015;33(22):e93–6. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.7488
50. Hechtman J.F., Zehir A., Mitchell T. et al. Novel oncogene and tumor suppressor mutations in *KIT* and *PDGFRA* wild type gastrointestinal stromal tumors revealed by next generation sequencing. *Genes Chromosomes Cancer* 2015;54(3):177–84. DOI: 10.1002/gcc.22230
51. Chen Q., Li R., Zhang Z.G. et al. Oncogene mutational analysis in Chinese gastrointestinal stromal tumor patients. *Onco Targets Ther* 2018;11:2279–86. DOI: 10.2147/OTT.S155214
52. 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
53. 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
54. Gutmann D.H., Ferner R.E., Listernick R.H. et al. Neurofibromatosis type I. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17004. DOI: 10.1038/nrdp.2017.4. PMID: 28230061
55. 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
56. Belinsky M.G., Rink L., Cai K.Q. et al. Somatic loss of function mutations in neurofibromin 1 and MYC associated factor X genes identified by exome-wide sequencing in a wild-type GIST case. *BMC Cancer* 2015;15:887. DOI: 10.1186/s12885-015-1872-y
57. Wu J., Zhou H., Yi X. et al. Targeted Deep sequencing reveals unrecognized KIT mutation coexistent with NF1 deficiency in GISTs. *Cancer Manag Res* 2021;13:297–306. DOI: 10.2147/CMAR.S280174
58. Shi S.S., Wu N., He Y. et al. *EGFR* gene mutation in gastrointestinal stromal tumors. *Histopathology* 2017;71(4):553–61. DOI: 10.1111/his.13251
59. Lasota J., Felisiak-Golabek A., Wasag B. et al. Frequency and clinicopathologic profile of *PIK3CA* mutant GISTs: molecular genetic study of 529 cases. *Mod Pathol* 2016;29(3):275–82. DOI: 10.1038/modpathol.2015.160
60. Quattrone A., Wozniak A., Dewaele B. et al. Frequent mono-allelic loss associated with deficient PTEN expression in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 2014;27(11):1510–20. DOI: 10.1038/modpathol.2014.53
61. Lasota J., Kowalik A., Felisiak-Golabek A. et al. New mechanisms of mTOR pathway activation in KIT-mutant malignant GISTs. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2019;27(1):54–8. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000541
62. Pantaleo M.A., Nannini M., Corless C.L., Heinrich M.C. Quadruple wild-type (WT) GIST: defining the subset of GIST that lacks abnormalities of KIT, PDGFRA, SDH, or RAS signaling pathways. *Cancer Med* 2015;4(1):101–3. DOI: 10.1002/cam4.325
63. 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
64. Urbini M., Indio V., Tarantino G. et al. Gain of FGF4 is a frequent event in *KIT/PDGFR/SDH/RAS*-PWT GIST. *Genes Chromosomes Cancer* 2019;58(9):636–42. DOI: 10.1002/gcc.22753
65. Astolfi A., Pantaleo M.A., Indio V. et al. The Emerging role of the FGF/FGFR pathway in gastrointestinal stromal tumor. *Int J Mol Sci* 2020;21(9):3313. DOI: 10.3390/ijms21093313
66. Napolitano A., Ostler A.E., Jones R.L., Huang P.H. Fibroblast growth factor receptor (FGFR) signaling in GIST and soft tissue sarcomas. *Cells* 2021;10(6):1533. DOI: 10.3390/cells10061533
67. Pantaleo M.A., Urbini M., Indio V. et al. Genome-wide analysis identifies MEN1 and MAX mutations and a neuroendocrine-like molecular heterogeneity in Quadruple WT GIST. *Mol Cancer Res* 2017;15(5):553–62. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0376
68. Flavahan W.A., Drier Y., Johnstone S.E. et al. Altered chromosomal topology drives oncogenic programs in SDH-deficient GISTs. *Nature* 2019;575(7781):229–33. DOI: 10.1038/s41586-019-1668-3
69. 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
70. 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
71. Boichuk S., 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
  72. Boichuk S., Galembikova A., Mikheeva E. et al. Inhibition of FGF2-mediated signaling in GIST-promising approach for overcoming resistance to imatinib. *Cancers (Basel)* 2020;12(6):1674. DOI: 10.3390/cancers12061674
  73. 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
  74. Kheder E.S., Hong D.S. Emerging targeted therapy for tumors with NTRK fusion proteins. *Clin Cancer Res* 2018;24(23):5807–14. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1156
  75. Demetri G.D., Antonescu C.R., Bjerkehagen B. et al. Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network. *Ann Oncol* 2020;31(11):1506–17. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2232
  76. Brčić I., Godschachner T.M., Bergovec M. et al. Broadening the spectrum of *NTRK* rearranged mesenchymal tumors and usefulness of pan-TRK immunohistochemistry for identification of *NTRK* fusions. *Mod Pathol* 2021;34(2):396–407. DOI: 10.1038/s41379-020-00657-x
  77. Castillon M., Kammerer-Jacquet S.F., Cariou M. et al. Fluorescent *in situ* hybridization must be preferred to pan-TRK immunohistochemistry to diagnose *NTRK3*-rearranged gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2021;29(8):626–34. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000933
  78. Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. *Ann Oncol* 2019;30(8):viii23–30. DOI: 10.1093/annonc/mdz282
  79. Hong D.S., DuBois S.G., Kummar S. et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumors: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21(4):531–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3
  80. Drilon A., Ou S.I., Cho B.C. et al. Repotrectinib (TPX-0005) is a next-generation ROS1/TRK/ALK inhibitor that potently inhibits ROS1/TRK/ALK solvent-front mutations. *Cancer Discov* 2018;8(10):1227–36. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0484
  81. Charo L.M., Burgoyne A.M., Fanta P.T. et al. A Novel *PRKAR1B-BRAF* fusion in gastrointestinal stromal tumor guides adjuvant treatment decision-making during pregnancy. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(3):238–42. DOI: 10.6004/jncn.2017.7039
  82. Torrence D., Xie Z., Zhang L. et al. Gastrointestinal stromal tumors with *BRAF* gene fusions. A report of two cases showing low or absent KIT expression resulting in diagnostic pitfalls. *Genes Chromosomes Cancer* 2021;60(12):789–95. DOI: 10.1002/gcc.22991
  83. Vanden Bempt I., Vander Borgh S., Sciot R. et al. Comprehensive targeted next-generation sequencing approach in the molecular diagnosis of gastrointestinal stromal tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2021;60(4):239–49. DOI: 10.1002/gcc.22923
  84. Cho W.C., Shin Y.K., Na Y.S. et al. The role of novel fusion genes in human GIST cell lines derived from imatinib-resistant GIST patients: a therapeutic potential of fusion gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;529(3):699–706. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.05.174
  85. Kang G., Yun H., Sun C.H. et al. Integrated genomic analyses identify frequent gene fusion events and VHL inactivation in gastrointestinal stromal tumors. *Oncotarget* 2016;7(6):6538–51. DOI: 10.18632/oncotarget.3731
  86. 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
  87. Debiec-Rychter M., Sciot R., Le Cesne A. et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Cancer* 2006;42(8):1093–103. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.030
  88. 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
  89. 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):5352–59. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.7461
  90. 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(9):1794–9. DOI: 10.1093/annonc/mdw2289
  91. 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
  92. Бойчук С.В., Абдураева С.А., Копнин П.Б. Иммуноterapia 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
  93. 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. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-17-29
  94. Yamaguchi U., Nakayama R., Honda K. et al. Distinct gene expression-defined classes of gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26(25):4100–8. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2331
  95. Bertucci F., Finetti P., Mamessier E. et al. PD-L1 expression is an independent prognostic factor in localized GIST. *Oncoimmunology* 2015;4(5):e1002729. DOI: 10.1080/2162402X.2014.1002729
  96. Fiorino E., Merlini A., D'Ambrosio L. et al. Integrated antitumor activities of cellular immunotherapy with CIK lymphocytes and interferons against *KIT/PDGFR* wild type GIST. *Int J Mol Sci* 2022;23(18):10368. DOI: 10.3390/ijms231810368

**Вклад авторов**

Н.Н. Мазуренко, В.В. Югай, И.В. Цыганова: анализ данных, написание текста статьи, редактирование.

**Authors' contributions**

N.N. Mazurenko, V.V. Yugay, I.V. Tsyganova: data analysis, article writing, diting.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

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

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

Статья поступила: 26.09.2023. Принята к публикации: 20.11.2023.

Article submitted: 26.09.2023. Accepted for publication: 20.11.2023.