

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ГИГАНТСКОЙ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА

Яшин С.С.¹, Меликджанян М.В.¹, Писарев Д.В.¹, Сухачев П.А.¹, Исакова Н.В.¹,
Юнусова Ю.Р.¹, Кириченко Н.Д.¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, e-mail: s.s.yashin@samsmu.ru

Стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта – это мезенхимальная опухоль, которая часто содержит мутации тирозинкиназы рецептора КИТ. Такие опухоли являются наиболее распространенными мезенхимальными злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, возникающими из специализированных клеток в стенке кишечника. В большинстве исследований сообщается о частоте клинически значимых гастроинтестинальных стромальных опухолей от 10 до 15 случаев на 1 млн; однако небольшие бессимптомные поражения обычно обнаруживаются как случайные находки в ходе проведения операции, радиологических или эндоскопических исследований, что свидетельствует о том, что случаи гастроинтестинальных стромальных опухолей часто диагностируются в поздней стадии. В настоящее время у значительного числа пациентов на момент постановки диагноза имеются метастазы (до 50% в некоторых случаях). Внедрение ингибиторов тирозинкиназы, таких как иматиниб, значительно увеличило выживаемость пациентов. Описанный в статье клинический случай продемонстрировал разнородность симптоматики рака желудка, что вносит сложности в диагностику гастроинтестинальных стромальных опухолей. Целью данного обзора является включение врачами гастроинтестинальных стромальных опухолей в дифференциальную диагностику, поскольку в таких случаях важна ранняя диагностика для своевременного лечения и предотвращения развития осложнений.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, желудочно-кишечный тракт, авапритиниб, ингибиторы тирозинкиназы.

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR: REVIEW AND CLINICAL CASE OF GIANT GASTRIC TUMOR

Yashin S.S.¹, Melikdzhanyan M.V.¹, Pisarev D.V.¹, Sukhachev P.A.¹, Isakova N.V.¹,
Yunusova Yu.R.¹, Kirichenko N.D.¹

¹ Samara State Medical University, Samara, e-mail: s.s.yashin@samsmu.ru

A gastrointestinal stromal tumor is a mesenchymal tumor that often contains mutations of the KIT receptor tyrosine kinase. They are the most common mesenchymal malignant neoplasms of the gastrointestinal tract, arising from specialized cells in the intestinal wall. In most studies, the frequency of clinically significant gastrointestinal stromal tumors is reported from 10 to 15 cases per million; however, small asymptomatic lesions are usually detected as accidental findings during surgery, radiological or endoscopic examinations, which indicates that cases of gastrointestinal stromal tumors are often diagnosed at a late stage. Currently, a significant number of patients have metastases at the time of diagnosis (up to 50% in some cases). The introduction of tyrosine kinase inhibitors, such as imatinib, significantly increased the survival rate of patients. The clinical case described in the article demonstrated the heterogeneity of the symptoms of gastric cancer, which makes it difficult to diagnose gastrointestinal stromal tumors. The purpose of this review is including gastrointestinal stromal tumors in differential diagnosis by doctors, as in such cases early diagnosis is important for timely treatment and prevention of complications.

Keywords: gastrointestinal stromal tumors, gastrointestinal tract, avapritinib, tyrosine kinase inhibitors.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО, gastrointestinal stromal tumors, GIST) представляют собой новообразования с различным потенциалом злокачественности, начиная от практически вялотекущих опухолей и заканчивая быстро прогрессирующими формами рака.

Впервые в качестве диагностического термина ГИСО была предложена профессорами М.Т. Мазуром и Х.Б. Кларком в 1983 г. [1]. Первоначально считалось, что ГИСО развиваются из стромальных клеток желудочно-кишечного тракта. В 1998 г. Kindblom было обнаружено, что эти опухоли в конечном итоге произошли из интерстициальных клеток Кахаля, регулирующих перистальтику ЖКТ [2]. Hirota и его коллеги обнаружили, что эти опухоли экспрессируют антиген CD117 (C-Kit) – мутацию, ответственную за активацию роста этих образований [3].

В последние годы было идентифицировано несколько типов биомаркеров GIST. Zejun Li и соавторами был открыт белок TPE2 [4]. TPE2 был идентифицирован как биомаркер для оценки степени риска ГИСО. TPE2 заметно подавлял жизнеспособность, образование колоний, миграцию и инвазию клеток ГИСО. TPE2 играл ключевую роль в прогрессировании ГИСО. TPE2 служит многообещающим биомаркером для оценки степени риска ГИСО и потенциальной мишенью для лечения ГИСО.

Последующие исследования показали, что DOG1, известный и как TMEM16A или ANO1, также является диагностическим маркером ГИСО [5]. И DOG1, и KIT могут служить в качестве положительного контроля для иммуногистохимического анализа.

Особый интерес к ГИСО связан с тем, что они считаются первым примером успешной таргетной терапии солидных опухолей ингибиторами тирозинкиназ (ТК) [6].

Клинико-морфологические особенности ГИСО

Хотя ГИСО считаются редкими опухолями, большинство из них обнаруживаются случайно. Они различаются по локализации, размеру, гистологическому типу клеток, степени злокачественности, риску прогрессии и клиническому течению.

ГИСО может быть наследуемым заболеванием: в некоторых семьях с высокой частотой ГИСО выявлены герминальные мутации [7]. Встречаются ГИСО и у детей [8]. В США ежегодно выявляют 5–10 тыс. новых случаев ГИСО, что составляет 0,7 на 100 000 человек в год. Заболеваемость у мужчин в 1,5 раза выше, чем у женщин. Частота ГИСО у европеоидов в 1,5 раза ниже, чем у представителей других рас. Средний возраст заболевших – 62,9 года [9]. В России точных данных по заболеваемости нет, расчетная частота составляет 2000–2500 случаев в год [10, 11].

Большинство опухолей образуются в желудке или тонком кишечнике (60%), включая тощую кишку или подвздошную кишку (30%). Редко опухоли возникают в двенадцатиперстной кишке (4–5%), толстой кишке, аппендиксе (1–2%), пищеводе (1%), а иногда и вне желудочно-кишечного тракта [12, 13].

Клинико-патологические характеристики ГИСО тощей и двенадцатиперстной кишки – наиболее частым симптомом является кровотечение, за которым следует боль в животе [14].

Современная классификация и дифференциальная диагностика ГИСО

ГИСО возникают из интерстициальных клеток Кахаля, которые являются электрическими водителями ритма и медиаторами энтеральной нейротрансмиссии в мышечной оболочке желудочно-кишечного тракта [15]. ГИСО могут локализоваться в любом месте желудочно-кишечного тракта и редко – в брюшине и забрюшинном пространстве. Гистопатологическая оценка важна как для диагностики, так и для стратификации риска у пациентов с ГИСО.

При окрашивании гематоксилином-эозином ГИСО морфологически классифицируются как веретенноклеточный тип (70%), эпителиоидно-клеточный тип (20%) или смешанный тип [16, 17]. Типы веретенообразных и эпителиоидных клеток, по-видимому, соответствуют лейомиомам и лейомиобластам в классификации до того, как были определены ГИСО. Веретенообразные клетки имеют длинную, тощую или веретенообразную форму, а эпителиоидные клетки имеют круглую или полигональную форму. ГИСО смешанного типа включают как веретеновидный, так и эпителиоидный компоненты.

В зависимости от морфологии проводится иммуногистохимия, необходимая для отличия ГИСО от других опухолей. Для этого используют КИТ, десмин, белок S100, α -гладкомышечный актин, CD34, обнаруженный на GIST-1, преобразователь сигнала и активатор транскрипции 6, β -катенин и киназу анапластической лимфомы [18]. Ki-67 полезен для оценки биологической агрессивности GIST. Сукцинатдегидрогеназа В (SDHB) необходима для субтипирования GIST [19].

82–87% ГИСО содержат активирующие мутации в КИТ или PDGFRA [20]. Они оба представляют собой рецепторную тирозинкиназу типа III с высокой гомологией и сходными нисходящими сигнальными путями, но взаимоисключающими. Мутации в КИТ в основном происходят в экзоне 11, который может активировать киназу путем разрушения самоингибирующей функции околосмембранного домена, за которым следует экзон 9, который также может активировать киназу. Хотя мутации в экзоне 13 и экзоне 17 очень редки, они распространены во вторичных мутациях и имеют важное клиническое значение при вторичной лекарственной устойчивости. Мутации PDGFRA часто возникают в экзоне 18, что еще больше стабилизирует активный статус киназы, но редко – в экзоне 12 и экзоне 149. Мутации КИТ или PDGFRA приводят к конститутивной и независимой от лиганда активации рецептора, которая затем активирует нижестоящие сигнальные пути, включая

путь киназы MAP (RAF, MEK, ERK), путь STAT и путь PI3K/AKT. Однако существуют значительные различия в активации нижестоящих сигнальных путей при различных мутантных типах ГИСО, что объясняет различия в биологическом поведении опухолей [21, 22].

Терапия ГИСО

Традиционная химиотерапия и лучевая терапия не эффективны при ГИСО. Хирургическая резекция всегда была основой лечения данных заболеваний [23, 24]. В качестве адъювантной терапии применялись доксорубицин и дакарбазин.

Ранее лечение ГИСО включало последовательное применение иматиниба, сунитиниба и регорафениба независимо от генотипа. Этот подход обеспечил начальную пользу для определенных молекулярных подмножеств ГИСО (например, мутантов KIT) и незначительную пользу или никакой пользы для других (например, мутантов PDGFRA D842V). Повышенное понимание биологии ГИСО выявило явную гетерогенность среди молекулярных подтипов и соответствующую потребность в новых терапевтических средствах, направленных на специфические для подтипов ГИСО. Недавно это было подтверждено успехом авапритиниба в лечении ГИСО с мутантным PDGFRA D842V, что побудило одобрить авапритиниб в качестве терапии первой линии для этого подтипа при неоперабельных или метастатических условиях [22, 25].

Факторы прогноза ГИСО

Наибольшее значение при определении прогноза для пациента с ГИСО имеют расположение и размеры опухоли, наличие распада и показатели митоза. Такие факторы, как возраст, пол, курение, употребление алкоголя и желудочно-кишечное кровотечение, не показали наличия достоверной корреляции с прогнозом 5-летней выживаемости пациентов.

Общий показатель пятилетней выживаемости с применением химиотерапии и хирургического лечения по современным схемам вырос с 10–30% до 75–85%. Частота возникновения рецидивов снизилась с 60–70% до 30–40% [17–19].

Клинический случай

Пациентка М., 80 лет, поступила в тяжелом состоянии с жалобами на рвоту кровянистым содержимым и содержимым вида кофейной гущи, выраженную слабость и боли в эпигастральной области. При пальпации живот болезненный в эпигастральной и околопупочной областях, в эпигастральной области определяется плотное округлое образование.

Была проведена ФГДС: Опухоль малой кривизны желудка диаметром 7 см с глубоким изъязвлением диаметром 4 см с активным кровотечением. Большая площадь кровоточащей

поверхности обуславливает невозможность эндоскопического гемостаза. Была назначена консервативная гемостатическая терапия и заместительная терапия препаратами крови.

Клиника гемической гипоксии и сердечно-сосудистой недостаточности нарастала, пациентка переведена в ОРИТ, проводилась вазопрессорная терапия. Несмотря на проводимое лечение, на вторые сутки от момента госпитализации диагностированы остановка дыхания и сердечной деятельности, реанимационные мероприятия безуспешны, констатирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание: Рак желудка ТхNхMх.

Осложнения основного заболевания: Желудочно-кишечное кровотечение. Анемия смешанного генеза тяжелой степени. Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

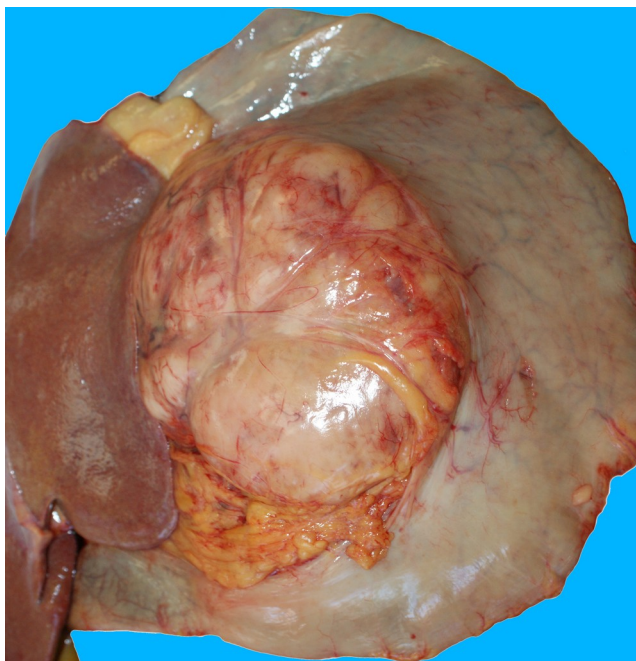


Рис. 1. Макропрепарат. Опухоль (ГИСО) малой кривизны желудка

При патологоанатомическом исследовании в желудке кровянистое содержимое объемом до 300 мл, слизистая оболочка сглаженная, пропитана кровью. В области малой кривизны стенка желудка утолщена, из нее произрастает округлое образование диаметром 18 см (рис. 1), на разрезе белесоватого цвета, с крупной извилистой полостью, открывающейся в просвет желудка в виде язвы диаметром 4 см (рис. 2). В тонкой кишке кровянистое содержимое.

При гистологическом исследовании – стенка желудка с умеренным кровенаполнением, некрозом поверхностных слоев эпителия слизистой оболочки, выраженная лимфоидная инфильтрация слизистого, подслизистого и мышечного слоев. В

адвентиции – разрастание огромного поля опухолевой ткани, построенной из веретеновидных клеток, со слабо выраженным клеточным атипизмом, единичными фигурами митозов (рис. 3).

Проведено иммуногистохимическое исследование: опухоль имеет резко положительную окраску КИТ (CD117) и отрицательную – десмином и S100, что позволило дифференцировать ГИСО от лейомиомы.

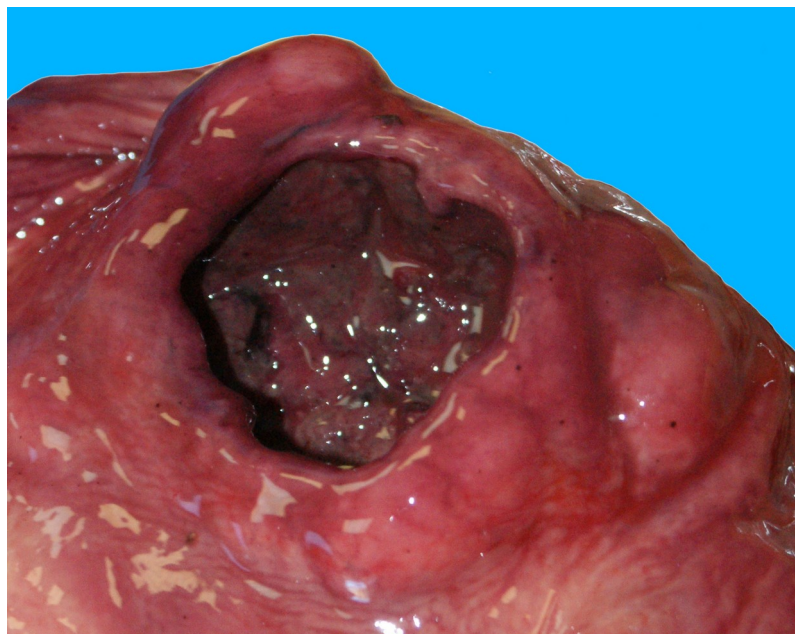


Рис. 2. Макропрепарат. Опухоль (ГИСО) желудка с изъязвлением и кровотечением

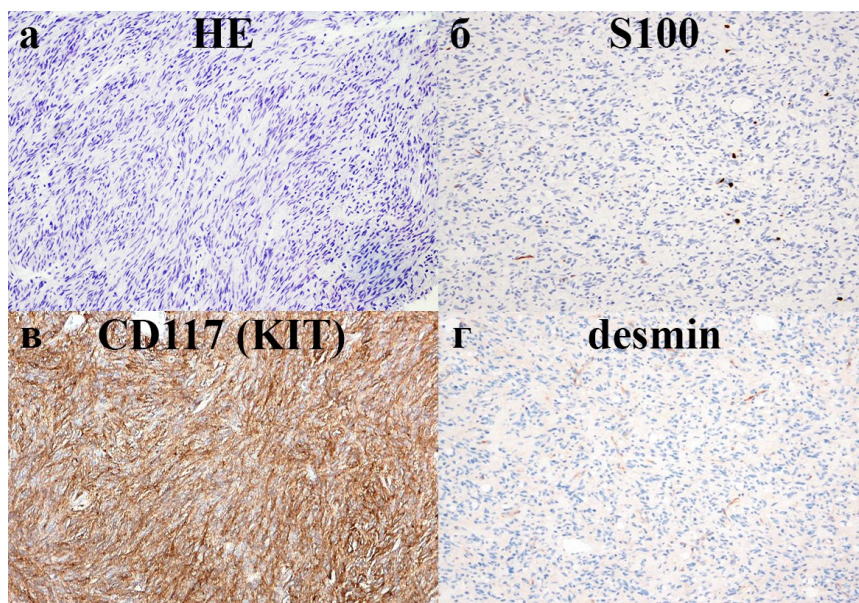


Рис. 3. Микропрепарат. ГИСО, веретеноклеточный склерозирующий вариант.

а) веретеновидные клетки, окраска: гематоксилин, эозин; б) S100 отрицательный;
в) КИТ резко положительный; г) десмин отрицательный. x200

Был сформулирован заключительный патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: Гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка (ГИСО, гистологически – веретенклеточный склерозирующий вариант) с распадом. T4N0M0.

Осложнения основного заболевания: Массивное желудочное кровотечение. Острая постгеморрагическая анемия тяжелой степени (Hb крови 67 г/л). Отек легких.

Обсуждение

Очевидно, что клинический случай является экзотическим наблюдением гигантских размеров ГИСО желудка. Опухоли этой группы часто обнаруживаются при патологоанатомических вскрытиях или при исследованиях биопсийного и операционного материала и редко представляют большой практический и научный интерес. Веретенклеточные варианты ГИСО, характеризующиеся слабо выраженной злокачественностью и часто лишенные какой-либо клинической картины, чаще являются субъектами сопутствующего диагноза.

Данный клинический случай показывает, что степень злокачественности не всегда коррелирует с прогнозом для жизни и здоровья. Огромных размеров опухоль, с явными нарушениями трофики в узле, подвержена распаду и изъязвлению, чему способствует и агрессивная среда в просвете желудка. Авторы не сомневаются, что ранняя диагностика в данном случае, до развития летального кровотечения, могла и должна была быть осуществлена, а своевременное оперативное лечение могло улучшить прогноз для пациента.

Заключение

В работе показаны проблема диагностики ГИСО, связанная с отсутствием явных диагностических признаков, а также риск развития осложнений, способных привести к летальному исходу. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует разнородность симптоматики опухолей желудка, что позволяет им на протяжении долгого времени оставаться одной из наиболее сложных проблем опухолей желудочно-кишечного тракта.

Список литературы

1. Mazur M.T., Clark H.B. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. Am J. Surg Pathol. 1983. V.7. no. 6. P. 507-519.
2. Rammohan A., Sathyanesan J., Rajendran K., Pitchaimuthu A., Perumal S.K., Srinivasan U., Ramasamy R., Palaniappan R., Govindan M. A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. World J. Gastrointest Oncol. 2013. V.5. no. 6. P. 102-112.
3. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y., Hashimoto K., Nishida T., Ishiguro S., Kawano K., Hanada M., Kurata A., Takeda M., Muhammad Tunio G., Matsuzawa Y., Kanakura Y., Shinomura Y.,

- Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998. V.279. no. 5350. P. 577-580.
4. Li Z., Zhang W., Li Y., Cao S., Liu S., Ning L., Jiao X., Liu Z., Xing X., Li Y., Zhou Y. TIPE2 acts as a biomarker for GIST risk category and suppresses the viability and invasiveness of GIST cells. *Cell Biosci*. 2018. no. 8. P. 62.
5. 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. V.11. no. 5. P. 679.
6. Reber L.L., Starkl P., Balbino B., Sibilano R., Gaudenzio N., Rogalla S., Sensarn S., Kang D., Raghu H., Sokolove J., Robinson W.H., Contag C.H., Tsai M., Galli S.J. The tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate suppresses uric acid crystal-induced acute gouty arthritis in mice. *PLoS One*. 2017. V.12. no. 10. P. e0185704.
7. Sanchez-Hidalgo J.M., Duran-Martinez M., Molero-Payan R., Rufian-Peña S., Arjona-Sanchez A., Casado-Adam A., Cosano-Alvarez A., Briceño-Delgado J. Gastrointestinal stromal tumors: A multidisciplinary challenge. *World J Gastroenterol*. 2018. V.24. no. 18. P. 1925-1941.
8. Serrano C., Mariño-Enríquez A., Tao D.L., Ketzer J., Eilers G., Zhu M., Yu C., Mannan A.M., Rubin B.P., Demetri G.D., Raut C.P., Presnell A., McKinley A., Heinrich M.C., Czaplinski J.T., Sicinska E., Bauer S., George S., Fletcher J.A. Complementary activity of tyrosine kinase inhibitors against secondary kit mutations in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours. *Br. J. Cancer*. 2019. V.120. no. 6. P. 612-620.
9. Bennett J.J., Rubino M.S. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Surg Oncol Clin N Am*. 2012. V. 21(1). P. 21-33.
10. Patel N., Benipal B. Incidence of Gastrointestinal Stromal Tumors in the United States from 2001-2015: A United States Cancer Statistics Analysis of 50 States. *Cureus*. 2019. V.11. no. 2. P. e4120.
11. Vitiello G.A., Bowler T.G., Liu M., Medina B.D., Zhang J.Q., Param N.J., Loo J.K., Goldfeder R.L., Chibon F., Rossi F., Zeng S., DeMatteo R.P. Differential immune profiles distinguish the mutational subtypes of gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin Invest*. 2019. V.129. no. 5. 1863-1877.
12. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006. V.23. no. 2. P. 70-83.
13. Kondo J., Huh W.J., Franklin J.L., Heinrich M.C., Rubin B.P., Coffey R.J. A smooth muscle-derived, Braf-driven mouse model of gastrointestinal stromal tumor (GIST): evidence for an alternative GIST cell-of-origin. *J Pathol*. 2020. V.252. no. 4. P. 441-450.

14. Liu Z., Zheng G., Liu J., Liu S., Xu G., Wang Q., Guo M., Lian X., Zhang H., Feng F. Clinicopathological features, surgical strategy and prognosis of duodenal gastrointestinal stromal tumors: a series of 300 patients. *BMC Cancer*. 2018. V.18. no. 1. P. 563.
15. Яшин С.С., Меликджанян М.В., Семенная Е.В., Козлов Г.Н., Крайникова Е.А. Рак поджелудочной железы: обзор литературы и описание клинического случая // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17. № 3. С. 84-91.
16. Полетаева С.В., Чобот Л.И., Душаева М.В., Киселева Е.А., Севостьянова Т.А. Особенности морфологической диагностики нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Новые технологии в онкологии: сборник материалов ежегодной научно-практической конференции. 2014. С. 155-156.
17. Popivanov G., Tabakov M., Mantese G., Cirocchi R., Piccinini I., D'Andrea V., Covarelli P., Boselli C., Barberini F., Tabola R., Pietro U., Cavaliere D. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: a literature review. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018. no. 3. P. 71.
18. Vassos N., Perrakis A., Hohenberger W, Croner RS. Surgical Approaches and Oncological Outcomes in the Management of Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). *J Clin Med*. 2021. V.10. no. 19. P. 4459.
19. D'Adamo D.R., Dickson M.A., Keohan M.L., Carvajal R.D., Hensley M.L., Hirst C.M., Ezeoke M.O., Ahn L., Qin L.X., Antonescu C.R., Lefkowitz R.A., Maki R.G., Schwartz G.K., Tap W.D. A Phase II Trial of Sorafenib and Dacarbazine for Leiomyosarcoma, Synovial Sarcoma, and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Oncologist*. 2019. V.24. no. 6. P. 857-863.
20. Boichuk S., Bikinieva F., Nurgatina I., Dunaev P., Valeeva E., Aukhadieva A., Sabirov A., Galembikova A. Inhibition of AKT-Signaling Sensitizes Soft Tissue Sarcomas (STS) and Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) to Doxorubicin via Targeting of Homology-Mediated DNA Repair. *Int J Mol Sci*. 2020. V.21. no. 22. P. 8842.
21. Sergei B., Pavel D., Aigul G., Firyuza B., Ilmira N., Ilshat M., Aida A., Refat K., Natalia A., Elena S., Vera G. Inhibition of FGFR2-Signaling Attenuates a Homology-Mediated DNA Repair in GIST and Sensitizes Them to DNA-Topoisomerase II Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2020. V.21. no 1. P. 352.
22. Heinrich M.C., Jones R.L., von Mehren M., Schöffski P., Serrano C., Kang Y.K., Cassier P.A., Mir O., Eskens F., Tap W.D., Rutkowski P., Chawla S.P., Trent J., Tugnait M., Evans E.K., Lauz T., Zhou T., Roche M., Wolf B.B., Bauer S., George S. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2020. V.21. no. 7. P. 935-946.

23. Нейленко А.А. Таргетная терапия в онкологии // Современная патология: опыт, проблемы, перспективы: II всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Самара, 2021. С. 253-259.
24. Shima T., Taniguchi K., Tokumaru Y., Inomata Y., Arima J., Lee S.W., Takabe K., Yoshida K., Uchiyama K. Glucose transporter-1 inhibition overcomes imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumor cells. *Oncol Rep.* 2022. V.47. no. 1. P. 7.
25. Ye S., Sharipova D., Kozinova M., Klug L., D'Souza J., Belinsky M.G., Johnson K.J., Einarson M.B., Devarajan K., Zhou Y., Litwin S., Heinrich M.C., DeMatteo R., von Mehren M., Duncan J.S., Rink L. Identification of Wee1 as a target in combination with avapritinib for gastrointestinal stromal tumor treatment. *JCI Insight.* 2021. V.6. no. 2. P. e143474.