



<sup>1</sup> Московский  
областной научно-  
исследовательский  
клинический  
институт им.  
М.Ф. Владимирского,  
Москва

<sup>2</sup> Ростовский  
государственный  
медицинский  
университет,  
Ростов-на-Дону

# Гастроинтестинальные стромальные опухоли: современная классификация, дифференциальная диагностика и факторы прогноза

А.Г. Корнилова<sup>1</sup>, Л.М. Когония<sup>1</sup>, В.С. Мазурин<sup>1</sup>, С.В. Морданов<sup>2</sup>,  
О.С. Оксенюк<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Ануш Григорьевна Корнилова, doc.kornilova@mail.ru

*В статье представлены современные данные по классификации, дифференциальной диагностике и факторам прогноза гастроинтестинальных стромальных опухолей.*

**Ключевые слова:** *гастроинтестинальные стромальные опухоли, классификация, факторы прогноза*

В настоящее время к гастроинтестинальным стромальным опухолям (ГИСО) относят мезенхимальные новообразования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), для которых характерна гиперэкспрессия гена КИТ, а также CD34, антигенов гладкомышечной и нейрогенной дифференцировки с различной частотой [1–3]. На их долю приходится 80% всех сарком ЖКТ и 5% сарком мягких тканей [4]. Заболеваемость ГИСО составляет 10–20 случаев в год на 1 млн населения. Ежегодно в США регистрируется около 5000–6000 новых случаев [5–7]. В России точных данных нет, расчетная частота составляет 2000–2500 случаев в год.

ГИСО встречаются в любом отделе ЖКТ, но чаще в желудке (60–70%) и тонкой кишке (20–25%), редко – в пищеводе (2%) и толстой кишке (5%), еще реже – вне ЖКТ, например, в брыжейке или сальнике (менее 2%) [8, 9].

В отдельную нозологическую группу ГИСО были выделены 30 лет назад после того, как в 1983 г. М.Т. Mazur и Н.В. Clark [10] описали ультраструктурные отличия ГИСО от опухолей с истинной нейрогенной (шванномы) и гладкомышечной (лейомиомы и лейомиосаркомы) дифференцировкой. В прошлом 72% ГИСО диагностировались как «другие» типы сарком [6].

В настоящее время патологоанатомический диагноз ГИСО базируется на морфологических и иммуногистохимических данных. Основными гистологическими типами ГИСО считаются веретенчатый (70%), эпителиоидный (20%) и смешанный [1–3, 11]. ГИСО веретенчатого типа представлены полиморфными ядрами округлой или вытянутой формы. Для эпителиоидного типа гистологического строения харак-

терно наличие клеток полигональной или округлой форм со светлой цитоплазмой, формирующих солидные, солидно-альвеолярные структуры и клеточные гнезда [12]. К редко встречающимся типам ГИСО относятся плеоморфный, перстневидно-клеточный, мезотелиомоподобный и онкоцитарный. Следует отметить: несмотря на то что клеточный полиморфизм в той или иной степени свойственен всем ГИСО, при эпителиоидном типе гистологического строения опухоли он наиболее выражен. С данным типом строения ГИСО сопряжено более агрессивное течение заболевания [13].

Существенный вклад в понимание патогенеза и конкретизацию классификации был внесен в 1998 г. исследованиями, выявившими гиперэкспрессию клетками ГИСО тирозинкиназного рецептора c-Kit (CD117) и его безлигандную активацию [14]. Это явление представляет собой главный механизм неопластической трансформации, приводящей к развитию данных новообразований.

Ген КИТ кодирует белок c-Kit, который выступает в качестве трансмембранного рецептора фактора роста стволовых клеток. Мутации гена КИТ могут наблюдаться в экзонах 9, 11, 13 или 17, кодиру-



ющих внеклеточный или внутриклеточный домены рецептора [15]. Помимо этого аналогичные, но при этом взаимоисключающие, мутации позже были выявлены в 5% ГИСО со стороны гена, кодирующего рецептор тромбоцитарного фактора роста альфа (PDGFRA). Следует отметить, что в 10–15% ГИСО отсутствуют мутации генов KIT и PDGFRA – это так называемый дикий тип.

К прочим маркерам относятся: молекула, условно названная DOG-1 (присутствует в 87% ГИСО), протеинкиназа тэта (80%), CD34 (60–70%), а также актин гладкомышечных клеток (30–40%). Некоторые ГИСО также дают положительные результаты иммуногистохимических анализов на белок S100 (5%), десмин (1–2%) и кератин (1–2%) [1–3, 16–19].

Иммуногистохимическое исследование должно быть выполнено без демаскировки антигенов, так как это может привести к ложноположительному результату CD117-окрашивания. В сложных диагностических случаях морфологический диагноз следует подтверждать в референс-лабораториях. В табл. 1 приведены иммуногистохимические маркеры, наиболее характерные для ГИСО, хотя по своей специфичности они несколько уступают окраске на CD117.

Объективными признаками неблагоприятного прогноза являются повышение индекса пролиферации по экспрессии маркера Ki-67 (более 10% ядер, экспрессирующих Ki-67) и утрата опухолевыми клетками экспрессии маркеров нейрогенной и гладкомышечной дифференцировки.

Дифференциальная диагностика ГИСО проводится с опухолями, которые можно разделить на две группы: опухоли, экспрессирующие CD117, и опухоли, которые не экспрессируют CD117 [20, 21]. К первой группе относятся такие опухоли, как меланома, ангиосаркома, злокачественные глиомы, мелкоклеточный рак легких, саркома Капоши и реактивная нодулярная фиброзная псевдоопухоль ЖКТ. Особенности клинической

картины в совокупности с определением различных иммуногистохимических маркеров (CD34, CD31, виментин, SMA, десмин, MSA, CD99 и др.) позволяют в случае обнаружения опухолей из этой группы поставить правильный диагноз. Во вторую группу входят лейомиомы, лейомиосаркомы, шванномы и другие опухоли ЖКТ. Отсутствие экспрессии CD117 позволяет исключить диагноз ГИСО (табл. 2).

В случае диагностики CD117-негативных опухолей или опухолей редкой локализации (сальники, матка, забрюшинное пространство) необходимо проведение молекулярно-генетического анализа, позволяющего установить гистогенез опухоли. Выполнение данного вида исследования возможно при фиксации образцов опухоли в формалине. А заморозка тканевых образцов позволит использовать в будущем новые молекулярные методы патоморфологической диагностики [22].

В соответствии с Международной онкологической классификацией выделяют доброкачественные, с неуточненным прогнозом и злокачественные ГИСО. Существует мнение как о потенциальной злокачественности всех ГИСО, так и о доброкачественном характере опухолей размером до 2 см и с минимальной митотической активностью. В то же время описаны случаи рецидивов и метастазирования ГИСО любых размеров.

Таблица 4. Риск прогрессирования ГИСО в зависимости от митотического индекса, размера и локализации опухоли

Митотический индекс (митозы в 50 полях зрения)	Размер, см	Риск рецидива заболевания, %			
		Желудок	Двенадцатиперстная кишка	Тонкая/тощая кишка	Прямая кишка
≤ 5	≤ 2	0	0	0	0
	> 2, ≤ 5	1,9	8,3	4,3	8,5
	> 5, ≤ 10	3,6	*	24	*
	> 10	10	34	52	57
> 5	≤ 2	*	*	*	54
	> 2, ≤ 5	16	50	73	52
	> 5, ≤ 10	55	*	85	*
	> 10	86	86	90	71

\* – нет точных данных.

Таблица 1. Иммуногистохимическое исследование ГИСО

Маркер	Встречаемость, %
CD117	90
Виментин	80
CD34	60–70
SMA	30–40
DOG-1	87
S100	5
Нейронспецифическая энолаза	5

Таблица 2. Иммуногистохимические особенности дифференциальной диагностики ГИСО

Нозологическая форма	Маркер
Шваннома	S100 (+), c-Kit (-)
Гладкомышечные опухоли	Десмин (+), актин (+), c-Kit (-)
Одиночная фиброма	CD34 (+), c-Kit (-/+)
Меланома (мтс)	S100 (+), c-Kit (-/+), тирозиназа (+), мелан-А (+)
Липосаркома дифференцированная	MDM2 (+), CD34 (+), c-Kit (-)
Веретенноклеточная карцинома	Кератин (+), c-Kit (-)

Таблица 3. Оценка злокачественного потенциала ГИСО

Уровень риска	Размеры опухоли	Митотический индекс
Высокий	Не имеет значения	≥ 10/50
	≥ 10 см	Не имеет значения
	≥ 5 см	≥ 5/50
Средний	5–10 см	≤ 5/50
	≤ 5 см	6–10/50
Низкий	2–5 см	≤ 5/50
Крайне низкий	≤ 2 см	≤ 5/50



Таблица 5. Клиническое значение различных мутаций гена KIT

Сайт мутации	% всех мутаций	Клиническое значение
Экзон 9 (KIT) (внеклеточный домен)	5–15	Многие опухоли тонкой кишки чувствительны к иматинибу, но меньше, чем при мутации в 11-м экзоне, эффективна эскалация иматиниба до 800 мг
Экзон 11 (KIT) (внутриклеточный домен)	60–70	Встречается при всех локализациях, хороший эффект на иматиниб
Экзон 13	1	Иматиниб эффективен
Экзон 17	1	Иматиниб эффективен
PDGFRA, экзон 12	1	Опухоли локализуются в желудке, иматиниб эффективен
PDGFRA, экзон 14	< 1	Крайне редкие случаи
PDGFRA, экзон 18	5	Чаще опухоли желудка, вариант D842 не чувствителен к иматинибу
Дикий тип	10–15	Только 40% отвечают на иматиниб, выражена первичная резистентность
GIST у детей	3	Мутации в генах KIT и PDGFRA отсутствуют
Триада Карнея	< 1	Мутации в генах KIT и PDGFRA отсутствуют
GIST в сочетании с нейрофиброматозом	< 1	Мутации чаще отсутствуют, возможна мутация в гене NF1

Дифференцируя ГИСО по степени злокачественности, ряд авторов опираются на систему критериев, предложенную Федерацией французских национальных онкологических центров (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer – FNCLCC), разработанную для гистологической градации сарком, в совокупности с оценкой выраженности клеточного полиморфизма, показателями клеточности опухоли, наличием инвазии в слизистую оболочку и очагов некроза. В то же время Объединенная рабочая группа Национальных институтов здоровья США

(GIST workshop, National Institutes of Health), созданная для изучения ГИСО, рекомендует использовать систему определения «риска агрессивности», учитывающую только размеры опухоли и число митозов в 50 репрезентативных полях зрения при увеличении в 400 раз (табл. 3) [23].

Вместе с тем в руководствах Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO) и Национальной всеобщей онкологической службы США (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) (табл. 4) подчеркивается,

что еще большей прогностической значимостью обладает локализация первичного опухолевого очага [24]. В частности, об этом свидетельствует то, что ГИСО с локализацией в желудке имеют лучший прогноз, чем ГИСО тонкой или прямой кишки. Кроме того, руководством ESMO признается важность разрыва капсулы опухоли (как спонтанного, так и при выполнении хирургической резекции) в качестве неблагоприятного прогностического фактора, учитываемая сопровождающая его контаминацию брюшины [22].

Последние данные и кооперированные клинические исследования говорят о том, что сайт мутации имеет большое клиническое значение, так как позволяет прогнозировать эффективность таргетной терапии первой линии (табл. 5) [25].

В ряде работ было продемонстрировано наличие взаимосвязи между анатомическим расположением первичной ГИСО, ее гистологическим строением и наличием специфических мутаций [26, 27, 28].

Таким образом, в современной клинической практике с целью оценки агрессивности опухоли необходимо применять анализ совокупности прогностических факторов, таких как гистологический тип опухоли, частота митозов, размер и локализация новообразования, разрыв капсулы опухоли при проведении хирургического лечения и сайт генной мутации. ☺

## Литература

- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics // Pol. J. Pathol. 2003. Vol. 54. № 1. P. 3–24.
- Анурова О.А. Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) / Материалы выездной школы 16–18.10.2006 «Актуальные проблемы диагностики и лечения стромальных опухолей ЖКТ (GIST)» // Современная онкология. 2007. Экстра-выпуск. С. 79–99.
- Казанцева И.А. Морфологические особенности ГИСО / Материалы выездной школы 16–18.10.2006 «Актуальные проблемы диагностики и лечения стромальных опухолей ЖКТ (GIST)» // Современная онкология. 2007. Экстра-выпуск. С. 50–79.
- Sakurai S., Fukasawa T., Chong J.M. et al. C-kit gene abnormalities in gastrointestinal stromal tumors (tumors of interstitial cells of Cajal) // Jpn. J. Cancer Res. 1999. Vol. 90. № 12. P. 1321–1328.
- Mucciari C., Rossi G., Bertolini F. et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study // BMC Cancer. 2007. Vol. 7. P. 230.
- Nilsson B., Bümming P., Meis-Kindblom J.M. et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era – a population-based study in western Sweden // Cancer. 2005. Vol. 103. № 4. P. 821–829.



7. Tryggvason G., Gíslason H.G., Magnússon M.K., Jónason J.G. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study // *Int. J. Cancer*. 2005. Vol. 117. № 2. P. 289-293.
8. Corless C.L., Heinrich M.C. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas // *Annu. Rev. Pathol.* 2008. Vol. 3. P. 557-586.
9. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis // *Virchows Arch.* 2001. Vol. 438. № 1. P. 1-12.
10. Mazur M.T., Clark H.B. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis // *Am. J. Surg. Pathol.* 1983. Vol. 7. № 6. P. 507-519.
11. Серяков А.П. Гастроинтестинальные стромальные опухоли // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010. Т. 20. № 4. С. 49-57.
12. Blay J.Y., Bonvalot S., Casali P. et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16. № 4. P. 566-578.
13. Singer S., Rubin B.P., Lux M.L. et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 18. P. 3898-3905.
14. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors // *Science*. 1998. Vol. 279. № 5350. P. 577-580.
15. Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S. et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach // *Hum. Pathol.* 2006. Vol. 37. № 12. P. 1527-1535.
16. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006. Vol. 130. № 10. P. 1466-1478.
17. Miettinen M., Makhlof H., Sobin L.H., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up // *Am. J. Surg. Pathol.* 2006. Vol. 30. № 4. P. 477-489.
18. Rubin B.P., Heinrich M.C., Corless C.L. Gastrointestinal stromal tumour // *Lancet*. 2007. Vol. 369. № 9574. P. 1731-1741.
19. Стилиди И.С., Архири П.П., Никулин М.П. и др. Клинико-морфологические факторы прогноза у больных стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта // *Фарматека*. 2010. № 6. С. 50-54.
20. Demetri G.D., Benjamin R., Blanke C.D. et al. NCCN Task Force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – expansion and update of NCCN clinical practice guidelines // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2004. Vol. 2. Suppl. 1. P. S1-S26.
21. Orosz Z., Tornóczy T., Sápi Z. Gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 136 cases // *Pathol. Oncol. Res.* 2005. Vol. 11. № 1. P. 11-21.
22. ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. 2010. P. 147-153.
23. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach // *Hum. Pathol.* 2002. Vol. 33. № 5. P. 459-465.
24. Dematteo R.P., Gold J.S., Saran L. et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) // *Cancer*. 2008. Vol. 112. № 3. P. 608-615.
25. Debiec-Rychter M., Sciort R., Le Cesne A. et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours // *Eur. J. Cancer*. 2006. Vol. 42. № 8. P. 1093-1103.
26. Sakurai S., Hasegawa T., Sakuma Y. et al. Myxoid epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) with mast cell infiltrations: a subtype of GIST with mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene // *Hum. Pathol.* 2004. Vol. 35. № 10. P. 1223-1230.
27. Wardelmann E., Hrychyk A., Merkelbach-Bruse S. et al. Association of platelet-derived growth factor receptor alpha mutations with gastric primary site and epithelioid or mixed cell morphology in gastrointestinal stromal tumors // *J. Mol. Diagn.* 2004. Vol. 6. № 3. P. 197-204.
28. Wasag B., Debiec-Rychter M., Pauwels P. et al. Differential expression of KIT/PDGFRα mutant isoforms in epithelioid and mixed variants of gastrointestinal stromal tumors depends predominantly on the tumor site // *Mod. Pathol.* 2004. Vol. 17. № 8. P. 889-894.

Онкология

### Gastrointestinal stromal tumors: contemporary classification, differential diagnosis and prognostic factors

A.G. Kornilova<sup>1</sup>, L.M. Kogoniya<sup>1</sup>, V.S. Mazurin<sup>1</sup>, S.V. Mordanov<sup>2</sup>, O.S. Oksenyuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow

<sup>2</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Contact person: Anush Grigoryevna Kornilova, doc.kornilova@mail.ru

Contemporary classification, differential diagnostics and prognostic factors for gastrointestinal stromal tumors are outlined.

**Key words:** gastrointestinal stromal tumors, classification, prognostic factors