

Практический опыт

SDH-deficient-гастроинтестинальные стромальные опухоли: парадоксальный эффект иматиниба

Д.А. Филоненко[✉], А.А. Мещеряков, П.П. Архири, М.П. Никулин, Е.С. Колобанова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]shubina_d@mail.ru

Аннотация

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) с дефицитом сукцинатдегидрогеназы (dSDH GIST) – уникальная подгруппа ГИСО, при которых ключевым механизмом канцерогенеза являются нарушение метаболизма клетки и отсутствие мутаций генов *KIT*, *PDGFRA*. Дефицит SDH возникает вследствие мутаций генов *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*. Выделяют три варианта dSDH GIST: спорадические ГИСО, триада Карнея и диада Карнея (синдром Карнея–Стратакиса). Для dSDH GIST характерны ранний возраст, женский пол, локализация опухоли в желудке, мультифокальный рост, метастазирование в лимфатические узлы, индолентное течение и отсутствие эффекта иматиниба. Несмотря на данные литературы, наш клинический случай демонстрирует эффект иматиниба у пациентки с dSDH GIST. Пациентке 21 года с неполной триадой Карнея (множественные ГИСО желудка с метастазами в печени, по брюшине, хондрома в левом легком) был назначен иматиниб, через месяц отмечен клинический эффект, через 3 мес рентгенологический ответ – кистозная трансформация метастазов в печени, опухоли желудка. Эффект длился 8 мес.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, сукцинатдегидрогеназа, триада Карнея, иматиниб.

Для цитирования: Филоненко Д.А., Мещеряков А.А., Архири П.П. и др. SDH-deficient-гастроинтестинальные стромальные опухоли: парадоксальный эффект иматиниба. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 133–136. DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200053

Best Practice

SDH-deficient gastrointestinal stromal tumors: paradoxical effect of imatinib

Daria A. Filonenko[✉], Andrey A. Meshcheryakov, Petr P. Arkhiri, Maxim P. Nikulin, Evgeniia S. Kolobanova

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

[✉]shubina_d@mail.ru

Abstract

Succinate dehydrogenase deficient gastrointestinal stromal tumors (dSDH GIST) is a unique group of GISTs with an energy metabolism defect as the key oncogenic mechanism without mutations in the proto-oncogene receptor tyrosine kinase (*KIT*) and platelet-derived growth factor receptor a (*PDGFRA*). SDH-deficiency is a result of mutations in *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*. There are three variants of dSDH GIST: sporadic dSDH GIST, Carney triad or Carney-Stratakis syndrome. dSDH GISTs are characterized by young age, female prevalence, gastric location, multiple tumors, lymph node metastases, indolent behavior and poorly response to imatinib. Despite the literature data, we report the response to imatinib in patient with dSDH GIST. 21 year old female patient presented with incomplete Carney triad (multiply gastric GIST with liver and peritoneal metastases, left lung chondroma). The patient received imatinib with clinical response in a month and radiological response in three months-cystic transformation of primary gastric tumor and liver metastases. The duration of response was 8 months.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, succinate dehydrogenase, Carney triad, imatinib.

For citation: Filonenko D.A., Meshcheryakov A.A., Arkhiri P.P. et al. SDH-deficient gastrointestinal stromal tumors: paradoxical effect of imatinib. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 133–136. DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200053

Введение

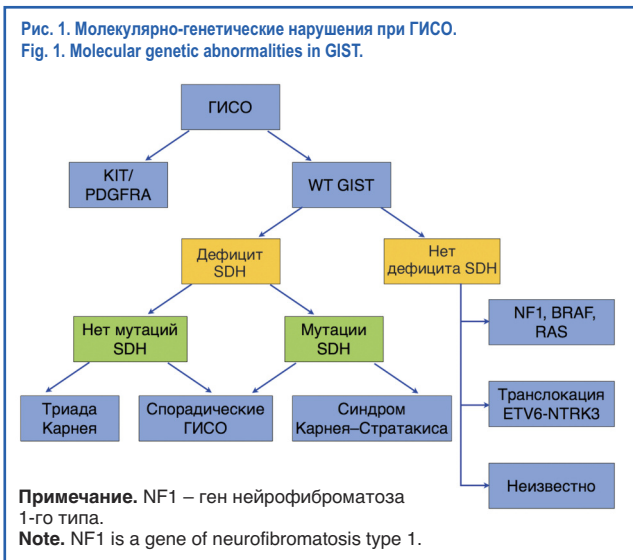
Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) в 85% случаев возникают вследствие мутации генов *C-KIT* и *PDGFRA* [1–3]. Остальные 15% – так называемый дикий тип ГИСО (wild type gastrointestinal stromal tumors – WT GIST), при которых отсутствуют мутации генов *C-KIT* и *PDGFRA*. В 80% случаев WT GIST основным драйверным механизмом является дефицит сукцинатдегидрогеназы (SDH-deficient – dSDH); рис. 1 [4, 5]. dSDH приводит к нарушению цикла Кребса, вследствие чего накапливается избыточное количество сукцината – окнометаболита, который активирует канцерогенез. ГИСО с dSDH (dSDH GIST) – уникальные опухоли с особым клиническим течением, прогнозом и чувствительностью к таргетной терапии.

SDH, dSDH и канцерогенез

SDH – фермент, который состоит из 4 субъединиц – *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* – и расположен на внутренней мембране митохондрий. Причиной dSDH при ГИСО могут быть как мутации, так и эпигеномные нарушения, возникающие примерно одинаково часто. Среди мутаций генов 60% составляют мутации *SDHA* и 40% – мутации других субъединиц. Эпигеномные нарушения наиболее часто затрагивают *SDHC*. Сегодня «золотым стандартом» диагностики dSDH является потеря экспрессии субъединицы В (*SDHB*) в опухоли, которая диагностируется при иммуногистохимическом исследовании. И мутации генов, и эпигеномные нарушения любой из субъединиц SDH всегда проявляются потерей экспрессии именно субъединицы В [6].

Сравнительная характеристика KIT/PDGFRa GISTO и dSDH GIST Comparison characteristic of KIT/PDGFRa gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and dSDH GIST		
	ГИСО без dSDH	dSDH GIST
Возраст	Взрослые	Дети, молодые взрослые
Пол	Одинаково часто у женщин и мужчин	Чаще у женщин
Локализация	Любой отдел желудочно-кишечного тракта	Желудок
Мультифокальность	Редко	Часто
Гистологический тип	Чаще веретеноклеточный (могут встречаться эпителиоидный, смешанный)	Эпителиоидный/смешанный
Метастазы в лимфоузлах	Редко	Часто
Клиническое течение	Агрессивное	Индолентное
Чувствительность к иматинибу	Да	Нет

Рис. 1. Молекулярно-генетические нарушения при ГИСО.
Fig. 1. Molecular genetic abnormalities in GIST.



В настоящее время считается, что dSDH – основной механизм канцерогенеза при WT GIST, параганглиомах, раке почки, аденомах гипофиза и других опухолях. Еще в 1924 г. профессор Warburg одним из первых предложил рассматривать рак как болезнь митохондрий. Он выдвинул биохимическую теорию рака, за которую был удостоен Нобелевской премии. Warburg показал, что в клетке нарушаются окислительные процессы в митохондриях и клетка переходит на анаэробные пути окисления [7]. Связь между dSDH и канцерогенезом была описана M. Selak и соавт. в 2005 г. [8]. В канцерогенезе при dSDH можно выделить два основных механизма, один из которых запускает бесконтрольную

пролиферацию клетки, другой – неоангиогенез, который также способствует канцерогенезу.

Первый механизм – бесконтрольная пролиферация клетки: повышение концентрации сукцината приводит к его попаданию из митохондрий в цитоплазму и в ядро клетки. Сукцинат блокирует диоксигеназы в ядре клетки, что опосредованно приводит к метилированию промоторов некоторых генов, в том числе генов-супрессоров опухолевого роста, и как следствие этого возникает бесконтрольная пролиферация клетки (формируется так называемый гиперметилированный фенотип).

Второй механизм – неоангиогенез: в цитоплазме клетки сукцинат ингибирует фермент – пропилгидроксилазу, который разрушает фактор, индуцируемый гипоксией (hypoxia induced factor). В результате в клетке накапливается фактор, индуцируемый гипоксией, вследствие чего повышается синтез VEGF, VEGFR1, VEGFR2 и индуцируется неоангиогенез [9, 10].

dSDH GIST

В настоящее время выделяют три варианта dSDH GIST: спорадические ГИСО, триада Карнея и диада Карнея (синдром Карнея-Стратакиса).

Спорадические dSDH GIST клинически проявляются наличием множественных ГИСО в желудке. Причиной возникновения дефицита фермента могут быть как соматические мутации, так и эпигеномные нарушения в генах различных субъединиц SDH.

Триада Карнея – синдром, который характеризуется возникновением множественных синхронных или метахронных опухолей: ГИСО желудка, параганглиома и хондрома в легких. Причиной возникновения синдрома является метилирование промотора гена SDHC.

Триада Карнея – спорадическое заболевание и не наследуется. Как правило, болеют молодые женщины, у которых

Рис. 2. Данные КТ до начала лечения: а – опухоль желудка (белая стрелка), а – метастазы в печени (красные стрелки); б – хондрома в левом легком (синяя стрелка).
Fig. 2. Computed tomography (CT) data before the treatment: a – the tumor of the stomach (white arrow), a – liver metastases (red arrows); b – chondroma of the left lung (blue arrow).

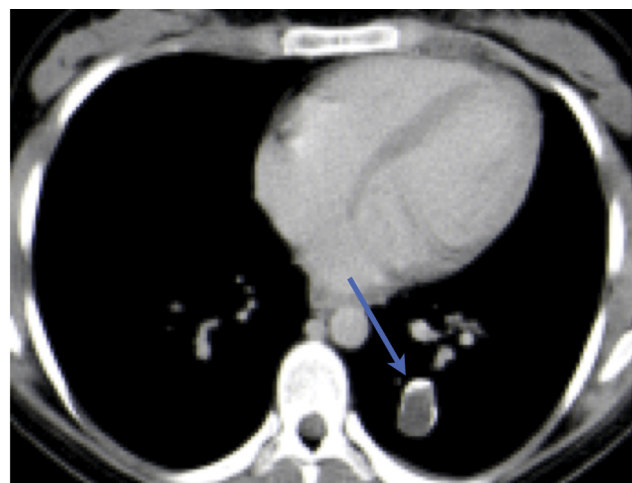
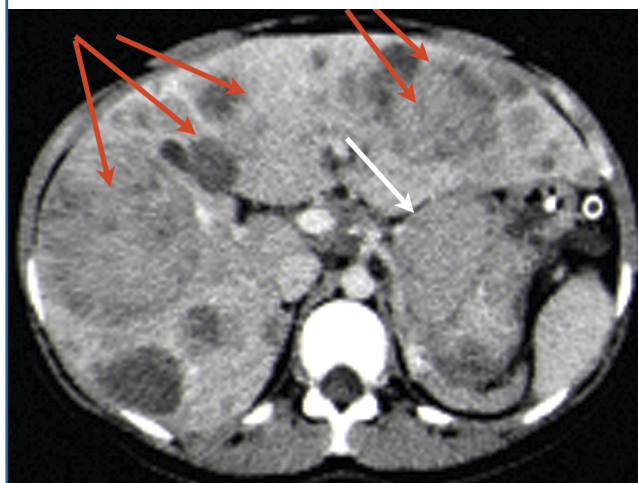
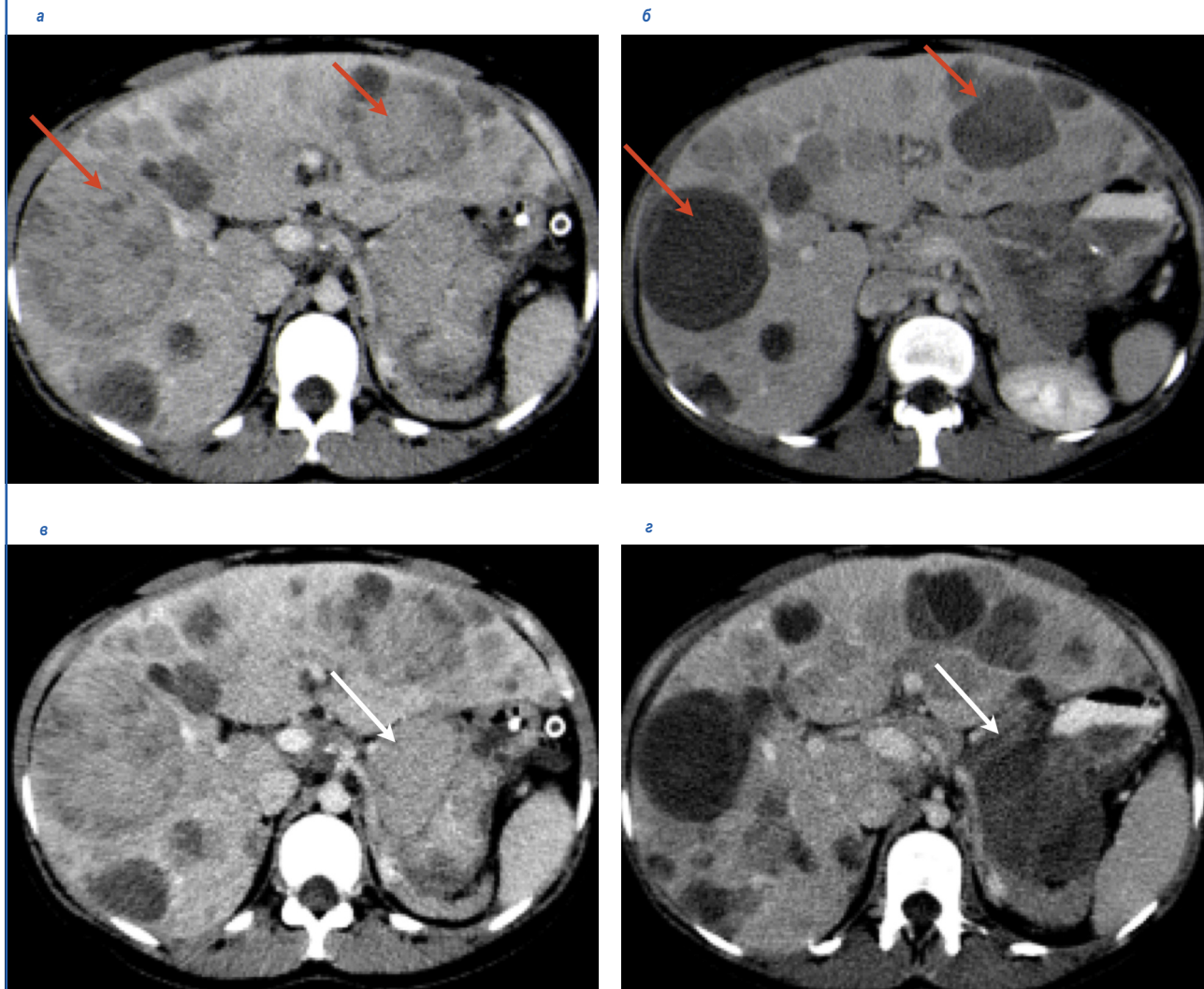


Рис. 3. КТ в динамике на фоне приема иматиниба: а, в – до начала лечения, а – метастазы в печени, в – опухоль в желудке (февраль 2019 г.), б – через 2 мес терапии (апрель 2019 г.) – кистозная трансформация метастазов в печени, г – через 2 мес терапии, кистозная трансформация опухоли в желудке.
 Fig. 3. Dynamic CT scanning against the background of applying imatinib: a, c – before the treatment, a – liver metastases, c – the tumor of the stomach (February 2019), b – after 2 months of therapy (April 2019) – cystic transformation of the liver metastases, d – after 2 months of therapy, cystic transformation of the tumor of the stomach.



выявляются множественные ГИСО желудка с метастазами в лимфатических узлах, параганглиомы и хондромы в легких [11, 12]. Полная триада Карнея встречается редко. Чаще встречается неполная триада Карнея, которая, как правило, проявляется множественными ГИСО желудка и хондромами в легких. К 1999 г. Carney собрал материал по 79 случаям триады, названной в честь его имени: у 17 (22%) пациентов триада была полной, а у 62 (78%) были только 2 опухоли из 3. На 2011 г. в мировой медицинской литературе описаны 104 случая триады Карнея, из которых 22 являются полными [13].

dSDH GIST имеют клинические отличия от ГИСО с мутациями *KIT/PDGFR*. Для этих опухолей характерны ранний возраст, синхронные множественные ГИСО желудка, метастазирование в лимфатические узлы и индолентное течение (см. таблицу).

Терапия dSDH ГИСО. Иматиниб, сунитиниб, регорафениб

Для терапии диссеминированных ГИСО с мутациями *KIT, PDGFR* применяются иматиниб, сунитиниб и регорафениб. Иматиниб является стандартом 1-й линии лечения. Однако для dSDH GIST применение иматиниба не рекомендуется в связи с отсутствием эффекта, что объясняется интактностью тирозинкиназ *KIT* и *PDGFR*.

S. Voikos и соавт. опубликовали результаты лечения иматинибом 49 больных dSDH GIST, и только у 1 пациента был отмечен ответ на терапию [5].

Сунитиниб и регорафениб в отличие от иматиниба обладают антиангиогенной активностью: сунитиниб блокирует VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3, регорафениб – VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3 и TIE2, чем объясняется их противоопухолевый эффект при dSDH ГИСО. S. Voikos и соавт. описали объективный ответ у 7 из 38 пациентов dSDH GIST, получивших сунитиниб.

Опубликованы результаты лечения регорафенибом больных dSDH GIST: у 6 из 6 больных был отмечен объективный ответ [14].

Клиническое наблюдение

У пациентки К. 21 года при обследовании по поводу болей в правом подреберье в январе 2019 г. выявлены опухоль желудка с метастазами в печени и по брюшине, хондрома в левом легком (рис. 2). Выполнена биопсия метастаза в печени, при гистологическом исследовании – ГИСО эпителиоидноклеточного строения с положительной экспрессией CD-117. При молекулярно-генетическом исследовании мутаций генов *C-KIT, PDGFR* не выявлено. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании выявлен дефицит *SDHB*. Таким образом, у пациентки установлен диагноз неполной триады Карнея.

С января 2019 г. пациентка принимала иматиниб в дозе 400 мг/сут, который был назначен до получения результатов молекулярно-генетического и ИГХ-исследований. При повторном визите через 4 нед пациентка отметила улучшение общего состояния, в связи с чем, несмотря на полученные результаты молекулярно-генетического и ИГХ-исследований, было принято решение о продолжении терапии

иматинибом. Через 2 мес терапии, в апреле 2019 г., по данным компьютерной томографии (КТ), отмечена положительная динамика – уменьшение размеров и плотности метастазов в печени и опухоли желудка (рис. 3).

Эффект длился с февраля по сентябрь 2019 г. При контрольном обследовании в сентябре 2019 г. выявлено прогрессирующее заболевание, проявившееся ростом метастазов по брюшине в парагастральной области, при дальнейшем уменьшении метастазов в печени, уменьшении опухоли в желудке.

Таким образом, пациентка принимала иматиниб в течение 8 мес с эффектом, несмотря на отсутствие мутаций *KIT* и *PDGFRA* и *dSDH*.

Выводы

Наше редкое наблюдение демонстрирует эффективное применение иматиниба при неполной триаде Карнея. Тем не менее мы считаем, что эффекта на терапию иматинибом удастся достичь редко, и не рекомендуем применение иматиниба при *dSDH* GIST.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279 (5350): 577–80.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438 (1): 1.
- Corless CL, Schroeder A, Griffith D et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005; 23 (23): 5357.
- Gill AJ, Chou A, Vilain R et al. Immunohistochemistry for SDHB Divides Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) into 2 Distinct Types. *Am J Surg Pathol* 2010; 34 (34): 636–44.
- Boikos SA, Pappo AS, Killian JK et al. Molecular subtypes of KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors: a report from the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncol* 2016; 2 (7): 922–8.
- Miettinen M, Lasota J. Succinate dehydrogenase deficient gastrointestinal stromal tumors (GISTs) – a review. *Int J Biochem Cell Biology* 2014; 53: 514–9.
- The Noble Prize in Physiology or Medicine 1931. www.nobelprize.org/prizes/medicine/1931
- Selak MA, Armour SM et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-prolyl hydroxylase. *Cancer Cell* 2005; 7: 77–85.
- Pozza ED, Dando I, Pacchiana R et al. Regulation of succinate dehydrogenase and role of succinate in cancer. *Semin Cell Dev Biol* 2019; S1084-9521(19)30056-4.
- Eijkelenkamp K, Osinga T, Links T. Clinical implications of the oncometabolite succinate in SDHx-mutation carriers. *Clin Genetics* 2020; 97: 39–53.
- Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med* 2009; 266 (1): 43–52.
- Haller F, Moskalev EA, Faucz FR. Aberrant DNA hypermethylation of SDHC: a novel mechanism of tumor development in Carney triad. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21 (4): 567–77. DOI: 10.1530/ERC-14-0254
- Zhang L, Thomas C et al. Gastric Stromal Tumors in Carney Triad Are Different Clinically, Pathologically, and Behaviorally From Sporadic Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors: Findings in 104 Cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34 (1): 53–64.
- Ben-Ami E, Barysaukas CM, von Mehren M et al. Long-term follow-up results of the multicenter phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of standard tyrosine kinase inhibitor therapy. *Ann Oncol* 2016; 27 (9): 1794–9

Информация об авторах / Information about the authors

Филоненко Дарья Александровна – канд. мед. наук, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: shubina_d@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7224-3111

Мещеряков Андрей Альбертович – д-р мед. наук, зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) №3, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: a_meshcheryakov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6009-653X

Архири Петр Петрович – канд. мед. наук, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: arhiri@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6791-2923

Никулин Максим Петрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: maximpetrovich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9608-4696

Колобанова Евгения Сергеевна – врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: evgesha.16.kolobanova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1563-0983

Daria A. Filonenko – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: shubina_d@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7224-3111

Andrey A. Meshcheryakov – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: a_meshcheryakov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6009-653X

Petr P. Arkhiri – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: arhiri@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6791-2923

Maxim P. Nikulin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: maximpetrovich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9608-4696

Evgeniia S. Kolobanova – radiologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: evgesha.16.kolobanova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1563-0983

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020