

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУНИТИНИБА ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ (ГИСО) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА МУТАЦИИ ГЕНА КИТ

## THE EFFICACY OF SUNITINIB IN THE SECOND-LINE THERAPY OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS (GIST) DEPENDING ON THE MUTATION STATUS OF GENE KIT

**A. Koroleva  
L. Kogonia**

*Summary.* The article presents the results of a clinical trial of the efficacy of sunitinib in the second-line therapy of gastrointestinal stromal tumors (GIST) depending on the mutation status of the gene KIT (n=72). Disease control (partial response + stabilization > 6 months) was achieved in 41 (56.3%) of 72 patients. With a mutation in exon 11 of the gene KIT. Disease control was achieved in 40% of patients with a mutation in exon 11 of the gene KIT in 84.6% of patients with a mutation in exon 9 of the gene KIT (p= 0.005133) and in 85.7% of patients the wild type of the gene KIT (p= 0.003154). Median progression free survival in patients with disseminated GIST with mutations in exon 11 of the gene KIT, in exon 9 of the gene KIT and the wild type of the gene KIT was respectively: 5 months (95% CI 4–6), 20 months (95% CI 18–24) (p=0.0001), 22 months (95% CI 6–25) (p=0.00013). Median overall survival in patients with disseminated GIST with mutations in exon 11 of the gene KIT, in exon 9 of the gene KIT and with wild type of the gene KIT was respectively: 13 months (95% CI 12–18), 42 months (95% CI 20 — not reached) (p=0.0001), 41 months (95% CI 22 — not reached) (p=0.0001).

*Keywords:* gastrointestinal stromal tumors, GIST, sunitinib, gene KIT.

**Королева Александра Михайловна**

Врач-онколог, Частное учреждение  
образовательная организация «Медицинский  
университет «Реавиз», г. Самара  
alexthelynx-uni@yandex.ru

**Когония Лали Михайловна**

Доктор медицинских наук, профессор,  
Государственное бюджетное учреждение  
здравоохранения Московской области «Московский  
областной научно-исследовательский клинический  
институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва  
lali51@yandex.ru

*Аннотация.* В статье представлены результаты клинического исследования эффективности сунитиниба во второй линии терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) в зависимости от статуса мутации гена КИТ (n=72). Контроль болезни (частичный ответ + стабилизация > 6 мес) был достигнут у 41 (56,3%) из 72 больных. Контроль болезни был достигнут у 40% больных при мутации в экзоне 11 гена КИТ, у 84,6% больных при мутации в экзоне 9 гена КИТ (p= 0,005133), у 85,7% больных при диком типе гена КИТ (p= 0,003154). Медиана Выживаемости без прогрессирования (ВБП) у больных диссеминированными ГИСО с мутациями в экзоне 11 гена КИТ, в экзоне 9 гена КИТ и диким типом гена КИТ составила соответственно: 5 месяцев (95% ДИ 4–6), 20 месяцев (95% ДИ 18–24) (p=0,0001), 22 месяца (95% ДИ 6–25) (p=0,00013). Медиана Общей выживаемости (ОВ) у больных с диссеминированными ГИСО с мутациями в экзоне 11 гена КИТ, в экзоне 9 гена КИТ и с диким типом гена КИТ составила соответственно 13 месяцев (95%ДИ 12–18), 42 месяца (95%ДИ 20 — не достигнут) (p=0,0001), 41 месяц (95%ДИ 22 — не достигнут) (p=0,0001).

*Ключевые слова:* гастроинтестинальные стромальные опухоли, сунитиниб, ген КИТ.

## Введение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО, GIST — Gastrointestinal Stromal Tumors) являются мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). ГИСО встречаются относительно редко и составляют от 0,1% до 3% от всех злокачественных опухолей ЖКТ [1]. Заболеваемость ГИСО в Европе составляет 1,45–1,5 на 100 000 населения в год [2]. Заболеваемость ГИСО в России составляет около 1,0–1,5 человек на 100 000 населения в год [1].

ГИСО происходят из клеток Кахала. Клетки Кахала формируют сложные трехмерные сети в стенке полых органов ЖКТ, они являются пейсмеркерными клетками, регулирующими моторику пищеварительного тракта. Отличительной особенностью клеток Кахала экспрессия на поверхности клеток рецептора фактора стволовых клеток c-kit [3]. В норме тирозинкиназный рецептор c-kit активизируется в результате связывания внеклеточного домена рецептора с соответствующим лигандом — фактором роста стволовых клеток (stem cell factor, SCF), который является гемопоэтическим ро-

стовым фактором. ГИСО также экспрессируют рецептор c-kit, но для ГИСО характерны мутации гена KIT, вызывающие лиганднезависимую активацию рецептора c-kit и запускающие неконтролируемый рост опухоли. После определения этого патогенетического механизма ГИСО были выделены в отдельную нозологическую и гистоморфологическую группу в 1998 г. [4]. ГИСО наиболее часто развивается в стенке желудка (60%) и тонкой кишке (25%), значительно реже выявляются ГИСО толстой кишки (8%), прямой кишки (5%) и пищевода (2%) [5]. Основные гистологические варианты ГИСО: веретенноклеточный, эпителиоидный и смешанный тип [5, 6]. Для подтверждения диагноза ГИСО недостаточно гистологического исследования, обязательным является иммуногистохимическое исследование для выявления рецептора c-kit (CD117), который экспрессируется в 95% всех ГИСО, позволяющее отличить ГИСО от других мезенхимальных опухолей ЖКТ [7].

В 2003 г. было установлено, что 5–7% ГИСО, не несущих мутации в гене KIT, содержат мутацию в гомологичном гене PDGFRA, кодирующем альфа-рецептор тромбоцитарного фактора роста PDGFR $\alpha$  [8]. Считается, что ГИСО вызывается мутациями в гене KIT или в гене PDGFRA. Мутации генов приводят к лиганднезависимой димеризации рецепторов c-kit и PDGFR $\alpha$ , что в свою очередь, приводит к неконтролируемому клеточному росту [9]. Разные экзоны гена KIT и гена PDGFRA кодируют разные участки соответствующих рецепторов, мутации в разных экзонах приводят к изменению разных доменов рецепторов, что, в свою очередь, приводит к различным изменениям свойств опухоли. Мутации в гене KIT (9, 11, 13 и 17 экзоны) являются наиболее частыми и выявляются в 80–85% ГИСО, мутации в гене PDGFRA (12, 14 и 18 экзоны) выявляются в 10–15%, около 5% ГИСО относятся к так называемому дикому типу (wild type, WT), то есть не несут мутации в данных генах [10]. Мутации генов KIT и гена PDGFRA являются взаимоисключающими. Из всех мутаций гена KIT наиболее часто мутация имеет место в экзоне 11 (65–67%), который кодирует регуляторный подмембранный домен и экзоне 9 (10%), кодирующем внеклеточный домен рецептора c-kit [10].

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения резектабельных ГИСО, но, к сожалению, у 30–50% пациентов, которым выполнили радикальное хирургическое вмешательство, в течение 5 лет развивается рецидив заболевания [11]. ГИСО нечувствительны к классической цитостатической терапии.

Таргетный препарат иматиниб ингибирует рецептор c-kit, обладает высокой противоопухолевой активностью при ГИСО и в настоящее время используется для проведения неoadъювантной, адъювантной терапии

и первой линии химиотерапии распространенных и/или метастатических ГИСО [12]. Вторичная резистентность к иматинибу, т.е. прогрессирование на фоне приема иматиниба свыше 6 месяцев, развивается в среднем через 2 года приема иматиниба. Наиболее часто при выявлении прогрессирования на фоне приема иматиниба в дозе 400 мг в сутки онкологи повышают суточную дозу препарат до 800 мг в сутки. Исследование Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer) продемонстрировало, что увеличение дозы иматиниба до 800 мг в сутки позволяет добиться частичного ответа и стабилизации у 2% и 27% больных соответственно [13]. В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) последовательное повышение дозы иматиниба 400 мг, а затем 800 мг в сутки указано как предпочтительная последовательность и обозначена как одна (первая) линия терапии [14].

После прогрессирования на фоне терапии иматинибом или при его непереносимости препаратом второй линии является сунитиниб. Сунитиниб — низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ, способный поражать сразу несколько молекул: рецептор c-kit, рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), рецептор тирозинкиназы печени плода 3 (fetal liver kinase, Fms-like tyrosine kinase 3, Flt3), рецептор нейротрофического фактора глиальной клеточной линии (RET). Сунитиниб показал высокую эффективность у больных с ГИСО во второй линии лечения после иматиниба, в исследовании частичный ответ был зарегистрирован у 6,8% больных, стабилизация более 22 недель — у 17,4%. Медиана времени до прогрессирования составила 27,3 недели (95% ДИ 16,0–32,1), медиана общей выживаемости (ОВ) составила 73,9 недели (95% ДИ 61,3–85,7) [15].

Статус мутации генов KIT и PDGFRA является предиктивным фактором эффективности иматиниба и сунитиниба. Было показано, что пациенты с ГИСО, при наличии мутации в экзоне 9 гена KIT могут получить клиническую пользу при терапии сунитинибом, а мутация гена PDGFRA придает первичную устойчивость как иматинибу, так и к сунитинибу [16]. При терапии сунитинибом выигрыш в выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ был получен у пациентов с мутацией в экзоне 9 гена KIT по сравнению с мутацией в экзоне 11 гена KIT, в то время как у пациентов с диким типом не было выявлено различий ВБП и ОВ с больными ГИСО с мутациями в экзоне 9 или экзоне 11 гена KIT [16].

В настоящее время в клинических рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) последовательное назначение 3 линий тера-

пии (иматиниб, сунитиниб, регорафениб) рекомендовано без учета генетического профиля опухоли [12]. В Российской Федерации выполнен целый ряд исследований, посвященных хирургическому лечению ГИСО и терапии первой линии диссеминированных ГИСО иматинибом. Изучение эффективности второй линии терапии диссеминированных ГИСО затруднено из-за относительно малого числа больных, получающих данный вид терапии. Каждую последующую линию терапии начинает значительное меньшее число больных, затруднено прогнозирование потребности в препаратах второй и третьей линии. В Великобритании на основании популяционной модели было показано, что лишь половина больных диссеминированных ГИСО, получивших первую линию терапии иматинибом, получают вторую линию терапии и не более трети больных получают третью линию терапии [17]. Учитывая вышесказанное, представляется актуальным изучение сунитиниба в российской популяции больных ГИСО в второй линии терапии в зависимости от генетических и клинических характеристик опухоли.

## Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 73 пациента с метастатическими ГИСО. Работа проведена на основе анализа клинических, патоморфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик ГИСО. Также были определены непосредственные и отдаленные результаты второй линии терапии диссеминированных ГИСО сунитинибом.

### Критерии включения:

- ◆ Возраст старше 18 лет;
- ◆ Морфологически подтвержденная диссеминированная ГИСО, наличие архивного гистологического материала, пригодного для генетического исследования;
- ◆ Пациенты, в момент включения в исследование, получающие или закончившие вторую линию терапии сунитинибом;
- ◆ Добровольное письменное информированное согласие пациентов на участие в исследовании;

### Критерии исключения:

- ◆ Пациенты, закончившие прием сунитиниба, принимавшие его менее 1 месяца;
- ◆ Пациенты, закончившие прием сунитиниба, у которых не была проведена оценка результатов терапии.
- ◆ Добровольный отказ пациента в процессе лечения.

Препарат сунитиниб из группы ингибиторов тирозинкиназ, разрешен к применению в Российской Фе-

дерации в качестве лекарственного средства таргетной терапии второй линии при диссеминированных формах ГИСО. Для терапии второй линии пациенты получали режим терапии: сунитиниб 50 мг в сутки ежедневно в течение 4 недель, 2 недели перерыв, лечение проводилось до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При выраженных побочных эффектах допускалось снижение дозы сунитиниба. Использовались два уровня снижения дозы: первый дозовый уровень — 37,5 мг в сутки, 4 недели, 2 недели перерыв; второй дозовый уровень — 25 мг в сутки 4 недели, 2 недели перерыв.

Определение мутаций генов KIT и PDGFRA были выполнены на парафиновых блоках с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с праймерами к 9,11,13,17 экзонам KIT и 18,12,14 экзонам гена PDGFRA с последующей очисткой ПЦР-продуктов и их прямым секвенированием.

Все препараты сначала тестировали на мутации в 11 экзоне KIT, которые наиболее распространены, в случае отсутствия мутаций в 11 экзоне, проводили тестирование на мутации в 9 экзоне KIT. Затем проводили поиск мутаций в 17,13 экзонах гена KIT и 18, 14 и 12 экзонах PDGFRA.

Всем больным до начала терапии сунитинибом были выполнены рентгенография грудной клетки, компьютерная томография брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. В процессе лечения для оценки эффекта выполнялась УЗИ, КТ или МРТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием (каждые 12–18 недель).

Эффект лечения оценивался в соответствии с критериями RECIST 1.1.:

- ◆ полный ответ — исчезновение маркерных очагов;
- ◆ частичный ответ — уменьшение суммы максимальных размеров маркерных очагов на 30% и более по сравнению с исходной;
- ◆ прогрессирование — появление хотя бы одного нового маркерного очага или увеличение суммы максимальных размеров на 20% и более;
- ◆ стабилизация — отсутствие, как частичного ответа, так и прогрессирования.

Под контролем болезни понималось достижение объективного ответа (полного или частичного) и стабилизация продолжительностью > 6 мес.

Статистический анализ проводили на персональном компьютере с использованием программы «SPSS»

Таблица 1. Частота объективного ответа в зависимости от локализации мутации гена KIT

Локализация мутации	KIT, экзон 11 n=45		KIT, экзон 9 n=13		Дикий тип n=14		Всего n=72	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Показатель								
Частичный ответ	0	0	3	23,1	3	21,4	6	8,3
Стабилизация	19	42,2	8	61,5	9	64,3	36	50,0
Стабилизация > 6 мес.	18	40,0	8	61,5	9	64,3	35	48,6
Прогрессирование	26	57,8	2	15,4	2	14,3	30	41,7
Контроль болезни (частичный ответ + стабилизация > 6 мес)	18	40,0	11	84,6	12	85,7	41	56,9
Нет контроля болезни (прогрессирование + стабилизация < 6 мес)	27	60,0	2	15,4	2	14,3	31	43,1

(v 11.0 for Windows). Расчёт выживаемости производилс с помощью функции выживаемости Каплана-Майера.

### Результаты

Из 73 пациентов, включенных в исследование, мужчин было 47,9% (n=35), женщин — 52,1% (n=38). Возраст пациентов на момент начала второй линии терапии колебался от 26 до 82 лет, медиана возраста составила 62 года. Медиана возраста мужчин с ГИСО составила 59 лет, а женщин — 66,5 лет. У 39 из 73 (53,4%) пациентов первичная ГИСО локализовалась в желудке, у 22 от 73 (30,1%) — в тонкой кишке, из них у 6 больных (8,2%) — в двенадцатиперстной кишке, у 1 пациента 73 (1,4%) — в прямой кишке, у 5 (6,8%) больных первично была выявлена забрюшинная опухоль, а у 6 (8,2%) больных неуточненная опухоль брюшной полости. В момент выявления первичной опухоли у 31 больных была диагностирована ГИСО на ранней стадии, у 42 пациентов в момент постановки диагноза была выявлена диссеминированная опухоль. При морфологическом исследовании веретенноклеточный вариант строения опухоли был диагностирован у 64 (87,7%) больных, эпителиоидноклеточный — у 2 (2,7%) больных, смешанный вариант строения — у 7 (9,6%) больных. Низкий митотический индекс был выявлен при исследовании у 14 (19,2%) больных, промежуточный у 27 (37,0%) больных, высокий — у 32 (43,8%) больных.

В момент постановки первичного диагноза ГИСО у 42 пациентов имела место первично диссеминированная ГИСО. У 31 пациента была выполнена радикальная операция, для этих пациентов медиана времени после радикальной операции до появления метастазов составила 24 месяца (диапазон 5–251 месяцев). Наиболее часто у пациентов выявлялось метастазирование ГИСО в печень и по брюшине. У 63 (86,3%) пациентов были выявлены метастазы в печень, у 44 (60,3%) паци-

ентов имели место метастазы в брюшину, у 34 (46,6%) больных было одновременное поражение печени и брюшины, у 7 (9,6%) пациентов — локальный рецидив опухоли, у 13 (17,8%) пациентов — метастатическое поражение лимфоузлов, у 1 (1,4%) больного были выявлены метастазы в кости, у 1 (1,4%) больного — метастазы в средостение, у 1 (1,4%) больного — метастазы в переднюю брюшную стенку, у 1 (1,4%) больного — метастатическое поражение поджелудочной железы.

Эффективность терапии сунитинибом оценена 73 (100%) больных, включенных в данное исследование. Полных ответов не было, частичный ответ был получен у 6 (8,2%) больных, стабилизация — у 36 больных. Стабилизация > 6 месяцев отмечена у 35 (47,9%) больных. Таким образом, контроль болезни (частичный ответ + стабилизация > 6 месяцев) достигнут у 41 (56,2%) пациентов. Прогрессирование болезни было выявлено у 31 пациента. На момент анализа (июнь 2022 г) медиана ВБП была достигнута и составила 6,5 месяца (95% ДИ 5–10), медиана ОВ была достигнута и составила 20 месяцев (95% ДИ 16–28).

Молекулярно-генетический анализ был выполнен у 73 больных. При молекулярно-генетическом анализе у 58 (79,5%) больных были выявлены мутации в гене KIT, у 1 (1,4%) — в экзоне 18 гена PDGFRA, у 14 (19,2%) пациентов мутаций в генах KIT и PDGFRA выявлено не было — то есть имел место дикий тип. Мутации в гене KIT распределились следующим образом: в экзоне 11 — у 45 (61,6%) больных, в экзоне 9 — у 13 (17,8%).

Эффективность терапии сунитинибом оценена у 73 больных с известными молекулярно-генетическими характеристиками. Лишь у 1 пациентки была выявлена мутация гена PDGFRA, лучший ответ на терапию у данной пациентки был прогрессирование. Мы провели анализ эффективности терапии сунитинибом 72 больных в за-

Таблица 2. Выживаемость без прогрессирования больных диссеминированными ГИСО, получивших вторую линию терапии сунитинибом, в зависимости от генетического статуса опухоли (n=72)

Статус мутации гена KIT	Медиана ВБП, мес	95% ДИ, мес	p
Экзон 11 гена KIT	5	4–6	p=0.0001
Экзон 9 гена KIT	20	18–24	
Дикий тип (WT)	22	6–25	

Таблица 3. Общая выживаемость больных диссеминированными ГИСО, получивших вторую линию терапии сунитинибом, в зависимости от генетического статуса опухоли (n=72)

Статус мутации	Медиана ОВ, мес	95% ДИ, мес	p
Экзон 11 гена KIT	13	12–18	p=0.0001
Экзон 9 гена KIT	42	20 — не достигнут	
Дикий тип гена KIT (WT)	41	22 — не достигнут	

висимости от локализации мутаций: мутация в экзоне 11 гена KIT, мутация в экзоне 9 гена KIT, дикий тип гена KIT. Среди больных диссеминированными ГИСО с мутациями в экзоне 11 гена KIT эффект лечения оценен 45 больных: частичных ответов не было, лучшим ответом на терапию была стабилизация, которая была выявлена у 19 из 45 (42,2%) больных, стабилизация >6 мес. была достигнута у 18 (40,0%), прогрессирование как лучший ответ на терапию было подтверждено у 26 (57,8%) больных.

У больных диссеминированными ГИСО с мутациями в экзоне 9 гена KIT эффект лечения оценен у 13 больных: частичный ответ достигнут у 3 (23,1%) пациентов, стабилизация > 6 месяцев — у 8 (61,5%) пациентов, прогрессирование было выявлено у 2 (15,4%) пациентов.

Среди больных диссеминированными ГИСО с диким типом гена KIT ответ на лечения оценен у 14 больных. Частичный ответ был достигнут у 3 (21,4%) пациентов, стабилизация > 6 месяцев — у 9 (64,3%) пациентов, прогрессирование было выявлено у 2 (14,3%) пациентов (таблица 1).

Парное сравнение с использованием Logrank test свидетельствует о наличии статистически достоверного различия частоты достижения контроля болезни между группами «Мутация в экзоне 11 KIT» и «Дикий тип» (p= 0.003154) и между группами «Мутация в экзоне 11 KIT» и «Мутация в экзоне 9 KIT» (p= 0.005133).

Медиана ВБП у больных диссеминированными ГИСО с мутациями в экзоне 11 гена KIT, в экзоне 9 гена KIT и диким типом гена KIT составила соответственно:

5 месяцев (95% ДИ 4–6), 20 месяцев (95% ДИ 18–24), 22 месяца (95% ДИ 6–25) (Таб.2). Парное сравнение с использованием Logrank test свидетельствует о наличии существенных различий между группами «Мутация в экзоне 11 KIT» и «Мутация в экзоне 9 KIT» (p=0.0001), также выявлено существенное различие между группами «Мутация в экзоне 11 KIT» и «Дикий тип» (p= 0.00013). Между группами «Мутация в экзоне 9 KIT» и «Дикий тип» различий не выявлено (p= 0.74878).

Медиана ОВ у больных с диссеминированными ГИСО с мутациями в экзоне 11 гена KIT, в экзоне 9 гена KIT и с диким типом гена KIT составила соответственно 13 месяцев (95%ДИ 12–18), 42 месяца (95%ДИ 20 — не достигнут), 41 месяц (95%ДИ 22 — не достигнут) (Таб.3).

Парное сравнение с использованием Logrank test свидетельствует о наличии существенных различий между группами «Мутация в экзоне 11 KIT» и «Мутация в экзоне 9 KIT» (p=0.0001), также выявлено существенное различие между группами «Мутация в экзоне 11 KIT» и «Дикий тип» (p= 0.0001). Между группами «Мутация в экзоне 9 KIT» и «Дикий тип» различий не выявлено (p= 0.71). Подтверждена предиктивная роль мутаций для терапии сунитинибом, полученные различия ОВ статистически достоверны (p<0.0001).

### Обсуждение

Предиктивные факторы эффективности иматиниба, который используется для первой линии терапии диссеминированных ГИСО, хорошо изучены, в том числе в российской популяции больных. Предиктивные факторы эффективности сунитиниба во второй линии

терапии менее изучены и не изучены в российской популяции пациентов с диссеминированными ГИСО, что связано, что вторую линию терапии получают не более половины больных, закончивших первую линию терапии. При оценке ответа на терапию сунитинибом контроль болезни (частичный ответ + стабилизация > 6 месяцев) достигнута у 41 (56,2%) пациентов. Данный результат не противоречит данным международного рандомизированного исследования сунитиниба NCT00075218. Данные проведенного исследования продемонстрировали, что сунитиниб обладает большей эффективностью у больных диссеминированными ГИСО с мутациями в экзоне 9 гена KIT и диким типом гена KIT по сравнению с диссеминированными ГИСО с мутациями в экзоне 11 гена KIT, полученные результаты соответствуют данным международной литерату-

ры. Определение статуса мутации диссеминированных ГИСО до начала терапии второй линии позволяет выявить группу лучшего и худшего прогноза.

### Заключение

Статус мутации гена KIT при диссеминированных ГИСО коррелирует с частотой достижения контроля болезни, ВБП, ОВ. Сунитиниб обладает большей эффективностью у больных диссеминированными ГИСО с мутациями в экзоне 9 гена KIT и диким типом гена KIT по сравнению с диссеминированными ГИСО с мутациями в экзоне 11 гена KIT. Определение мутаций генов KIT и PDGFRA позволяет прогнозировать ответ на терапию и может быть использовано для расчета потребности пациентов в сунитинибе.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Никулин М.П., Стилиди И.С. Эпидемиология гастроинтестинальных стромальных опухолей. Современная онкология. 2009. № 2, Том 11, С. 50–53.
2. Sorour MA, Kassem MI, Ghazal Ael-H, El-Riwini MT, Abu Nasr A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) related emergencies. *Int J Surg* 2014;12:269–280.
3. Sanders K, Ward S, Koh S. Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. *Physiol Rev*. 2014;94(3):859–907.
4. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al.: Gain-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577–580.
5. Анурова О.А., Снигур П.В., Филиппова Н.А., Сельчук В.Ю. Морфологические характеристики стромальных опухолей ЖКТ. *Архив патол.* — 2006. — Т. 268. — № 1, — С. 10–13.
6. Вашкамдзе Л.А., Хомяков В.М., Колобаев И.В. Современные подходы к лечению больных стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта. *Современная онкология*. 2011;1:1–4.
7. Sakurai S, Fukasawa T, Chong J et al. C-kit gene abnormalities in gastrointestinal stromal tumors. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:1321–1328.
8. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299:708–710.
9. Hirota S, Nishida T, Isozaki K. Gain-of-function mutation at the extracellular domain of KIT in gastrointestinal stromal tumours. *J Pathol* 2001;193:505–510.
10. Беляков И.С. Мутации генов c-kit и PDGFRA и клинико-морфологические особенности стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. / *Вопр. Онкол.* 2007. — Т 53, — № 6, — С. 677–81.
11. De Matteo R, Lewis JJ, Leung D et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231:51–58.
12. Никулин М.П., Архири П.П., Мещеряков А.А., Носов Д.А., Стилиди И.С., Филоненко Д.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению гастроинтестинальных стромальных опухолей. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 553–561.
13. Zalberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, Schlemmer M, Van Glabbeke M, Brown M, Judson IR. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800mg after progression on 400mg. *Eur J Cancer*. 2005;41:1751–1759.
14. Casali PG, Blay JY, Abecassis N et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO — EURACAN- GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(suppl 4): iv68-iv78.
15. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338.
16. Tan S, Chen P, Ji J et al. Genomic Sub-types of GISTs for Stratifying Patient Response to Sunitinib following Imatinib Resistance: A Pooled Analysis and Systematic Review. *Dis Markers* 2018;2018:1368617.
17. Sorour MA, Kassem MI, Ghazal Ael-H, El-Riwini MT, Abu Nasr A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) related emergencies. *Int J Surg* 2014;12:269–280.

© Королева Александра Михайловна ( alexthelynx-uni@yandex.ru ), Когония Лали Михайловна ( lali51@yandex.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»