УДК 616.33/.34-006.3-091.8

Гастроинтестинальные стромальные опухоли

О.И. КИТ, С.С. ТОДОРОВ

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России, Ростов-на-Дону

Gastrointestinal stromal tumors

O.I. KIT, S.S. TODOROV

Rostov Oncology Research Institute, Rostov-on-Don

Авторы рассматривают современные аспекты морфологии, иммуногистохимии, молекулярной биологии гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST). Описаны основные признаки различных гистологических типов GIST, которые зависят от морфологических, иммуногистохимических типов интерстициальных клеток Cajal. Обсуждаются трудности первичной диагностики и прогноза GIST.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, интерстициальные клетки Cajal, морфогенез.

The paper considers the current aspects of the morphology, immunohistochemistry, molecular biology of gastrointestinal stromal tumors (GIST). It describes the major signs of different histological types of GIST, which depend on the morphological, immunohistochemical types of interstitial cells of Cajal. Problems in the primary diagnosis and prognosis of GIST are discussed.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, intestinal cells of Cajal, morphogenesis.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST) представляют собой мезенхимальные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Чаще всего их можно обнаружить в желудке, тонкой, толстой кишке, пищеводе, брыжейке. Общепризнано, что источником возникновения GIST являются интестинальные клетки-пейсмейкеры (интерстициальные клетки Cajal). Полагают, что эти клетки возникают из миелоидных стволовых клеток, содержат CD34 антиген (52—72% наблюдений), *c-kit* протоонкоген (85—94% наблюдений) [1, 3, 10].

Важной гистогенетической особенностью интерстициальных клеток Cajal (ИК) является их двойственное происхождение из гладких миоцитов и нервных клеток, поэтому они могут экспрессировать признаки тех или других клеток. Сложнее всего, если интерстициальные клетки Cajal не экспрессируют никаких биологических маркеров, это представляет крайне сложную диагностическую задачу [3, 5, 13].

Гистологическая организация ИК сложна и зависит прежде всего от топографии нервно-мышечного сегмента ЖКТ. Ряд авторов полагают, что такое выделение типов ИК имеет важное диагностическое и прогностическое значение в развитии GIST [3, 6, 10—11].

По их мнению, следует выделять ИК следующих локализаций: миоэнтеральных нервных сплетений, циркулярного мышечного слоя, продольного мышечного слоя, глубокого мышечного сплетения, подслизистого сплетения, субсерозной оболочки ЖКТ.

Интересным представляется тот факт, что все эти типы ИК в зависимости от топографии имеют свои особенности строения. Так, ИК миоэнтеральных нервных сплетений представляют мультиполярные клетки, содержащие 3—5 первичных цитоплазматических отростков, ветвящиеся друг с другом.

Такие клетки образуют клеточную «сеть» вокруг миоэнтеральных сплетений, расположенную между циркулярным и продольным мышечными слоями. Единственное, что отличает эти сплетения, — размеры ганглиев, которые варьируют на протяжении всего ЖКТ [11].

Клетки другого типа — ИК циркулярного мышечного слоя, обычно биполярные, ориентированы продольно и сопровождают гладкие миоциты. Однако распределение и плотность расположения ИК зависят от органа. Так, например, ИК тощей кишки имеют вторичные цитоплазматические отростки, которые рассредоточены между толстыми нервными волокнами. Такие волокна формируют собственную плотную клеточную «сеть». Напротив, ИК циркулярного мышечного слоя желудка и толстой кишки имеют единичные клеточные веретеновидные структуры, которые видны вдоль крупных нервных стволиков [10—11].

ИК продольного мышечного слоя ЖКТ напоминают ИК циркулярного мышечного слоя, однако они менее многочисленны, в том числе в желудке, тонкой и толстой кишке.

ИК глубокого мышечного слоя плотно связаны с нервными стволиками глубокого мышечного сплетения тощей кишки. Такие клетки являются мультиполярными, связаны как нервными окончаниями, так и циркулярными мышечными волокнами [6, 11].

ИК подслизистого сплетения обнаруживают между клеточными и волокнистыми компонентами рыхлой соединительной ткани, они расположены во внутреннем циркулярном мышечном слое пилорического отдела желудка, толстой кишки. Отростки данных клеток расположены параллельно соседним гладким миоцитам, содержат

© О.И. Кит, С.С. Тодоров, 2012

Тодоров Сергей Сергеевич — д-р мед. наук, зав. патологоанатомическим отд-нием; 344000 Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

мультиполярные отростки, которые образуют разветвленную сеть [10—11].

ИК субсерозной оболочки имеют звездчатый вид, локализуются в субсерозной соединительной ткани кишечника.

Таким образом, становится очевидным тот факт, что такое гистологическое и топографическое многообразие ИК ЖКТ может предопределять и разное клиническое течение различных форм GIST.

Крайне интересным представляется распределение ИК в разных отделах ЖКТ [18, 20]. В отдельных экспериментальных исследованиях показано, что количество и распределение ИК в проксимальных и дистальных отделах желудка различается у человека и мышей [12, 14].

Электронно-микроскопическая характеристика ИК имеет свои особенности [13, 15]. На основании проведенных сравнительных многолетних исследований было показано, что ИК бывают трех типов. Первый тип ИК менее всего напоминает гладкие миоциты, для них характерно отсутствие базальной мембраны клеток.

Второй тип ИК (промежуточный вариант) может иметь базальную мембрану, многочисленные митохондрии, нервные контакты, промежуточные филаменты.

Третий тип ИК (наподобие гладких миоцитов) имеет ярко выраженные признаки мышечной клетки (промежуточные филаменты, крупные митохондрии, кавеолы), нервные контакты.

Таким образом, GIST представляют особую группу доброкачественных и злокачественных опухолей мезенхимального происхождения ЖКТ с миогенным или нервным фенотипом (так называемый «незавершенный фенотип»), которые имеют свои гистологические, электронно-микроскопические особенности.

Первичная морфологическая диагностика GIST основана на обнаружении в ЖКТ, чаще в желудке, опухолей солидного, солидно-кистозного типа в виде узлов, растущих экзофитно или эндофитно, связанных с мышечным слоем органа. В ряде случаев имеются кистозная дегенерация, некрозы, очаги кровоизлияний, что способствует изъязвлению слизистой оболочки ЖКТ [1].

Микроскопически GIST представлены веретеновидным (70%), эпителиоидным (20%), смешанным (10%) вариантами. Есть мнение, что гистологический вариант опухоли не имеет существенного значения в оценке прогноза, однако считают, что эпителиоидно-клеточные GIST имеют меньшую митотическую активность, чем веретеновидные варианты [5, 7, 16].

Веретеновидные варианты GIST представлены клетками опухоли вытянутой формы с эозинофильной цитоплазмой, которые образуют пучки или «завихрения». Опухолевые клетки содержат более бледную цитоплазму, чем опухоли из гладких миоцитов, микровезикулярный хроматин.

GIST эпителиоидного типа состоят из округлых клеток с различной эозинофильной или светлой цитоплазмой. В ряде случаев такой вариант GIST трудно бывает отличить от недифференцированных раков, меланом.

Смешанноклеточные варианты GIST имеют признаки, характерные как для веретеновидных, так и для эпителиоидных клеток [1, 15, 16].

Иммунофенотипическая картина GIST основана на обнаружении клеточно-поверхностного антигена CD117 (KIT), который обнаруживается при иммуногистохимическом исследовании. Известно, что KIT представляет фактор роста трансмембранного рецептора, является продуктом протоонкогена *c-kit*, локализованного на 4-й хромосоме. KIT является тирозин-киназным рецептором, тесно связан с рецепторами тромбоцитарного фактора роста и его рецепторов [7, 8].

Имеются сведения, что KIT экспрессируется предшественниками гемопоэтических клеток, тучными клетками, стволовыми клетками, ИК Cajal [3, 20]. Активация KIT-рецептора, известного как стволовой клеточный фактор (SCF), ведет к каскаду онкогенеза, включающего пролиферацию, адгезию, апоптоз, дифференцировку клеток. При оценке KIT-позитивных клеток следует учитывать мембранную локализацию сигналов, особенно в эпителиоидных GIST.

Большинство GIST имеет парануклеарные KIT-позитивные сигналы, сложнее обстоит дело с веретеновидными вариантами опухоли. Однако в ряде случаев эпителиоидный вариант GIST желудка KIT негативен, что требует дальнейшего молекулярно-генетического исследования [10—12].

В 70—80% наблюдений GIST являются позитивными при выявлении CD34 антигена, выявляемого в клетках эндотелия, фибробластах и опухолях из них.

Исследование молекулярного «портрета» GIST показало, что большинство этих опухолей экспрессирует мутантные формы KIT или киназу тромбоцитарного фактора роста. Есть указания, что большинство GIST (90%) имеет KIT-мутации, преимущественно в экзонах 11 (50—77%), 9 (10—18%), 13 (1—4%), 17 (1—4%). Знание и значение разных типов мутаций KIT определяют молекулярный статус опухоли, а значит, могут служить предиктором клинического применения иматиниба [1, 7—9, 12].

До настоящего времени сложными и не до конца решенными остаются вопросы о прогнозе GIST, так как они связаны с биологическим поведением данных опухолей. Предлагаются разные шкалы оценки критериев риска злокачественного течения стромальных опухолей, основанных на их размерах (более 5 см в диаметре), клеточности, митотической активности опухоли (более 5), характере роста. Важно подчеркнуть, что ни в одной из приводимых авторами диагностических таблиц не приводятся сведения о ее иммунофенотипическом, молекулярном профиле, что, на наш взгляд, должно уточнить ее ростовые особенности, возможности метастазирования.

Так, по мнению одних авторов, следует считать диагностически и прогностически важным в развитии GIST высокий митотический индекс опухоли, смешанноклеточный вариант строения, вторичные изменения в опухоли. В то же время локализация, размер, метастазы опухолей существенно не влияют на выбор терапевтического лечения иматинибом [4].

Другие исследователи полагают, что морфологическая, молекулярно-биологическая, иммуногистохимическая характеристика GIST зависит от мутаций *c-kit* и *PDGFR*, что определяет лечение иматинибом и его длительность [8]. По их мнению, неблагоприятными формами GIST следует считать те из них, которые имеют высокую митотическую активность, большие размеры, экстрагастроинтестинальную локализацию, дупликации в экзоне 9 *c-kit*, вторичные мутации. В этой связи для перспективной оценки лечения больных после удаления GIST крайне необходим длительный период наблюдения [2].

В работах последних лет особое внимание уделяется таким прогностическим факторам GIST, как Ki-67,

p16 [9]. Предполагается, что они являются предикторами неблагоприятного прогноза GIST. Авторы полагают, что наличие в опухоли более 3% Ki-67 уже является неблагоприятным прогностическим фактором. В то же время биологическая оценка мутаций экзонов 11, 18 *c-kit*, негативность p16 до конца не ясны [9].

По мнению отдельных авторов, в случае выявления мутаций в экзоне 18 терапия иматинибом неэффективна [17]. Однако это положение требует всестороннего долгосрочного клинического исследования.

Таким образом, GIST ЖКТ представляют мезенхимальные опухоли, имеющие свои топографические, гистологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические особенности, которые требуют дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта. Арх пат М 2008: Приложение.
2. *Alkhatib L., Albtoush O., Bataineh N. et al.* Extragastrointestinal stromal tumor (EGIST) in the abdominal wall: case report and literature review. Int J Surg Case Rep 2011 2: 8: 253—255.
3. *Antonescu C.R., Viale A., Sarran L.* Gene expression in gastrointestinal stromal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site. Clin Cancer Res 2004; 10: 3282—3290.
4. *Attili S.V., Ananda B., Mandapal T.* Factors influencing progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with special reference to pathologic features, cytogenetics, and radiologic response. Gastrointest Cancer Res 2011; 4: 173—177.
5. *Badalamenti G., Rodolico V., Fulfaro F. et al.* Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): focus on histopathological diagnosis and biomolecular features. Ann Oncol 2007; 18: suppl 6: vi136—vi140.
6. *Beckett E.A.H., Takeda Y., Yanase H.* Synaptic specializations exist between enteric motor nerves and interstitial cells of Cajal in the murine stomach. J Comp Neurol 2005; 493: 2: 193—206.
7. *Bennett J.J., Rubino M.S.* Gastrointestinal stromal tumors of the stomach. Surg Oncol Clin N Am 2012; 21: 21—33.
8. *Calabuig-Farinas S., Lopez-Guerrero J.A., Llombart-Bosch A.* The GIST paradigm:how to establish diagnostic and prognostic criteria. Арх пат 2011; 73: 4: 13—21.
9. *Cerski M.R., Pereira F., Matte U.S. et al.* Exon 11 mutations, Ki67, and p16 (INK4A) as predictors of prognosis in patients with GIST. Pathol Res Pract 2011; 207: 11: 701—706.
10. *Hanani M., Farrugi G., Komuro T.* Intercellular coupling of interstitial cells of Cajal in the digestive tract. Int Rev Cytol 2005; 242: 249—282.
11. *Hirst G.D.S., Beckett E.A.H., Sanders K.M., Ward S.M.* Regional variation in contribution of myenteric and intramuscular interstitial cells of Cajal to generation of slow waves in mouse gastric antrum. J Physiol 2002; 540: 1003—1012.
12. *Komuro T.* Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. J Physiol 2006; 576: 3: 653—658.
13. *Landi B., Bouche O., Blay J.Y.* Gastrointestinal stromal tumours (GIST). Gastroenterol Clin Biol 2006; 30: spec. №2: 2S98—2S101.
14. *Mazet B., Raynier C.* Interstitial cells of Cajal in the guinea pig gastric antrum: distribution and regional density. Cell Tissue Res 2004; 316: 23—34.
15. *Miettinen M., Lasota J.* Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2006; 130: 10: 1466—1478.
16. *Miettinen M., Lasota J.* Histopathology of gastrointestinal stromal tumor. J Surg Oncol 2011; 104: 865—873.
17. *Reichardt P., Reichardt A.* Gastrointestinal stromal tumour (GIST): current standards in multimodal management. Zbl Chir 2011; 136: 359—363.
18. *Sanders K.M., Ward S.M.* Interstitial cells of Cajal: a new perspective on smooth muscle function. J Physiol 2006; 576: 3: 721—726.
19. *Tornillo L., Terracciano L.M.* An update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumours. J Clin Pathol 2006; 59: 557—563.
20. *Ward S.M., Sanders K.M.* Interstitial cells of Cajal: primary target of enteric motor innervation. Anat Rec 2001; 262: 125—135.

Поступила 07.03.2012