

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.33/34-006

# МОРФОЛОГІЧНА ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ДІАГНОСТИКА ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ ПУХЛИН ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Нагорна Д.М., Курик О.Г., Яковенко В.О., Баздирєв В.В.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Державна Наукова Установа «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини»  
Державного Управління Справами, м. Київ, Україна

Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

Гастроінтестинальні стромальні пухлини (ГІСП) є найбільш поширеними мезенхімальними пухлинами шлунково-кишкового тракту, що виникають з інтерстиціальних клітин Кахала, головним чином в шлунку і тонкій кишці. ГІСП мають онкогенні мутації генів KIT або PDGFRA у 85-90% пухлин. Для діагностики ГІСП необхідно використовувати імуногістохімічний метод із застосуванням специфічних мічених антитіл, що забарвлюють молекулу CD117 (c-kit). До інших можливих маркерів діагностики ГІСП відносяться CD34, DOG-1, десмін, віментин, MSA, S100. Ki-67 є маркером для визначення потенціалу злоякісності ГІСП.

В шлунково-кишковому тракту при ендоскопічному дослідженні існує можливість діагностувати ГІСП на ранній стадії з подальшим проведенням ендоскопічного мініінвазивного лікування.

Проведений ретроспективний аналіз результатів діагностики і мініінвазивного лікування ГІСП на базі Медичного центру «Оберіг» за 2009-2015 роки.

Перед операцією всі пацієнти пройшли езофагогастродуоденоскопію, відеоколоноскопію і ендоскопічне ентеральне біпланове ультразвукове обстеження, щоб виключити можливість інвазії пухлини. 10 випадків неепітеліальних стромальних пухлин шлунково-кишкового тракту були діагностовані ендоскопічним способом: 8 (80%) з них – ГІСП і 2 (20%) – лейоміоми. ГІСП локалізувалися: 4 (50%) в шлунку, 2 (12,5%) – в тонкій кишці, 1 (12,5%) – в висхідній ободовій кишці, 2 (25%) – в прямій кишці. Лейоміоми були знайдені в стравоході. Всі пухлини були видалені шляхом ендоскопічної підслизової дисекції в межах здорових тканин, що було підтверджено морфологічним дослідженням. Для диференційної діагностики ГІСП і лейоміом і визначення потенціалу малигнізації ГІСП проводили імуногістохімічне дослідження.

**Ключові слова:** гастроінтестинальні стромальні пухлини, імуногістохімічні маркери, ендоскопічна підслизова дисекція.

**Вступ.** Гастроінтестинальні стромальні пухлини (ГІСП) є похідними сполучної тканини на відміну від більшості гастроінтестинальних пухлин, що мають епітеліальне походження. Вважається, що ГІСП виникають з інтерстиціальних клітин Кахала [11], які в нормі беруть участь у регуляції спонтанної моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і які розміщені між циркулярними і поздовжніми м'язовими волокнами стінки органів ШКТ. ГІСП частіше локалізуються в шлунку (40-60%) і тонкій кишці (30-35%), рідше уражаються ободова і пряма кишка (5-15%), вкрай рідко – стравохід [5, 28]. Частіше ГІСП діагностують у осіб середнього і похилого віку.

ГІСП була запропонована в якості діагностичного терміна в 1983 році М.Т.Мазур і Н.В.С.С. До кінця 1990-х

років більшість неепітеліальних пухлин ШКТ відносили до ГІСП. Патогістологічно на той час було неможливо диференціювати типи пухлин, які розрізняються молекулярними особливостями.

Розуміння біології ГІСП змінилося після ідентифікації її молекулярної основи - мутацій в гені KIT або PDGFRA [13]. Після виявлення молекулярної основи ГІСП, багато пухлин були виключені з цієї групи; разом з тим у цю групу були включені пухлини, які раніше розцінювали як інші саркоми і недиференційовані карциноми. Наприклад, пухлини, які раніше діагностували як лейоміосаркоми шлунка і тонкої кишки, на підставі імуногістохімічних даних могли бути віднесені до ГІСП. На сьогоднішній день усі ГІСП розглядаються як потенційно злоякісні [23].

Разом з тим, ГПСП мають різну оцінку ризику рецидиву і метастазування в залежності від локалізації, розміру і числа мітотичних фігур [12].

Приблизно 85% ГПСП асоційовані з порушеннями функціонування сигнального шляху c-kit [13]. KIT - це ген, що кодує білок c-kit, трансмембранний рецептор фактора стовбурових клітин. Порушення функціонування сигнального c-kit найбільш часто обумовлено мутацією самого гена KIT. Молекула c-kit містить довгий позаклітинний домен, трансмембранний сегмент і внутрішньоклітинну частину. Близько 90% всіх мутацій KIT відбувається в ДНК, що кодує внутрішньоклітинного домену (екзон 11), який працює як тирозинкіназа для активації інших ферментів [7]. Мутантні форми c-kit можуть функціонувати незалежно від активації фактором стовбурових клітин, що призводить до високої частоти поділу клітин і, можливо, геномної нестабільності. Найбільш вірогідно, для розвитку ГПСП потрібні додаткові мутації, проте мутація c-kit, ймовірно, є першою ланкою цього процесу [13].

Приблизно 85% ГПСП у дітей і 10-15% ГПСП у дорослих не несуть мутацій в екзонах 9, 11, 13 і 17 гена KIT і екзонах 12, 14 і 18 гена PDGFRA [6, 20]. Їх називають пухлинами дикого типу. Приблизно половина таких пухлин синтезує підвищену кількість рецептора інсуліноподібного фактору росту 1 (IGFR1) [10]. Описано декілька мутацій, характерних для ГПСП дикого типу, проте їх роль ще не вивчена. Зокрема, в 13% ГПСП дикого типу виявляється мутація V600E в екзоні 15 гена BRAF [18]

Відомо, що при ГПСП спостерігаються мутації в екзонах гена KIT 11, 9, і, рідко, 13 і 17. Визначення місця локалізації мутацій дозволяє робити прогноз щодо перебігу захворювання і вибору схеми лікування. Тирозинкіназна активність c-kit має велике значення для спрямованої терапії ГПСП [8].

Точкова мутація KIT-D816V в екзоні 17 відповідає за стійкість до таргетної терапії інгібіторами тирозинкіназ (наприклад, іматинібом). KIT-p.D419del (екзон 8) - частина ГПСП, що раніше розцінювалися як пухлини дикого типу, містять соматичні активуючі мутації в екзоні 8 KIT і чутливі до іматинібу [19].

Близько 30% ГПСП з KIT дикого типу мають мутацію в іншому гені, що кодує тирозинкіназу - PDGFRA [14]. Поєднані мутації в KIT і PDGFRA зустрічаються вкрай рідко [15]. Мутації PDGFRA характерні, головним чином, для ГПСП шлунка, такі пухлини характеризуються повільним перебігом. Більшість мутацій PDGFRA представлені заміною D842V у другому тирозинкіназному домені (екзон 18), що надає клітинам пухлини первинну стійкість до іматинібу [16, 17].

Оскільки ГПСП походять з м'язового шару, невеликі пухлини частіше візуалізуються як підслизове об'ємне утворення. Поверхня слизової над пухлиною інтактна або з вирзуванням, що зустрічається у при 50% ГПСП. При КТ з контрастним підсиленням, невеликі ГПСП зазвичай візуалізуються як інтрамуральні утворення з рівними, чіткими контурами і гомогенним контрастуванням [27]. Однак, навіть у разі наявності радіологічних ознак злоякісності, слід враховувати, що вони можуть бути обумовлені

іншою пухлиною; остаточний діагноз повинен бути встановлений лише імуногістохімічним методом.

При підозрі на ГПСП необхідно використовувати імуногістохімічний метод із застосуванням специфічних мічених антитіл, що забарвлюють молекулу CD117 (c-kit). 95% всіх ГПСП є CD117-позитивними (необхідно враховувати, що тучні клітини також є CD117-позитивними). До інших можливих маркерів діагностики ГПСП відносяться CD34, DOG-1, десмін і віментин [21, 24, 26].

У разі негативного результату забарвлення CD117 при підозрі на ГПСП може використовуватися нове антитіло DOG-1 [29]. Також для підтвердження діагнозу може застосовуватися секвенування KIT і PDGFRA [25].

Важкість діагностики пов'язана з наявністю гістологічної схожості з багатьма м'язотканинними новоутвореннями, серед яких основними вважають пухлини міогенного та ліпогенного походження. Тому необхідне використання додаткового імуногістохімічного дослідження, під час оцінки результатів якого також виникають труднощі через відсутність у деяких випадках забарвлення діагностичними маркерами та наявності реакції маркерів, що мають виключати діагноз ГПСП.

Під час визначення потенціалу злоякісності зазвичай спираються на відносно доступний та зазначений у класифікації пухлин ШКТ ВООЗ критерій – експресію Ki-67: як низький потенціал злоякісності трактувалось забарвлення менше 5% клітин ГПСП, помірний – від 6 до 10%, високий – більше 10% [9].

В останні роки у вітчизняній літературі з'явилися роботи, в яких автор широко досліджують імуногістохімічний профіль ГПСП [1, 2, 3]. Маркер CD117 визначається у 94% досліджуваних новоутворень, що свідчить про його високу чутливість, проте визначається 6% ГПСП, які не можливо підтвердити цим маркером. Наявність та характер експресії достовірно статистично не залежить від гістологічних критеріїв та імуногістохімічних показників [2].

Експресія маркерів DOG1, CD34, десмін визначається у 90%, 76% та 50% відповідно досліджуваних зразків ГПСП. Проте не виявлено статистично достовірної залежності між характером та наявністю забарвлення маркерами та досліджуваними клініко-морфологічними характеристиками та імуногістохімічними показниками. Маркер PDGFR визначається у 61,1% досліджуваних зразків, серед яких є CD117 позитивні та негативні новоутворення, що свідчить про корисність його використання під час верифікації діагнозу ГПСП [1]. Також визначено, що у ГПСП з вираженою експресією CD117 визначається забарвлення PDGFR, а за відсутності останнього, CD117 має, переважно, помірно виражену та виражену реакцію [3].

Експресія маркерів, що приймають участь у регуляції клітинного циклу, p16 та p21 визначається у 44,4% та не залежить від наявності досліджуваних клініко-морфологічних та імуногістохімічних показників [1].

Маркери ліпогенного (S100) та м'язового (MSA) походження визначаються лише у 8% випадків ГПСП, однак ці маркери потрібно використовувати під час проведення диференційної діагностики з іншими мезенхімальними новоутвореннями [3].

Для коректної верифікації ГІСП та визначення потенціалу злюкисності необхідно використовувати комплексну оцінку гістологічних критеріїв та панелі імуногістохімічних маркерів (CD117, DOG1, PDGRF-, CD34, S100, десмін, Ki-67, p16), що обґрунтовується відсутністю достатньої чутливості кожного маркеру окремо та залежності між наявністю їх експресії [1, 2].

При використанні сучасних діагностичних методів, таких як відеоезофагогастродуоденоскопія (ВЕГДС) із збільшенням, відеокOLONоскопія (ВКС), ендодульотразвукове дослідження є можливість діагностувати неепітеліальні пухлини, зокрема ГІСП, у шлунку і кишечнику на ранній стадії розвитку з подальшим ендоскопічним мініінвазивним видаленням пухлини. У більшості неепітеліальні пухлини діагностуються як підслизові утворення, часто із виразкуванням.

**Метою дослідження** було дослідити особливості морфологічного і імуногістохімічного дослідження при ендоскопічній діагностиці і лікуванні ГІСП шлунково-кишкового тракту.

**Матеріали та методи дослідження.** На базі Медичного Центру «Універсальна клініка «Оберіг» протягом 2009-2015 років було обстежені 43543 хворих, яким були виконані ВЕГДС і ВКС. Сорока чотирьом (0,1%, 44/43543) хворим, у яких були виявлені підслизові утворення шлунково-кишкового тракту, було проведено ендоскопічне зондове ультразвукове дослідження для визначення розмірів пухлини і виключення інвазивного росту. Утворення були видалені шляхом ендоскопічної підслизової дисекції і ендоскопічної хірургічної резекції. Морфологічно визначали тип пухлини і чистоту вертикальних і горизонтальних меж резекції, наявність інвазії у глибокі шари стінки органу, у кровоносні і лімфатичні судини. Для диференційної діагностики ГІСП і лейоміоми проводили ІГХ: CD117 (c-kit), DOG-1. і CD34, маркер проліферації (Ki-67).

Статистичну обробку клінічного матеріалу проводили за допомогою програми «Microsoft Excel 2010» («Microsoft Corp.», США) з пакетом аналізу статистичних

даних. Експериментальні і клінічні дані, були опрацьовані методами варіаційної статистики з розрахунком статистичної значимості (достовірності): двобічний точний критерій Фішера, критерій  $\chi^2$ , відношення шансів (ВШ). Довірчий інтервал (ДІ) у дослідженні був прийнятий за 95% (розрахований за відкоректованим методом Вальда), граничний ризик похибки – менший за 5% ( $p < 0,05$ ).

**Результати та їх обговорення.** Ендоскопічно було діагностовано 10 (22,7%, 10/44, 95% ДІ 10,3-35,1) неепітеліальних стромальних пухлин, з яких 8 виявились ГІСП і 2 – лейоміомами. Різниця статистично достовірна ( $p = 0,0253$ ,  $\chi^2 = 5,00$ , відношення шансів 16 з 95% ДІ 1,79-143,16). ГІСТ локалізувались: 4 (50%) в шлунку ( $p = 0,034$ , відношення шансів 81 з 95% ДІ 1,30-5046,71), 2 (12,5%) – в тонкій кишці ( $p > 0,05$ ), 1 (12,5%) – в висхідній ободовій кишці ( $p > 0,05$ ), 2 (25%) – в прямій кишці ( $p > 0,05$ ). Дві лейоміоми були знайдені в стравоході ( $p > 0,05$ ). Всі пухлини були видалені в межах здорових тканин, що підтверджено морфологічно.

Наводимо клінічні випадки з практики.

Випадок пухлини шлунка у пацієнтки 49 років. Ендоскопічно було діагностовано підслизове утворення шлунка. Під час гістологічного дослідження у препаратах стінка шлунка з наявністю в середньому шарі пухлинного вузла, що складається з довгих пучків відносно коротких веретеноподібних клітин з еозинофільною цитоплазмою, світлим ядром, що містять дрібногранулярний хроматин. Мітотичні фігури не виявляються. Будова пухлини найбільше відповідає ГІСП. Для підтвердження діагнозу проведено ІГХ забарвлення. За його результатами клітини пухлини виявились позитивними на CD117 (c-kit), DOG-1 (Рис. 1, 2) і CD34. Такий імунотип характерний для ГІСП. При забарвленні на маркер проліферації позитивне забарвлення зустрічається в 0,8% клітин пухлини (Рис. 3, 4), що характерно для ГІСП з низьким метастатичним потенціалом.

У пацієнта 50 років ендоскопічно було діагностовано підслизове утворення стравоходу (Рис. 5). Під час гістологічного дослідження у препараті пухлина що складається з довгих пучків веретеноподібних клітин з еозинофільною

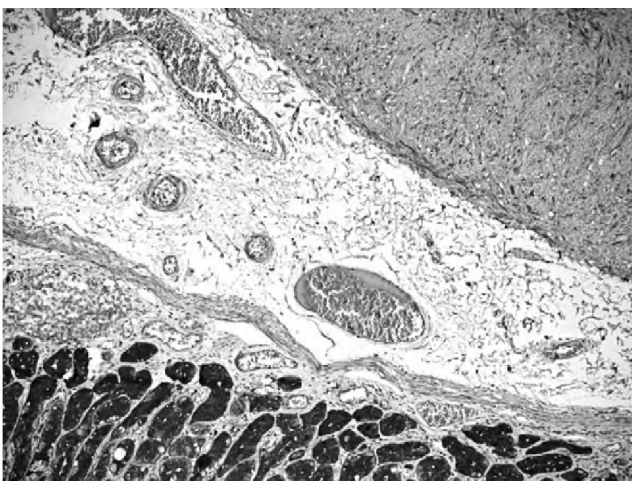


Рис. 1. Позитивна цитоплазматична і мембранна реакція з маркером CD117.x100

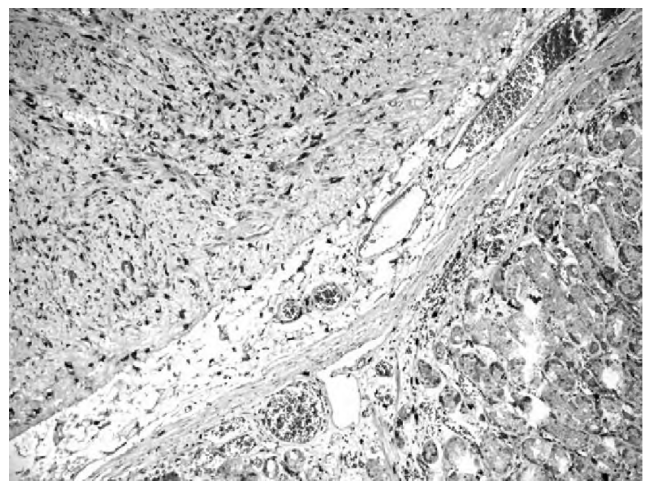


Рис. 2. Позитивна цитоплазматична і мембранна реакція з маркером DOG1.x100

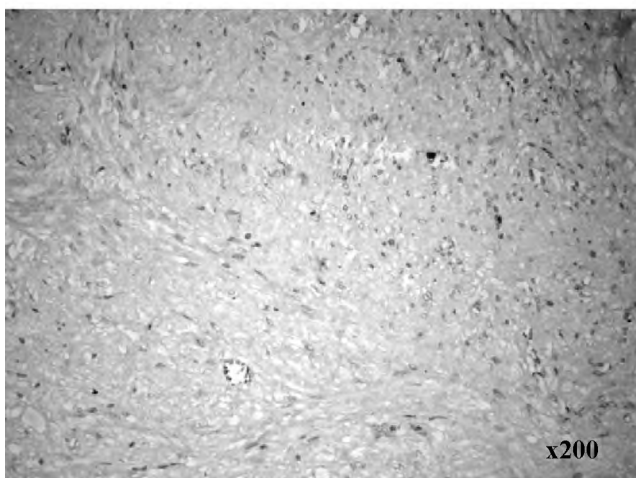
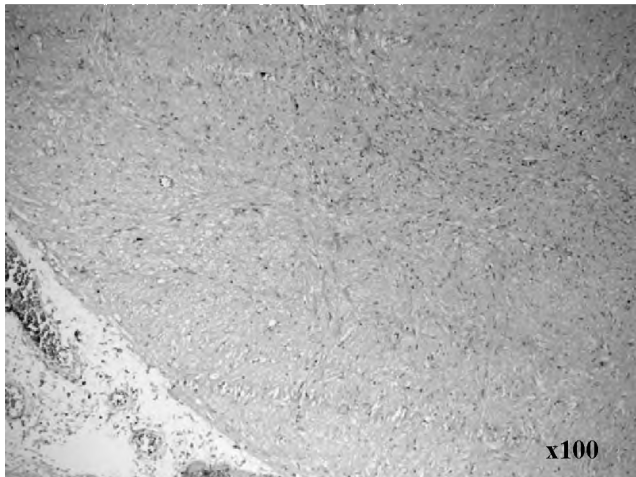


Рис. 3,4. Вкрай низька ядерна реакція з маркером Ki-67.

цитоплазмою і світлим ядром. Мітотичні фігури не виявляються. Будова пухлини найбільш відповідає лейоміомі, але для виключення ГІСП проведено ІГХ. За його результатами клітини пухлини позитивні на гладком'язовий ак-

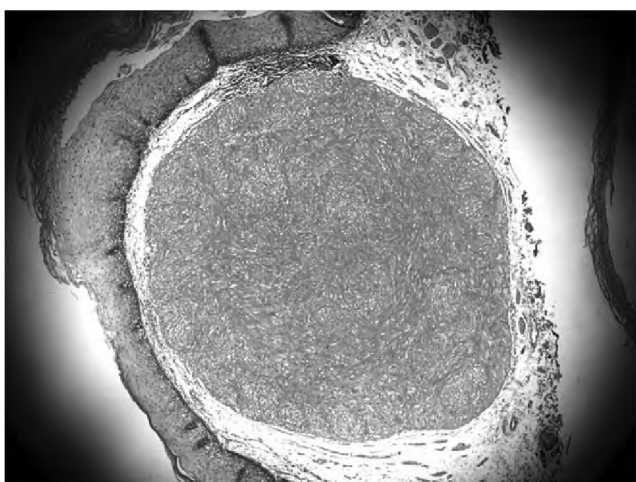


Рис. 5. Лейоміома стравоходу. Забарвлення гематоксиліном-еозином. x40.

тин альфа, негативні на CD34, CD117 (c-kit) та DOG-1. Таким чином, імунофенотип клітин пухлини відповідає лейоміомі. Менше, ніж 1% пухлинних клітин позитивні на маркер проліферації Ki-67, що підтверджує доброякісну біологічну поведінку пухлини.

Перспективою подальших досліджень вважаємо пошук і обґрунтування доцільності застосування нових схем імуногістохімічних маркерів для верифікації і визначення потенціалу злоякісності ГІСП.

#### Висновки

1. Підслизові утворення шлунково-кишкового тракту є рідкою патологією (0,1%). Серед усіх підслизових утворень неепітеліальні стромальні пухлини зустрічаються із частотою 22,7%.

2. ГІСП є достовірно більш частими утвореннями шлунково-кишкового тракту ніж лейоміоми ( $p < 0,05$ , ВШ = 16). Достовірно частіше ГІСТ локалізуються у шлунку ( $p < 0,05$ , ВШ = 81).

3. Необхідні подальші дослідження з включенням більшої кількості хворих, пошуком і обґрунтуванням доцільності застосування нових схем імуногістохімічних маркерів для верифікації і визначення потенціалу злоякісності ГІСП.

**Конфлікт інтересів.** Автор стверджує, що відсутній будь-який конфлікт інтересів, який може сприйматися як такий, що може нашкодити неупередженості статті.

**Джерела фінансування.** Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Скорик В.Р. Визначення діагностичного та прогностичного значення пухлино-специфічних маркерів (CD117, DOG1, CD34, PDGFR-A), показників м'язової (SMA, MSA, десмін) та гіпогенної (S100) диференціації, експресії Ki-67, P16, P21 у гастроінтестинальних стромальних пухлинах /В.Р.Скорик// Морфологія. – 2015. – Т.9, №3. – С. 74-82.
- Шнонька І.С. Експресія маркерів CD117 та Ki-67 у гастроінтестинальних стромальних пухлинах різних морфологічних варіантів локалізації /І.Шнонька, В.Р.Яковенко// Морфологія. – 2014. – Т.8, № 1. – С. 104-108.
- Шнонька І.С. Визначення маркерів м'язової диференціації SMA та MSA у CD117-позитивних та CD117-негативних Ki-67 у гастроінтестинальних стромальних пухлинах із різним злоякісним потенціалом /І.Шнонька, В.Р. Яковенко// Патологія. – 2014. – № 2(31). – С. 38-41.
- Agaimy A, Terracciano LM, Dirnhofer S et al. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFR wild-type gastrointestinal stromal tumours /A. Agaimy, L.M.Terracciano, S.Dirnhofer [et al]// J. Clin. Pathol. – 2009. – V.62. – P. 613–616.
- Agaimy A, Vassos N, Mörkl B et al. Anorectal gastrointestinal stromal tumors: a retrospective multicenter analysis of 15 cases emphasizing their high local recurrence rate and the need for standardized therapeutic approach / A. Agaimy, N. Vassos, B. Mörkl [et al] // Int. J. Colorectal. Dis. – 2013. – V. 28. – P.1057–1064.
- Agaram NP, LaQuaglia MP, Ustun Bet al. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors / N.H. Agaram, M.P. LaQuaglia, B. Ustun [et al] // Clin. Cancer Res. – 2008. – V.14. P. 3204–3215.
- Andersson J. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis /J.Andersson, P. Bummig, J.M. Meis-Kindblom [et al] //Gastroenterology. – 2006. – V.130. – P.1573–1581.

8. Bamboat Z.M. Updates on the management of gastrointestinal stromal tumors / Z.M. Bamboat // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2012. – V. 21 (2). – P. 301–16.
9. Belev B. Role of Ki-67 as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors / B. Belev, I. Bricic, J. Prejac [et al] // *World Journal of Gastroenterology.* – 2013. – V. 19(4). – P. 523.
10. Belinsky M.G. Overexpression of insulin-like growth factor 1 receptor and frequent mutational inactivation of SDHA in wild-type SDHB-negative gastrointestinal stromal tumors / M.G. Belinsky, L. Rink, D.B. Flieder [et al] // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2013. – V. 52. – P. 214–224.
11. Chen H. Polyclonal nature of diffuse proliferation of interstitial cells of Cajal in patients with familial and multiple gastrointestinal stromal tumours / H. Chen, S. Hirota, K. Isozaki [et al] // *Gut.* – 2002. – V. 51. – P. 793–796.
12. Chen L.L. Evolution from heterozygous to homozygous KIT mutation in gastrointestinal stromal tumor correlates with the mechanism of mitotic nondisjunction and significant tumor progression / L.L. Chen, J.A. Holden, H. Choi [et al] // *Mod. Pathol.* – 2008. – V. 21. – P. 826–836.
13. Corless C.L. Biology of gastrointestinal stromal tumors / C.L. Corless, J.A. Fletcher, M.C. Heinrich // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – V. 22. – P. 3813–3825.
14. Demetri G.D. Differential properties of current tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors / G.D. Demetri // *Semin. Oncol.* – 2011. – V. 38(Suppl 1). – P. 10–19.
15. Heinrich M.C. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors / M.C. Heinrich, C.L. Corless, A. Duensing [et al] // *Science.* – 2003. – V. 299. – P. 708–710.
16. Heinrich M.C. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor / M.C. Heinrich, R.G. Maki, C.L. Corless [et al] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – V. 26. – P. 5352–5359.
17. Heinrich M.C. In vitro activity of novel KIT/PDGFRα switch pocket kinase inhibitors against mutations associated with drug-resistant GI stromal tumors / M.C. Heinrich, S. Wise, M. Hood [et al] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – V. 28:15s (Suppl) abstr 10007.
18. Hosten I. BRAF mutation status in gastrointestinal stromal tumors / I. Hosten, N. Faur, C. Primois [et al] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2010. – V. 133. – P. 141–148.
19. Huss S. A subset of gastrointestinal stromal tumors previously regarded as wild-type tumors carries somatic activating mutations in KIT exon 8 (p.D419del) / S. Huss, H. Künstlinger, H., E. Wardelmann [et al] // *Modern pathology.* – 2013. – V. 26 (7). – P. 1004–1012.
20. Janeway K.A. Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors / K.A. Janeway, B. Liegl, A. Harlow [et al] // *Cancer Res.* – 2007. – V. 67. – P. 9084–9088.
21. Jung S.H. Expression of DOG1, PDGFRA, and p16 in gastrointestinal stromal tumors / S.H. Jung, K.S. Suh, D.Y. Kang [et al] // *Gut and Liver.* – 2011. – V. 5(2). – P. 171–180.
22. Lasota J. Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: a multicenter study on 54 cases / J. Lasota, C.L. Corless, M.C. Heinrich [et al] // *Mod. Pathol.* – 2008. – V. 21. – P. 476–484.
23. Miettinen M. Histopathology of gastrointestinal stromal tumor / M. Miettinen, J. Lasota // *Journal of surgical oncology.* – 2011. – Vol. 104 (8). – P. 865–873.
24. Nielsen J.S. Novel functions of the CD34 family. *Journal of cell science* / J.S. Nielsen, K.M. McNagny // *Journal of Cell Science.* – 2008. – V. 121(22). – P. 3683–3692.
25. Pantaleo M.A. SDHA loss-of-function mutations in KIT-PDGFRα wild-type gastrointestinal stromal tumors identified by massively parallel sequencing / M.A. Pantaleo, A. Astolfi, V. Indio V [et al] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2011. – V. 103. – P. 983–987.
26. Rios-Moreno M.J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): CD117, DOG-1 and PKC. expression / M.J. Rios-Moreno, S. Jaramillo, S.P. Gallardo [et al] // *Pathology-Research and Practice.* – 2012. – V. 208(2). – P. 7481.
27. Rossi S. Molecular and clinicopathologic characterization of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of small size / S. Rossi, D. Gasparotto, L. Toffolatti [et al] // *Am J. Surg. Pathol.* – 2010. – V. 34. – P. 1480–1491.
28. Vij M. Gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological and immunohistochemical study of 121 cases / M. Vij, V. Agrawal, A. Kumar, R. Pandey // *Indian Journal of Gastroenterology.* – 2010. – V. 29(6). – P. 231–236.
29. Wada T. DOG1 is useful for diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumor of stomach / T. Wada, S. Tanabe, K. Ishido [et al] // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – V. 19(47). – P. 9133.

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Нагорная Д.М., Курик Е.Г.,  
Яковенко В.А., Баздырев В.В.

Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Государственное научное учреждение «Научно-  
практический центр профилактической и  
клинической медицины» Государственного  
Управления Делами, г. Киев, Украина

Медицинский центр «Универсальная клиника»  
Обериг », г. Киев, Украина

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются наиболее распространенными мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта, возникающие из интерстициальных клеток Кахаля, главным образом в желудке и тонкой кишке. ГИСО имеют онкогенные мутации генов KIT или PDGFRA в 85-90% опухолей. Для диагностики ГИСО необходимо использовать иммуногистохимический метод с применением специфических меченых антител, которые окрашивают молекулу CD117 (c-kit). К другим возможным маркерам диагностики ГИСО относятся CD34, DOG-1, десмин, виментин, MSA, S100. Ki-67 является маркером для определения потенциала злокачественности ГИСО.

В желудочно-кишечном тракте при эндоскопическом исследовании существует возможность диагностировать ГИСП на ранней стадии с последующим проведением эндоскопического миниинвазивного лечения.

Проведен ретроспективный анализ результатов диагностики и миниинвазивного лечения ГИСО на базе медицинского центра «Обериг» за 2009-2015 годы.

Перед операцией всем пациентам были проведены эзофагогастродуоденоскопия, видеоколоноскопия и эндоскопическое энтеральное биплановое ультразвуковое обследование, чтобы исключить возможность инвазии опухоли. 10 случаев неэпителиальной стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта были диагностированы эндоскопическим методом: 8 (80%) из них – ГИСП и 2 (20%) – лейомиомы. ГИСП локализовались: 4 (50%) в желудке, 2 (12,5%) – в тонкой кишке, 1 (12,5%) – в восходящей ободочной кишке, 2 (25%) – в прямой кишке. Лейомиомы были обнаружены в пищеводе. Все опухоли были удалены путем эндоскопической подслизистой диссекции в пределах здоровых тканей, что было подтверждено морфологическим исследованием. Для дифференциальной диагностики ГИСО и лейомиом и определения потенциала малигнизации ГИСПО проводили иммуногистохимическое исследование.

**Ключевые слова:** гастроинтестинальные стромальные опухоли, иммуногистохимические маркеры, эндоскопическая подслизистая диссекция.

## MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL DIAGNOSTIC OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS OF THE DIGESTIVE TRACT

D.M. Nahorna, O.G. Kuryk,  
V.O. Yakovenko, V.V. Bazdyrev

Bogomolets National Medical University, Kyev

State Scientific Institution "Scientific-Practical Centre  
of Preventive and Clinical Medicine" State  
Administration of Affairs, Kyev

Medical centre "Oberig clinic", Kyev

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract arising from interstitial cells of Cajal, mainly in the stomach and small intestine. GIST have oncogenic mutations in KIT or PDGFRA gene in 85-90% of tumors. For diagnostic GIST is necessary to use immunohistochemistry with specific labeled antibodies that stained molecule CD117 (c-kit). Other possible diagnostic markers of GIST are CD34, DOG-1, desmin, vimentin, MSA, S100. Ki-67 is a marker for the determination of the

There is a possibility to diagnose GIST in stomach and intestinal tract at the early stage of progression with further endoscopic minimally invasive treatment.

A retrospective evaluation of the results of diagnostics and mini-invasive treatment of GIST on the basis of the Medical Center "Oberig" during 2008-2015 years were analyzed.

Before surgery all patients underwent esophago-gastroduodenoscopy, videocolonoscopy and endoscopic enteral biplane ultrasound examination to exclude the possibility of invasion. 10 cases of non-epithelial tumors of gastrointestinal tract were diagnosed by endoscopic way: 8 (80%) of them – GIST and 2 (20%) leiomyomas. GIST were localized: 4 (50%) in stomach, 2 (12,5%) – in small intestine, 1 (12,5%) – in ascending colon, 2 (25%) – in rectum. Leiomyomas were found in esophagus. All tumors were removed by endoscopic submucosal dissection within healthy tissue, which was confirmed by morphological examination. We used the immunohistochemical markers for diagnostic of gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas and for determination the malignancy potential of GIST.

**Key words:** gastrointestinal stromal tumor, immunohistochemical markers, endoscopic submucosal dissection.