

КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

П.П. Архири, Н.Ц. Цымжитова, И.С. Стилиди, И.В. Поддубная, М.П. Никулин,
И.В. Цыганова, О.А. Анурова, Н.Н. Мазуренко

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, ГИСО, KIT, стромальные опухоли ЖКТ

Анализ мутационного статуса у больных гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО) имеет большое клиническое и прогностическое значение. Гастроинтестинальные стромальные опухоли являются наиболее распространенными мезенхимальными опухолями ЖКТ, которые отличаются наличием мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA*, кодирующих тирозинкиназные рецепторы. Тип мутации определяет чувствительность к ингибиторам тирозинкиназ и связан с прогнозом.

Нами проведен анализ и оценка прогностической значимости мутаций генов *KIT* и *PDGFRA* у 52 больных с локализованными ГИСО, которым проводилось лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2001–2007 гг. *KIT* мутации были обнаружены у 40 (76,9%) пациентов, из них 34 (65,5%) имели мутации в 11-м экзоне, 5 (9,6%) – в 9-м экзоне и 1 (1,9%) – в 13-м экзоне. *PDGFRA* мутации выявлены только в 18-м экзоне у 7 (13,5%) больных. У 5 больных (9,6%) мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* не обнаружены.

Делеции *KIT* в 11-м экзоне *KIT* обнаружены у 17 пациентов, реже встречались точечные замены – у 14 больных и дупликации – у 3 больных. Дупликации и точечные замены в 11-м экзоне *KIT* ассоциированы с благоприятным прогнозом (5-летняя выживаемость без лечения Гливекком составила 100 и 75% соответственно), тогда как делеции в 11-м экзоне *KIT* и дупликации в 9-м экзоне *KIT* – с плохим. При статистическом анализе не выявлены различия в выживаемости у больных стромальными опухолями желудка и тонкой кишки с делециями в 11-м экзоне *KIT*.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли являются наиболее распространенными мезенхимальными опухолями ЖКТ, которые отличаются наличием мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA*, кодирующих тирозинкиназные рецепторы [1–4, 10, 24]. Впервые мутации гена *KIT* в стромальных опухолях ЖКТ были описаны Y. Kitamura и S. Hirota в 1998 г. [19]. С 2000 г. в лечении больных гастроинтестинальными стромальными опухолями успешно используется тирозинкиназный ингибитор *KIT* и *PDGFRA* иматиниб (Гливек) [26].

По данным литературы, 80% стромальных опухолей имеют *KIT* мутации (экзоны 9, 11, 13, 17), 3–18% – *PDGFRA* мутации (экзоны 12, 14, 18), в 12–15% случаев ГИСО мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* отсутствуют (гены дикого типа, WT) [1, 3, 4, 7, 11, 13, 15, 16, 20].

Мутации 11-го экзона *KIT*, кодирующего подмембранный (juxtamembrane) регуляторный домен рецептора, самый встречаемый тип мутаций (60–70%) в ГИСО. Большинство из них – делеции в районе Lys550 – Glu561 *KIT* и связаны с плохим клиническим прогнозом [2, 3, 6, 19, 21, 22]. Вторыми по частоте мутациями являются точечные замены (missense-мутации) в 11-м экзоне гена *KIT*, которые встречаются в 20–30% случаев и ассоциированы с более благоприятным прогнозом [4]. Дупликации в 11-м экзоне *KIT* – относительно редкие мутации и включают от 1 до 12 и больше кодонов. Они встречаются чаще всего в стромальных опухолях желудка и связаны с благоприятным прогнозом [9].

Дупликации в 9-м экзоне *KIT* (Ala502–Tyr503), как правило, встречаются в стромальных опухолях тонкой кишки и очень редко в стромальных опухолях желудка. Большинство стромальных опухолей тонкой кишки с такими мутациями имеют высокую степень злокачественности и связаны с плохим прогнозом [4, 9].

Адрес для корреспонденции

Архири Петр Петрович
E-mail: arhiri@mail.ru

Мутации в 13- и 17-м экзонах *KIT*, кодирующих тирозинкиназные домены рецептора (TK1 и TK2), встречаются редко (1–2%) и связаны с высокой степенью злокачественности опухоли и плохим прогнозом [17, 18].

Мутации гена *PDGFRA* встречаются чаще всего в эпителиоидно-клеточных стромальных опухолях желудка, и около 80% из них представлены точечной заменой Asp842Val в 18-м экзоне *PDGFRA*, кодирующем TK2 рецептора [11, 14, 23, 25]. Мутации в 12- и 14-м экзонах *PDGFRA* встречаются крайне редко [11].

Терапевтический эффект иматиниба зависит от мутационного статуса стромальных опухолей ЖКТ. Лучший терапевтический ответ препарата отмечается у больных с ГИСО с локализацией мутации в 11-м экзоне *KIT* (в 85% случаев отвечают на лечение), хуже — в стромальных опухолях с локализацией мутации в 9-м (48%) или 13-м экзонах *KIT*, а также 12- и 14-м экзонах *PDGFRA* [5, 8]. Первичная резистентность к иматинибу отмечается в ГИСО с мутациями в 17-м экзоне *KIT* или 18-м экзоне *PDGFRA* (Asp842Val). В процессе лечения иматинибом, как правило, развиваются вторичные мутации в 13–17-м экзонах гена *KIT*, вызывающие резистентность к препарату [3, 4].

Для лечения больных с иматиниб-резистентными ГИСО в качестве тирозинкиназных ингибиторов II линии применяется сунитиниб (SU1248, Сутент). По сравнению с иматинибом наилучший терапевтический ответ отмечается у больных с локализацией мутации в 9-м экзоне *KIT*. Однако в процессе лечения сунитинибом также развиваются вторичные мутации, вызывающие резистентность к препарату [27].

В настоящее время спектр тирозинкиназных ингибиторов расширяется, и на разных этапах исследования находится ряд других препаратов, таких как AMN107 (нилотиниб), BMS-354825 (десатиниб), AZD2171, OSI-930, PKC412, RAD001 (эверолимус), CCI-779 (термсирилимус), BAY 43-9006 (нексавар), IPI-504, флавопиридол и др.

Недавно показана эффективность Регорафениба у больных с ГИСО, резистентных к иматинибу и

сунитинибу. Медиана выживаемости до прогрессирования составила 4,8 мес по сравнению с 0,9 мес в контрольной группе [12].

Целью настоящего исследования является оценка прогностической значимости мутаций у больных стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы

Работа основана на анализе 52 больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО, которым проводилось хирургическое лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с января 2001 по ноябрь 2006 г. Пред- и послеоперационная терапия Гливеком не проводилась. Лечение тирозинкиназными ингибиторами проводилось только больным после паллиативных операций с рецидивом заболевания.

В исследуемой группе больных было 30 женщин и 22 мужчины, что составило 57,7 и 42,3% соответственно. Возраст больных колебался от 33 до 78 лет, в среднем 58,2 года. Средний возраст мужчин составил 55 лет, женщин — 60 лет.

Определение мутаций проводилось в реакции ПЦР с последующим секвенированием, как описано [1]. ДНК получали из опухолевых клеток с парафиновых срезов операционных биопсий, подвергнутых макродиссекции.

Результаты

Мутации в гене *KIT* выявлены у 40 больных, что составило 76,9%, в гене *PDGFRA* — у 7 больных (13,5%) и отсутствие мутаций (WT — «дикий тип» генов) — у 5 (9,6%).

Чаще всего мутации определялись в 11-м экзоне *KIT* — в 34 (65,4%) случаях ГИСО, в 9-м экзоне *KIT* — в 5 (9,6%) случаях и в 1 (1,9%) случае — в 13-м экзоне.

Мутации в *PDGFRA* выявлены только в 18-м экзоне, кодирующем TK2 домен рецептора, у 7 (13,5%) больных. Мутации в 12- и 14-м экзонах *PDGFRA* (TK1 домен) не обнаружены. Отсутствие мутаций в *PDGFRA* (WT) мы наблюдали у 5 больных (9,6%) (табл. 1).

Таблица 1. Частота локализации и тип мутации у больных с ГИСО

Локализация мутации		Делеции	Замены	Дупликации	Всего
<i>KIT</i>	экзон 9	—	—	5 (9,7%)	5 (9,7%)
	экзон 11	17 (32,5%)	14 (27,0%)	3 (5,9%)	34 (65,4%)
	экзон 13	—	1 (1,9%)	—	1 (1,9%)
	экзон 17	—	—	—	—
<i>PDGFRA</i>	экзон 12	—	—	—	—
	экзон 14	—	—	—	—
	экзон 18	3 (5,9%)	4 (7,6%)	—	7 (13,5%)
WT					5 (9,6%)
всего		20 (38,5)	19 (36,5%)	8 (15,3%)	52 (100%)

Следует отметить, что у двух больных с «диким типом» *KIT* и *PDGFRA* отмечены ГИСО синдромы: в одном случае триада Carney и в другом – ГИСО с нейрофиброматозом типа 1 (NF1).

У одной больной ГИСО была обнаружена точечная замена в 13-м экзоне *KIT*, кодирующем ТК1 домен. Опухоль размерами 16,5×18,0 см локализовалась в желудке, имела веретенноклеточный тип строения, высокую митотическую активность (более 10 митозов в 50 ПЗБУ) и очаги некроза. Безрецидивная выживаемость больной после хирургического лечения составила 19 мес, общая выживаемость составила 37 мес. На фоне лечения иматинибом рецидивной опухоли стабилизация процесса отмечена в течение 8 мес, после чего опухоль стала прогрессировать.

ГИСО с веретенноклеточным типом строения чаще имели мутации в гене *KIT* (89,6% случаев), тогда как эпителиоидно-клеточные опухоли содержали мутации в *PDGFRA* (в 85,7%).

Все мутации 9-го экзона *KIT* были представлены дупликациями Ala502–Tyr503 и локализовались в ГИСО тонкой кишки (4 из 5 случаев, 80%). Стромальные опухоли тонкой кишки с мутациями в 11-м экзоне *KIT* чаще всего (8 из 10 случаев – 80%) были представлены делециями (табл. 2).

замены 11-го экзона *KIT* (9 из 11 случаев – 81,8%) и мутации в гене *PDGFRA* (6 из 7 случаев – 85,4%). Тогда как в опухолях более 10 см доминировали делеции 11-го экзона *KIT* (10 из 15 случаев – 60,6%) и дупликациями 9-го экзона (3 из 5 случаев – 60%). Важно отметить, что все дупликации 11-го экзона *KIT* определялись в стромальных опухолях желудка размером до 10 см, а большинство дупликаций 9-го экзона *KIT* (3 из 5 случаев – 60%) – в стромальных опухолях тонкой кишки размером более 10 см. Большинство *PDGFRA* мутаций (6 из 7 случаев – 85,7%) определялись в стромальных опухолях желудка менее 10 см в диаметре.

Митотический индекс у стромальных опухолей с локализацией мутации в гене *KIT* выше (более 5 митозов – 68,6%; 24/35), чем в *PDGFRA* (более 5 митозов в 50 ПЗБУ – 28,6%; 2/7). Более того, делеции в 11-м экзоне и дупликации в 9-м экзоне *KIT* были ассоциированы с более высоким митотическим индексом (более 5 митозов – 86,9%; 20/23), тогда как точечные замены и дупликации в 11-м экзоне *KIT* были ассоциированы с низким митотическим индексом (менее 5 митозов – 64,7%; 11/17).

При сравнительном анализе пятилетняя выживаемость без лечения Гливексом в группе больных стромальными опухолями ЖКТ с *KIT* мутациями

Таблица 2. Локализация и тип мутаций в зависимости от локализации ГИСО

Локализация мутации		Желудок	Тонкая кишка	Толстая кишка	Внеорганные ГИСО
<i>KIT</i> экзон 9	делеции	–	–	–	–
	замены	–	–	–	–
	дупликации	1 (1,9%)	4 (7,7%)	–	–
<i>KIT</i> экзон 11	делеции	7 (13,5%)	8 (15,4%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)
	замены	9 (17,3%)	2 (3,8%)	2 (3,8%)	1 (1,9%)
	дупликации	3 (5,8%)	–	–	–
<i>KIT</i> экзон 13	замены	1 (1,9%)	–	–	–
<i>PDGFRA</i> экзон 18	делеции	2 (3,8%)	1 (1,9%)	–	–
	замены	4 (7,7%)	–	–	–
	дупликации	–	–	–	–
WT		4 (7,7%)	1 (1,9%)	–	–

В стромальных опухолях желудка с мутациями в 11-м экзоне *KIT* делеции и точечные замены встречались примерно в равных количествах.

Для оценки взаимосвязи со злокачественным потенциалом ГИСО мы провели анализ зависимости типа и локализации мутации от морфологических признаков опухоли. Учитывая низкую встречаемость больных внеорганными стромальными опухолями (3,8%) и толстой кишки (5,7%), дальнейший сравнительный анализ был проведен только у больных с ГИСО желудка и тонкой кишки.

В стромальных опухолях желудка и тонкой кишки размером менее 10 см чаще встречались точечные

составила 58,4±10,1% против 83,3±15,2% в группе больных с мутацией в гене *PDGFRA* (p=0,6236, различия статистически недостоверны) (рис. 1).

Показатели выживаемости у больных стромальными опухолями ЖКТ с *KIT* мутациями лучше у больных с точечными заменами и дупликациями в 11-м экзоне, тогда как у больных с делециями в 11-м экзоне и дупликациями в 9-м экзоне – хуже (рис. 2).

Пятилетняя выживаемость у больных с точечными заменами *KIT* была достоверно выше (75,0%), чем с делециями в 11-м экзоне (48,4%) и дупликациями в 9-м экзоне (25,0%) ($\chi^2=10,67$; p=0,0136). Все 3 больных с дупликациями *KIT* в 11-м экзоне

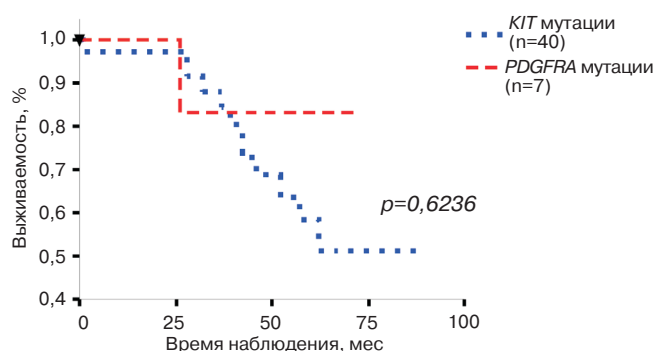


Рис. 1. Выживаемость больных с ГИСО с мутациями *KIT* и *PDGFRA*

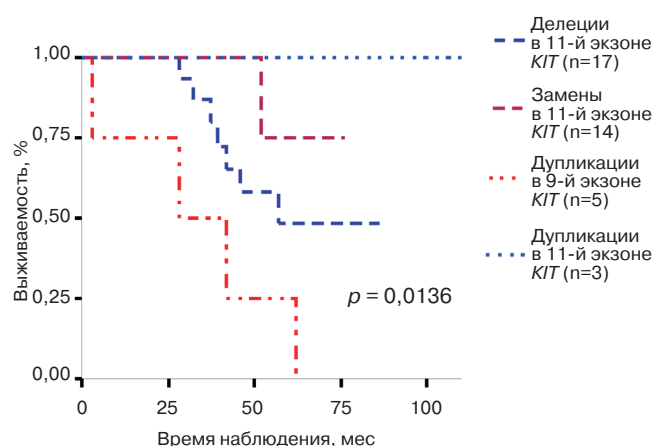


Рис. 2. Выживаемость больных с ГИСО с различными мутациями *KIT*

наблюдались более 36 мес без признаков прогрессирования заболевания после проведения хирургического лечения.

Единственным типом мутации, который встречается одинаково часто как в стромальных опухолях желудка, так и в тонкой кишке, являются делеции в 11-м экзоне *KIT*. Поэтому с целью оценки прогностической значимости локализации опухоли проведен сравнительный анализ выживаемости у больных стромальными опухолями желудка и тонкой кишки с одинаковым мутационным статусом (делециями в 11-м экзоне *KIT*) (рис. 3).

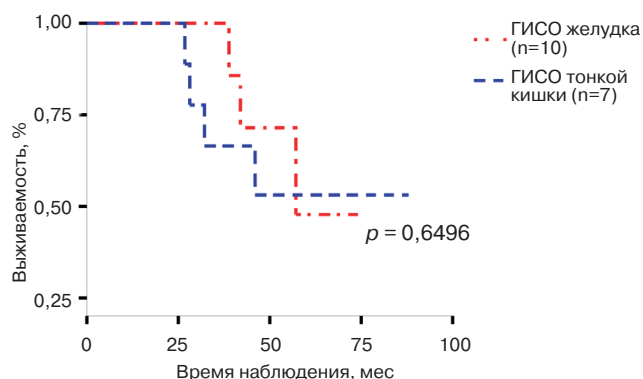


Рис. 3. Выживаемость больных стромальными опухолями желудка и тонкой кишки с делециями в 11-м экзоне *KIT*

Как видно на рис. 3, у больных стромальными опухолями желудка и тонкой кишки с делециями в 11-м экзоне *KIT* достоверных различий в выживаемости не выявлено: 5-летняя выживаемость у больных с ГИСО желудка составила $47,6 \pm 17,1\%$ против $53,3 \pm 17,3\%$ у больных с ГИСО тонкой кишки ($p=0,6496$, результаты статистически недостоверны).

Сравнительный анализ выживаемости больных с ГИСО желудка и тонкой кишки, с заменами в гене *KIT*, из-за недостаточного количества наблюдений провести не удалось.

Заключение

Анализ мутационного статуса у больных стромальными опухолями ЖКТ имеет важное клиническое и прогностическое значение. *KIT* мутации выявлены в 76,9% случаев ГИСО, независимо от локализации, степени злокачественности и типа строения опухоли. *PDGFRA* мутации — в 13,5% случаев и, как правило, связаны со стромальными опухолями желудка эпителиоидно-клеточного типа строения.

Стромальные опухоли ЖКТ с локализацией мутации в гене *KIT*, как правило, ассоциированы с более высоким митотическим индексом и худшим прогнозом, чем ГИСО с мутациями *PDGFRA*.

Веретенноклеточные стромальные опухоли чаще ассоциированы с *KIT* мутациями (в 89,6% случаев), тогда как эпителиоидно-клеточные опухоли — с *PDGFRA* мутациями (в 85,7%).

В группе больных стромальными опухолями ЖКТ с локализацией мутации в гене *KIT* лучший прогноз отмечается у пациентов с точечными заменами и дупликациями в 11-м экзоне *KIT*. Худший прогноз отмечается у больных с делециями в 11-м экзоне и дупликациями в 9-м экзоне *KIT*.

В стромальных опухолях тонкой кишки, как правило, доминируют дупликации в 9-м экзоне *KIT* и делеции, тогда как в желудке доминируют точечные замены и делеции (примерно в равных пропорциях).

Достоверных различий в выживаемости больных стромальными опухолями желудка и тонкой кишки с одинаковыми мутациями (делециями в 11-м экзоне *KIT*) нами не отмечено. Худший прогноз у больных стромальными опухолями тонкой кишки отмечается за счет превалирования дупликаций 9-го экзона *KIT* в ГИСО тонкой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков И.С., Анурова О.А., Снигур П.В., Цыганова И.В., Сельчук В.Ю., Мазуренко Н.Н. Мутации генов *c-KIT* и *PDGFRA* и клико-морфологические особенности стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. *Вопр. Онкол.* 2007, т. 53, № 6, с. 677-681.
2. Снигур П.В., Анурова О.А., Петровичев Н.Н., Сельчук В.Ю. Клико-морфологические особенности стромальных опухолей ЖКТ. *Вопр. Онкол.* 2003, т. 49, № 6, с. 705-710.
3. Цыганова И.В., Анурова О.А., Мазуренко Н.Н. Морфологические особенности и критерии прогноза стромальных опухолей ЖКТ. *Архив патологии.* 2011, т. 73, № 6, с. 37-42.

4. Мазуренко Н.Н., Беляков И.С., Цыганова И.В., Гагарин И.М., Анурова О.А. Значение молекулярно-генетических маркеров для прогноза и лечения стромальных опухолей ЖКТ. Достижения и перспективы лекарственного лечения злокачественных опухолей. Этюды химиотерапии III. Под ред. В.А. Горбуновой. М., «Фармарус Принт Медиа». 2011, с. 111-126.
5. Andersson J., Bummig P., Meis-Kindblom J.M. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology*. 2006, v. 130, p. 1573-1581.
6. Andersson J., Sjögren H., Meis-Kindblom J.M., Stenman G., Åman P., Kindblom L.G. The complexity of KIT gene mutations and chromosome rearrangements and their clinical correlation in gastrointestinal stromal (pacemaker cell) tumors. *Am. J. Pathol.* 2002, v. 160, p. 15-22.
7. Antonescu C.R., Sommer G., Sarran L. Association of KIT exon 9 mutation with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin. Cancer Res.* 2003, No. 9, p. 3329-3337.
8. Cho S., Kitadai Y., Yoshida S. Deletion of the KIT gene is associated with liver metastasis and poor prognosis in patients with gastrointestinal stromal tumor in the stomach. *Int. J. Oncol.* 2006, v. 28, p. 1361-1367.
9. Corless C.L., Schroeder A., Griffith D. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and *in vitro* sensitivity to imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2005, v. 23, p. 5357-5364.
10. Corless C.L., Schroeder A., Griffith D. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and *in vitro* sensitivity to imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2005, No. 23, p. 5357-5364.
11. De Matteo R.P., Lewis J.J., Leung D., Mudan S.S., Woodruff J.M., Brennan M.F. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann. Surg.* 2000, v. 231, p. 51-58.
12. Demetri G.D. GRID Trial: Regorafenib Shows Promise for Patients with GIST. ASCO 2012, A. LBA10008.
13. Demetri G.D., Heinrich M.C., Fletcher J.A. et al. Molecular Target Modulation, Imaging, and Clinical Evaluation of Gastrointestinal Stromal Tumor Patients Treated with Sunitinib Malate after Imatinib Failure. *Clin. Cancer Res.* 2009, No. 15, v. 18, p. 5902-5909.
14. Demetri G.D. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571). *Eur. J. Cancer.* 2002, v. 38 (Suppl. 5), p. 52-59.
15. Duensing A., Medeiros F., McConarty B. Mechanisms of oncogenic KIT signal transduction in primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Oncogene*. 2004, v. 23, p. 3999-4006.
16. Fletcher J.A., Corless C.L., Dimitrijevic S. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003, v. 22, p. 815 (A3275).
17. Fletcher J.A. Role of KIT and platelet-derived growth factor receptors as oncoproteins. *Semin. Oncol.* 2004, v. 31, Suppl. 6, p. 4-11.
18. Heinrich M.C., Corless C.L., Duensing A. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003, v. 299, p. 708-710.
19. Hirota S., Nishida T., Isozaki K. Gain-of-function mutation at the extracellular domain of KIT in gastrointestinal stromal tumors. *J. Pathol.* 2001, v. 193, p. 505-510.
20. Lasota J., Wozniak A., Sarlomo-Rikala M. Mutations in exons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. A study of two hundred cases. *Am. J. Pathol.* 2000, v. 157, p. 1091-1095.
21. Lasota J., Dansonka-Mieszkowska A., Stachura T. Gastrointestinal stromal tumors with internal tandem duplications in 3'-end of KIT juxtamembrane domain occur predominantly in stomach and generally seem to have a favorable outcome. *Mod. Pathol.* 2003, v. 16, p. 1257-1264.
22. Lasota J., Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin. Diagn. Pathol.* 2006, v. 23, p. 91-102.
23. Martin J., Poveda J., Llombart-Bosch A. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J. Clin. Oncol.* 2005, v. 23, p. 6190-6198.
24. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors. Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006, No. 130, p. 1466-1476.
25. Wardelmann E., Hrychuk A., Markelbach-Bruse S.J. Association of platelet-derived growth factor receptor mutations with gastric primary site and epithelioid or mixed cell morphology in gastrointestinal stromal tumors. *Mol. Diagn.* 2004, No. 6, p. 197-204.
26. Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D.N. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *Engl. J. Med.* 2002, v. 347, p. 472-480.
27. Joensuu H. Sunitinib for imatinib-resistant GIST. *The Lancet*. 2006, v. 368, No. 9544, p. 1303-1304.

Статья поступила 13.03.2013 г., принята к печати 03.04.2013 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

CLINICAL AND PROGNOSTIC VALUE OF MUTATIONAL STATUS IN PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

Arkhir P.P., Tsymgitova N.Ts., Stilidi I.S., Poddubnaya I.V., Nikulin M.P., Tsyganova I.V., Anurova O.A., Mazurenko N.N.

FGBU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: gastrointestinal stromal tumors, GIST, KIT, intestinal stromal tumors

Mutational status of GIST patients plays an important role in clinical practice. Gastrointestinal stromal tumors are the most frequent mesenchymal tumors that are characterized by mutations in tyrosine kinase receptors *KIT* and *PDGFRA*. Mutations in *KIT* and *PDGFRA* genes determine the sensitivity to therapy with tyrosine kinase inhibitors and are associated with prognosis of GIST patients. Analysis of the mutational status of 52 GIST patients with localized disease treated in N.N. Blokhin RCRC between 2001 and 2007 was conducted. *KIT* mutations were found in 40 patients (76,9%), of which 34 cases (65,5%) exhibited 11 exon, 5 (9,6%) – 9 exon and 1 (1,9%) case – 13 exon. *PDGFRA* mutations were detected in 18 exon in 7 (13,5%) patients. WT genotype was found in 5 (9,6%) patients. Deletions in *KIT* exon 11 were detected in 17 c10 better clinical outcome (5-year survival rate of 100,0% and 75,0%) when compared with deletions in *KIT* exon 11 and duplications in exon 9 (5-year survival rate of 48,4% and 25,0%). Survival analysis with deletions *KIT* 11 exon showed no significant difference of survival rate in patients with gastric and intestinal stromal tumors.