

Холангиоканцерогенез и таргетная терапия холангиокарциномы

А.А. Грицкевич^{1,2}, Б.Н. Гурмиков¹, Т.П. Байтман^{1✉}, bit.t@mail.ru, А.Н. Шипилова¹, А.А. Пайчадзе³, А.В. Чжао¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Холангиокарцинома включает высоко гетерогенную группу злокачественных опухолей билиарного тракта, развивающихся из эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков. Заболеваемость холангиокарциномой растет во всем мире, и в настоящее время на долю ее приходится около 15% всех первичных опухолевых заболеваний печени и до 3% злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Бессимптомное, но весьма агрессивное течение этих опухолей в сочетании с низкой чувствительностью к цитотоксической терапии способствует достаточно высокой смертности от этого заболевания, составляющей до 2% в структуре онкологической смертности в мире. Высокая гетерогенность холангиокарциномы на геномном, эпигенетическом и молекулярном уровнях значительно снижает эффективность доступных методов лечения. В последние десятилетия разрабатываются новые диагностические инструменты и методы лечения, призванные улучшить результаты лечения больных холангиокарциномой. Распространенность мутаций гена *BRAF* ассоциирована с возникновением различных опухолей, в том числе холангиокарциномы. В настоящее время зарегистрировано более 30 мутаций в гене *BRAF*, обладающих онкогенным потенциалом. В основном затрагивается кодон V600, происходит аминокислотная замена, которая в конечном итоге приводит к тому, что белок *BRAF* становится постоянно активным, даже в отсутствие факторов роста. Дабрафениб – ингибитор белка *BRAF*, который в мутировавших клетках находится в постоянной гиперактивной форме. Применение дабрафениба в качестве монотерапии приводит к развитию резистентности через 6–7 месяцев. Для предотвращения резистентности дабрафениб используется вместе с траметинибом, ингибитором *MEK*, который также блокирует путь киназы *Ras-Raf-MEK-MAPK*.

Ключевые слова: холангиокарцинома, таргетная терапия, дабрафениб, холангиоканцерогенез, мутация гена *BRAF*, хирургическое лечение, молекулярно-генетическое исследование

Для цитирования: Грицкевич А.А., Гурмиков Б.Н., Байтман Т.П., Шипилова А.Н., Пайчадзе А.А., Чжао А.В. Холангиоканцерогенез и таргетная терапия холангиокарциномы. *Медицинский совет*. 2021;(20):101–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-101-109>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cholangiocarcinogenesis and targeted therapy for cholangiocarcinoma

Alexander A. Gritskevich^{1,2}, Beslan N. Gurmikov¹, Tatiana P. Baitman^{1✉}, bit.t@mail.ru, Anna N. Shipilova¹, Anna A. Paichadze³, Alexey V. Chzhao¹

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Cholangiocarcinoma includes a highly heterogeneous group of malignant tumors of the biliary tract, developing from the epithelium of the intra- and extrahepatic bile ducts. The incidence of cholangiocarcinoma is growing worldwide and currently accounts for about 15% of all primary neoplastic diseases of the liver and up to 3% of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract. The asymptomatic course of these tumors in combination with a very aggressive course and low sensitivity to cytotoxic therapy contributes to a fairly high mortality rate from this disease, amounting to up to 2% in the structure of cancer mortality in the world. The high heterogeneity of cholangiocarcinoma at the genomic, epigenetic and molecular levels significantly reduces the effectiveness of the available treatments. In recent decades, new diagnostic tools and treatment methods have been developed to improve the results of treatment of patients with cholangiocarcinoma. The prevalence of *BRAF* gene mutations is associated with the occurrence of various tumors, including cholangiocarcinoma. Currently, more than 30 mutations in the *BRAF* gene with oncogenic potential have been registered. Basically, the V600 codon is affected, an amino acid change occurs, which ultimately leads to the fact that the *BRAF* protein becomes constantly active, even in the absence of growth factors. Dabrafenib is an inhibitor of the *BRAF* protein, which is permanently overactive in mutated cells. The use of dabrafenib as monotherapy leads to the development of resistance after 6–7 months. Dabrafenib is used with trametinib, a *MEK* inhibitor that also blocks the *Ras-Raf-MEK-MAPK* kinase pathway, to prevent the resistance.

Keywords: cholangiocarcinoma, targeted therapy, dabrafenib, cholangiocarcinogenesis, *BRAF* gene mutation, surgical treatment, molecular genetic research

For citation: Gritskevich A.A., Gurmikov B.N., Baitman T.P., Shipilova A.N., Paichadze A.A., Chzhao A.V. Cholangiocarcinogenesis and targeted therapy for cholangiocarcinoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):101–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-101-109>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Холангиокарцинома (ХК) представляет собой группу опухолей, развивающихся из эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков. Термин ХК подразумевает 3 типа опухолей с различными факторами риска, свойствами и лечебными подходами. На опухоли билиарного тракта приходится около 3% всех опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При этом внутривнутрипеченочная ХК составляют примерно 10% случаев первичного рака печени, на опухоль Клацкина (воротная ХК) и дистальную ХК приходится 50% и 40% случаев соответственно [1]. Отмечена тенденция к росту заболеваемости ХК в мире, преимущественно за счет внутривнутрипеченочной ХК [2, 3]. ХК принято считать опухолью с неблагоприятным прогнозом. Несмотря на достижения в разработке новых методов диагностики и лечения ХК, прогноз пациентов существенно не улучшился за последнее десятилетие, при этом пятилетняя общая выживаемость (ОВ: 7–20%) и частота рецидивов опухоли после резекции все еще неутешительны [4–11].

До недавнего времени единственным эффективным подходом к лечению было хирургическое вмешательство, однако оно приемлемо только для 25–30% пациентов с впервые выявленной ХК [12, 13]. У 35% пациентов, прошедших радикальную операцию по поводу ХК, в течение 2 лет после неё развивается рецидив [2].

Пятилетняя ОВ пациентов с впервые выявленными местнораспространенными и метастатическими формами ХК невысока – не более 10% [14]. Системная терапия – основа лечения метастатической ХК. Химиотерапия на основе комбинации гемцитабина и цисплатина является стандартом первой линии терапии местнораспространенной или метастатической ХК на протяжении последнего десятилетия [5]. Одной из ключевых работ по данной теме стало рандомизированное исследование III фазы ABC-02, в котором сравнивалось воздействие комбинации гемцитабина с цисплатином и монотерапии гемцитабином. Выборка была представлена 410 больными с ХК [15]. Медиана выживаемости (МВ) пациентов, получивших терапию цисплатином с гемцитабином, значительно превышала таковую при монотерапии гемцитабином (11,7 и 8,1 мес. соответственно; ОР 0,64; 95% ДИ, 0,52–0,80; $p < 0,001$) [15]. Аналогичные результаты получены в исследовании II фазы ВТ22 у японских пациентов и подтверждены мета-анализом этих двух исследований [16, 17].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ХОЛАНГИОКАНЦЕРОГЕНЕЗА

Хроническое воспаление и холестаз играют ключевую роль в холангиокаncerогенезе. Хронический воспалительный процесс характеризуется повышением синтеза медиаторов воспаления, преимущественно интерлейкина 6 (IL-6), фактора некроза опухоли (TNF), циклооксигеназы 2, а также активацией сигнальных путей Wnt, что способствует неопластическому процессу, повреждая протоонкогены, белки восстановления ДНК и гены-супрессоры опухолей. Повышение уровня желчных кислот при холестазе ведет к снижению pH, нарушению апоптоза и активации сигнальных ERK1/2, Akt и NF-κB, что способствует пролиферации, миграции и выживанию клеток. Другими медиаторами, участвующими в холангиокаncerогенезе являются трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF) [18].

Крупные исследования с применением секвенирования нового поколения расширили понимание механизма генетических и эпигенетических изменений при ХК [19–29]. Так, были выявлены типичные варианты повреждения ДНК и геномной нестабильности (мутации *TP53*, *CDKN2A*, *CCND1*, *ATM*, *ROBO2*, *BRCA1* и *BRAC2*, *IDH1* и *IDH2*, *KRAS*, *ERBB1–3*, *BRAF*, *PIK3CA*, *PTEN*, *STK11*, *SMAD4* и *FGFR1–3*), амплификации и эпигенетические изменения, в том числе (де-) метилирование гистонов (*MLL2*, *MML3*, *KMT2C*, *KDM4A*, *KDM5D*, *KDM6A* и *KDM6B*) [30, 31]. В настоящее время доказано, что молекулярно-генетическое тестирование позволяет прогнозировать естественное клиническое течение и терапевтическую чувствительность ХК [27, 32].

Не так давно было установлено, что анатомические подтипы ХК отличаются не только по клиническим проявлениям, но и по молекулярно-генетическим характеристикам [19, 33]. В нескольких исследованиях были выявлены изменения генов, характерные для внутри- и внепеченочной ХК. Несмотря на ограниченный объем выборки, J. Putra et al. сообщают, что для внутривнутрипеченочной ХК более характерны мутации *IDH1/2* и *NRAS*, тогда как при воротной ХК выявляют в основном мутации *TP53* (75%), *KRAS* (50%) и *BRAF* (12,5%) [34]. H. Nakamura et al., проанализировав 137 случаев внутривнутрипеченочной ХК и 74 случая внепеченочной ХК, получили схожие результаты: при внутривнутрипеченочной ХК чаще определяли мутации *IDH1/2*, *BAP1*, *FGFR2*, а при внепеченочной – *PRKACA*, *ARID1B*. Общими для ХК сочли мутации *KRAS*, *NRAS*, *TP53* [19].

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ RAS–МАРК: МУТАЦИИ *BRAF*

Активация сигнального пути RTK встречается с примерно равной частотой при ХК различных подтипов и связан с более плохим прогнозом [35, 36]. RTK, в свою очередь, способствует активации сигнальных путей RAS–MAPK и PI3K–АКТ–mTOR. При этом ключевыми регуляторами этих сигнальных путей являются гены *KRAS*, *MEK*, *BRAF*, *PI3K* и др., и мутации этих генов приводят к чрезмерной активации сигнальных путей, что лежит в основе холангиокарциногенеза. Таким образом, при выборе терапевтических стратегий актуальным является изучение мутаций этих генов. На *рис. 1* представлены основные сигнальные пути, участвующие в холангиокарциногенезе [31, 37].

Одной из наиболее изученных мутаций при опухолях различной локализации является мутация гена *BRAF*. В настоящее время описано более 50 мутаций *BRAF*, наиболее распространенными из них являются *V600E*. Мутации *BRAF* достаточно редки при ХК, их частота встречаемости варьирует в пределах 5–7% случаев [38]. Так, по данным исследования 926 случаев злокачественных новообразований (ЗНО) билиарного тракта, представленного в ходе ASCO Virtual 2020, мутации *BRAF* выявлены в 5,5%, мутации *BRAF V600E* – 1,5% случаев внутрипротоковой ХК [39].

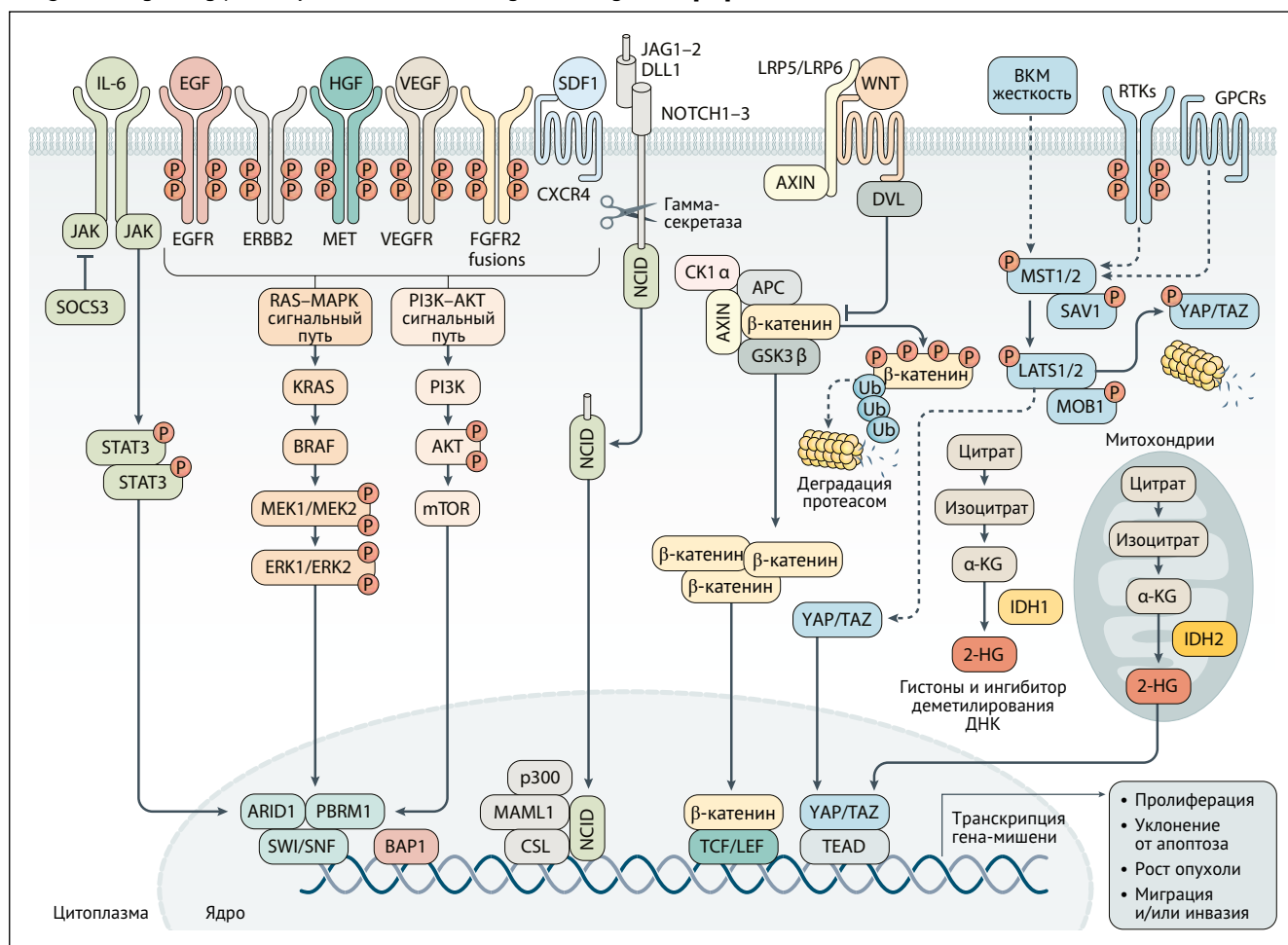
Возможности таргетного воздействия на мутации *BRAF* при опухолях желчевыводящих путей были впервые рассмотрены в «корзинном исследовании» (basket trial) II фазы, оценивавшем ингибитор *BRAF* вемурафениб в качестве монотерапии у ранее лечившихся пациентов с метастатической ХК. Монотерапия вемурафенибом имела весьма невысокие результаты: 1 из 8 пациентов дал частичный ответ, общий коэффициент чувствительности к терапии составил 12% [40].

Альтернативой стала попытка ингибировать другую часть рассматриваемого сигнального пути – MEK. Трaметиниб, высокоселективный ингибитор MEK, оказался достаточно эффективен и, по результатам исследования SWOG S1310, вошел в стандарт терапии второй линии при распространенной ХК у пациентов, получавших ранее лечение по схеме цисплатин + гемцитабин (*рис. 2*) [37].

К сожалению, в ходе более поздних исследований было установлено, что ингибиторы MEK в монотерапии и комбинации с цитотоксическими препаратами зачастую неэффективны при злокачественных опухолях билиарного тракта [41–44]. Так, биниметиниб не способствовал улучшению показателей ОБ и выживаемости до прогрессирования ни в качестве монотерапии, ни в сочетании с гемцитабином и цисплатином [42, 43].

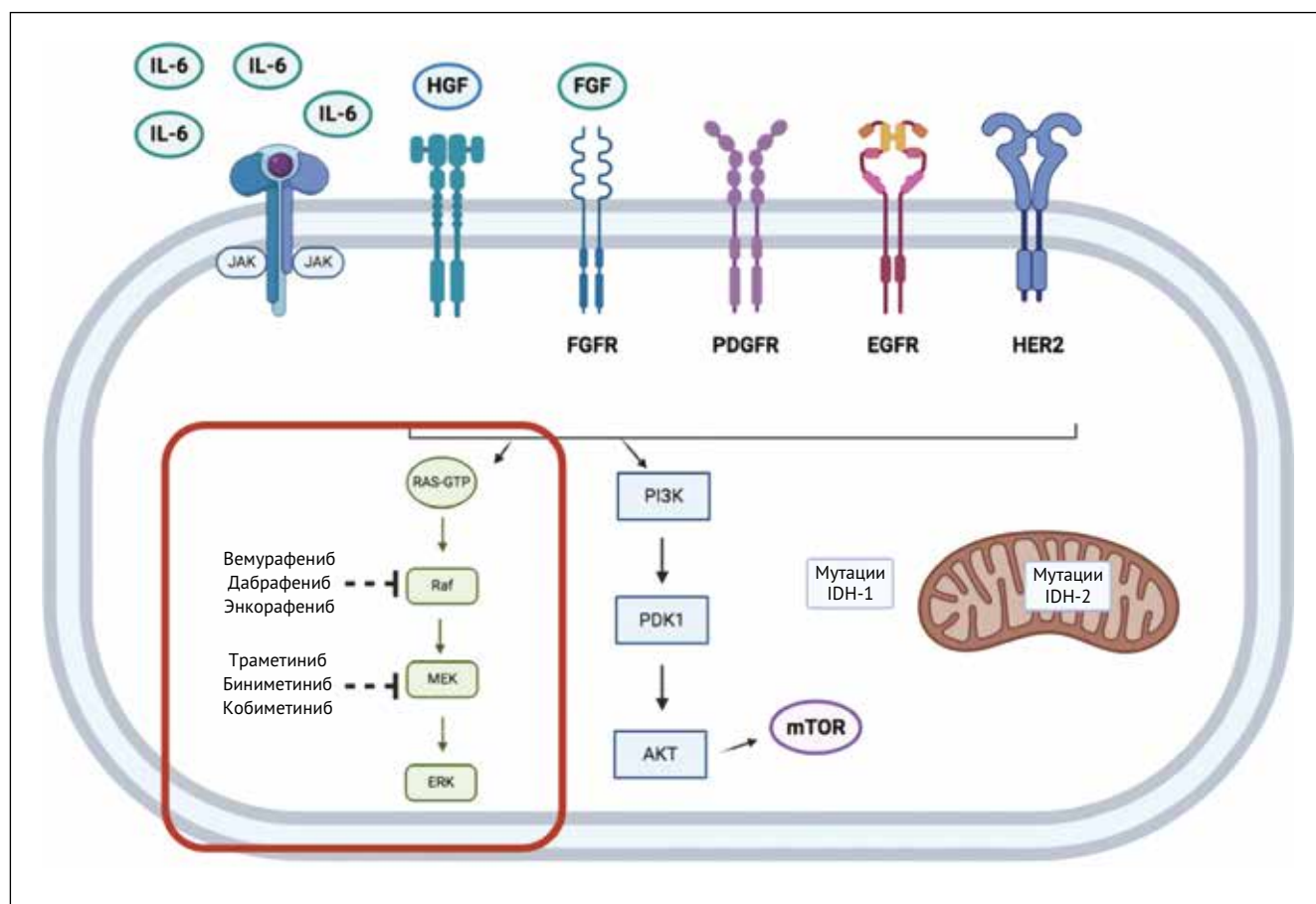
● **Рисунок 1.** Сигнальные пути, участвующие в холангиокарциногенезе [31]

● **Figure 1.** Signaling pathways involved in cholangiocarcinogenesis [31]



● **Рисунок 2.** Варианты блокирования сигнального пути RAS–MAPK [37]

● **Figure 2.** Options for blocking the RAS–MAPK signaling pathway [37]



Схожие результаты получены для траметиниба [44]. Несмотря на то, что траметиниб не показал ожидаемой эффективности для общей выборки пациентов, он позволил значимо продлить выживаемость до прогрессирования у носителей специфических мутаций, например, синонимичного варианта сплайсинга экзона 12 NF1 и потерей функции в ARID1A [43].

Как показал опыт лечения других злокачественных новообразований (ЗНО), даже при исходном ответе на монотерапию ингибиторами BRAF в большинстве случаев к препаратам этой группы постепенно развивается резистентность [45, 46]. Несмотря на относительно невысокие показатели выживаемости в общей выборке пациентов, доклинические и клинические исследования терапии ингибиторами BRAF и MEK продемонстрировали синергизм лекарственных средств этих групп и снижение риска развития резистентности ЗНО, в том числе ЗНО желчевыводящих путей. В различных публикациях, демонстрирующих клинические случаи и серии клинических случаев, показана эффективность сочетания дабрафениба и траметиниба у пациентов с ХК при мутации *BRAF V600E* [47, 48].

V. Subbiah et al. опубликовали результаты подгруппы пациентов с ХК, входящих в «корзинное исследование» ROAR, посвященное применению комбинации дабрафениб + траметиниб при различных солидных опухолях

с мутацией *BRAF V600E*. В этом открытом нерандомизированном исследовании II фазы 43 пациента с метастатической ХК получали терапию комбинацией дабрафениба, 150 мг 2 р. в сутки, и траметиниба, 2 мг 1 р/сут. Общий ответ на терапию составил 51%, медиана выживаемости без прогрессирования достигла 9 месяцев, медиана ОВ – 14 месяцев. Что также немаловажно, сочетание ингибиторов BRAF и MEK характеризовалось приемлемым профилем безопасности. Наиболее частым и неблагоприятным побочным эффектом было повышение гамма-глутамилтрансферазы, выявленное в 12% случаев.

Таким образом, на основании ROAR V. Subbiah et al. пришли к выводу о возможности успешного применения подобной комбинации препаратов в клинической практике у пациентов с мутацией *BRAF V600E*, что делает актуальным рутинное тестирование на соответствующую мутацию, особенно у пациентов с внутривенной ХК [49].

Дабрафениб – селективный ингибитор мутантной киназы *BRAF*. В настоящее время препарат одобрен для использования в качестве монотерапии или в комбинации с траметинибом (ингибитор митоген-активированной протеинкиназы (MAPK) киназы (MEK) при неоперабельной или метастатической меланоме с мутацией *BRAF*, распространенном немелкоклеточном раке легкого и анапластическом раке щитовидной железы, несущем мутацию *BRAF V600E*.

- **Рисунок 3.** МСКТ до операции. Опухоль 2–3 сегментов печени с инвазией в диафрагму и перикард
 ● **Figure 3.** Preoperative MSCT. Tumor of 2–3 liver segments with invasion into the diaphragm and pericardium



Онкогенные мутации гена *BRAF* ведут к активации сигнального пути RAS/RAF/MEK/ERK и стимуляции роста опухолевых клеток. Мутации гена *BRAF* с высокой частотой выявляются при специфических новообразованиях, включая меланому (примерно в 50% случаев). Наиболее часто наблюдающиеся мутации гена *BRAF V600E* и *V600K* составляют 95% мутаций гена *BRAF* у всех больных раком. В редких случаях могут выявляться другие мутации, такие как *V600D*, *V600G* и *V600R*.

Дабрафениб также ингибирует и изоферменты *CRAF* и *BRAF* дикого типа.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Приводим собственное клиническое наблюдение успешной терапии больной дабрафенибом и траметинибом с внутрипеченочной ХК (данные пациентки деидентифицированы и получено одобрение от локального этического комитета).

Пациентка 3., 38 лет, находилась на обследовании и лечении в НМИЦ хирургии им. Вишневского в ноябре–

декабре 2015 г. При МСКТ (рис. 3) была выявлена крупная опухоль, исходящая из 2–3 сегментов печени (8 см × 12 см × 9 см) с распространением на диафрагму и перикард (сT4N x M0).

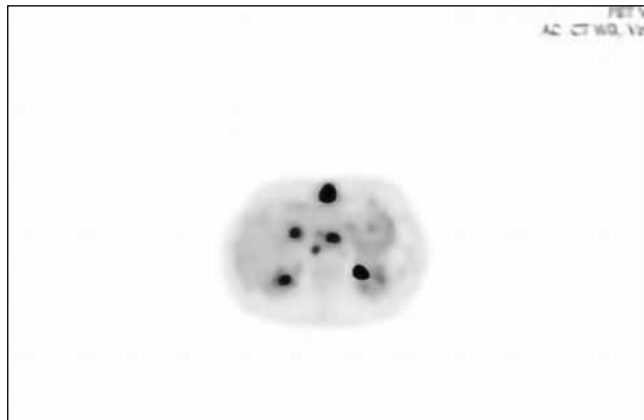
В декабре 2015 г. пациентке проведена операция – бисегментэктомия 2,3 с резекцией перикарда, лимфаденэктомия из гепатодуоденальной связки, холецистэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписана через 2 недели после операции. Макропрепарат представлен на рис. 4.

При гистологическом исследовании выявлена низкодифференцированная внутripеченочная холангиокарцинома левой доли печени (12 см × 7 см × 13 см) с периневральной и внутрисосудистой инвазией, вовлекающей капсулу печени и границу резекции R1, проникающую в диафрагму и перикард (pT4 pN1 (3/6) cM0; M8160 / 3, R1; Pn1; L1, V1). При иммуногистохимическом исследовании опухоль обнаруживает экспрессию: Цитокератин 7, Ki67, Бета-катенин. Опухолевые клетки отрицательны на Нер-Рар; Хромогранин А; Синаптофизин.

- **Рисунок 4.** Удаленный препарат: опухоль с частью перикарда
 ● **Figure 4.** Removed specimen: tumor with part of the pericardium



- **Рисунок 5.** ПЭТ. Прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии
- **Figure 5.** PET. Disease progression against the background of chemotherapy



Через 2 месяца после операции на позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) был выявлен ранний рецидив опухоли. Пациентка прошла 2 курса химиотерапии (ХТ) по схеме гемцитабин + цисплатин в следующем режиме: 1-й день – гемцитабин 1400 мг внутривенно, 2-й день – оксалиплатин 200 мг внутривенно, 8-й день – гемцитабин 1400 мг внутривенно. Однако после 2 курсов ХТ по данной схеме у больной отмечена прогрессия опухоли. Пациенткой также выполнено 2 курса иммунотерапии пембролизумабом, которая эффекта не дала.

В апреле 2016 г., то есть через 5 месяцев после операции, у пациентки развилась механическая желтуха из-за компрессии общего желчного протока метастатическими лимфатическими узлами гепатодуоденальной связки. Для купирования желтухи выполнено эндоскопическое билиодуоденальное стентирование. В мае 2016 г. были выявлены метастазы в забрюшинных лимфатических узлах, в легких, мягких тканях верхних и нижних конечностях, асцит.

На *рис. 5* представлена ПЭТ/КТ больной через шесть месяцев после операции, после 2 курсов химиотерапии и 2 курсов терапии пембролизумабом, где определяются множественные метастазы.

- **Рисунок 6.** ПЭТ/КТ через 59 месяцев после начала таргетной терапии. Нет данных о рецидиве опухоли
- **Figure 6.** PET/CT 59 months after initiation of targeted therapy. No evidence of tumor recurrence

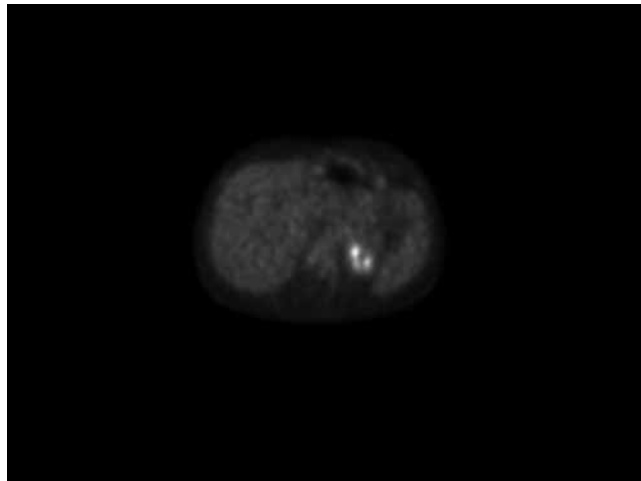


В дальнейшем проведено генетическое секвенирование нового поколения опухолевой ткани, которое выявило мутацию гена *BRAF V600E*. Принимая во внимание результаты генетического секвенирования и наличие специфических ингибиторов этого гена, была начата таргетная терапия в режиме off-label дабрафенибом 300 мг в день в сочетании с траметинибом 2 мг в день.

Через 3 месяца после начала терапии по данной схеме был зафиксирован первый положительный эффект, а через 7 месяцев был достигнута ремиссия с полным регрессом опухоли. Пациентка находится под активным наблюдением, и согласно ее последнему ПЭТ-сканированию, проведенному в апреле 2021 г., признаков рецидива опухоли не выявлено (*рис. 6*). Данное наблюдение представляет собой самую длительную ремиссию внутривенной холангиокарциномы на фоне таргетной терапии дабрафенибом в сочетании с траметинибом. Достигнутая ремиссия длится 56 месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Белки семейства RAF – ARAF, BRAF и CRAF (RAF1) – являются одним из ключевых элементов сигнального каскада MAPK, передающего сигнал от ростовых факторов (рецепторов клеточных мембран) в ядро клетки. В норме эти белки «принимают» активирующий сигнал от белков семейства RAS и «передают» его на белки семейства MEK. Мутации типа *BRAF* переводят белок BRAF в постоянно активированное состояние, что обеспечивает непрерывную стимуляцию, пролиферацию, независимую от внешних факторов. Ингибиторы мутантного белка BRAF, такие как дабрафениб и вемурафениб, блокируют этот патологический сигнал к пролиферации, но одновременно парадоксальным образом активируют белок CRAF, который начинает генерировать практически аналогичный, хотя и более слабый пролиферативный сигнал и передавать его белкам MEK. Таким образом, сочетание ингибиторов мутантного BRAF с ингибиторами MEK, такими как траметиниб и селуметиниб, обеспечивает максимальную противоопухолевую активность. Эффект



данных групп препаратов отмечен у пациентов с различными гистологическими типами BRAF-мутированных злокачественных опухолей: меланомой, ХК, колоректальным раком, немелкоклеточным раком легкого, саркомой мягких тканей, злокачественными глиомами и гемобластомами [50, 51].

Согласно зарубежным исследованиям распространенность мутаций гена *BRAF* невелика и, как правило, ассоциирована с возникновением различных опухолей: неходжкинской лимфомой, колоректальным раком, злокачественной меланомой, папиллярным раком щитовидной железы, немелкоклеточным раком легкого, глиобластомой и астроцитомой мозга. При внутривенной ХК мутация гена *BRAF* встречается значительно реже [52, 53]. В настоящее время зарегистрировано более 30 мутаций в гене *BRAF*, обладающих онкогенным потенциалом. В основном затрагивается кодон V600, происходит аминокислотная замена, которая в конечном итоге приводит к тому, что белок BRAF становится постоянно активным, даже в отсутствии факторов роста. В 90% случаев валин (V) является заменителем глутаминовой кислоты (E), поэтому мутации получили название *V600E* [54].

Дабрафениб – ингибитор белка BRAF, который в мутировавших клетках находится в постоянной гиперактивной форме. Применение дабрафениба в качестве монотерапии приводит к развитию резистентности через 6–7 месяцев. Для предотвращения резистентности дабрафениб используется вместе с траметинибом, ингибитором MEK, который также блокирует путь киназы Ras-Raf-MEK-MAPK [55].

Немаловажно, что опухоли различного гистогенеза с мутацией *BRAF V600E* различно отвечают на таргетную терапию. Так, при злокачественной меланоме монотерапия ингибиторами BRAF зачастую обладает достаточной эффективностью, но при BRAF-мутированном колоректальном раке необходимый эффект достигим только при сочетании ингибиторов BRAF с антителами против рецептора эпидермального фактора роста [50]. При ХК моно-

терапия ингибиторами BRAF показывает сравнительно невысокие результаты, а комбинированная терапия ингибиторами BRAF и MEK позволяет достичь выраженного регресса опухоли. Терапия по модели колоректального рака (вемурафениб + панитумумаб + иринотекан) в ряде случаев индуцировала полный регресс опухоли [56], однако ее целесообразность в настоящее время требует дальнейшего изучения [37].

Описанный клинический пример демонстрирует реализуемость и высокую эффективность персонализированного молекулярно-направленного лечения, основанного на подавлении патологически активированных внутриклеточных киназ при ХК с мутацией в гене *BRAF*. Приведенное в данной статье наблюдение подтверждает значимость поиска таргетируемых активирующих мутаций в ХК, устойчивых к стандартной цитотоксической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Холангиокарцинома представляет собой гетерогенную группу опухолей с ограниченным количеством возможных терапевтических опций. Аджувантная химиотерапия входит в стандарты клинической практики, однако лишь небольшая группа пациентов получает значимую клиническую пользу от стандартного противоопухолевого лечения. Направленный поиск таргетируемых молекулярно-генетических нарушений и микросателлитной нестабильности, в настоящее время проводимый только в клинических исследованиях или off-label, является потенциальным источником значимых терапевтических преимуществ. Успехи молекулярно-направленного лечения холангиокарциномы определяют необходимость более глубокого понимания биологических и генетических особенностей новообразований билиарного тракта.



Поступила / Received 23.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 11.10.2021

Принята в печать / Accepted 19.10.2021

Список литературы / References

- Бредер В.В., Базин И.С., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению билиарного рака. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2020;10(3s2):475–491. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-26>.
- Breder V.V., Bazin I.S., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V. Practical recommendations for drug treatment of biliary cancer. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: Practical Recommendations from RUSSCO*. 2020;10(3s2):475–491. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-26>.
- Tariq N.U., McNamara M.G., Valle J.W. Biliary tract cancers: Current knowledge, clinical candidates and future challenges. *Cancer Manag Res*. 2019;11:2623–2642. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S157092>.
- Brandi G., Tavoroli S. Asbestos and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cells*. 2020;9(2):421. <https://doi.org/10.3390/cells9020421>.
- Lindner P., Rizell M., Hafström L. The impact of changed strategies for patients with cholangiocarcinoma in this millennium. *HPB Surgery*. 2015;2015:736049. <https://doi.org/10.1155/2015/736049>.
- Kamsa-Ard S., Luvira V., Suwanrungruang K., Kamsa-Ard S., Luvira V., Santong C. et al. Cholangiocarcinoma: Trends, Incidence, and Relative Survival in Khon Kaen, Thailand From 1989 Through 2013: A Population-Based Cancer Registry Study. *J Epidemiol*. 2019;29(5):197–204. <https://doi.org/10.2188/jea.E20180007>.
- Strijker M., Belkous A., van der Geest L.G., van Gulik T.M., van Hooft J.E., de Meijer V. et al. Treatment and survival of resected and unresected distal cholangiocarcinoma: a nationwide study. *Acta Oncol*. 2019;58(7):1048–1055. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1590634>.
- Alabraba E., Joshi H., Bird N., Griffin R., Sturges R., Stern N. et al. Increased multimodality treatment options has improved survival for hepatocellular carcinoma but poor survival for biliary tract cancers remains unchanged. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(9):1660–1667. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.04.002>.
- Groot Koerkamp B., Wiggers J.K., Allen P.J., Besselink M.G., Blumgart L.H., Busch O.R. et al. Recurrence rate and pattern of perihilar cholangiocarcinoma after curative intent resection. *J Am Coll Surg*. 2015;221(6):1041–1049. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.09.005>.
- Komaya K., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Sugawara G., Mizuno T. et al. Recurrence after curative-intent resection of perihilar cholangiocarcinoma: analysis of a large cohort with a close postoperative follow-up approach. *Surgery*. 2018;163(4):732–738. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.08.011>.
- Cambridge W.A., Fairfield C., Powell J.J., Harrison E.M., Søreide K., Wigmore S.J., Guest R.V. Meta-analysis and meta-regression of survival after liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2021;273(2):240–250. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003801>.
- Spolverato G., Kim Y., Alexandrescu S., Marques H.P., Lamelas J., Aldighetti L. et al. Management and outcomes of patients with recurrent

- intrahepatic cholangiocarcinoma following previous curative-intent surgical resection. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(1):235–243. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4642-9>.
12. Brandi G, Rizzo A, Dall'Olio FG, Feliciani C, Ercolani G, Cescon M. et al. Percutaneous radiofrequency ablation in intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective single-center experience. *Int J Hyperthermia*. 2020;37(1):479–485. <https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1763484>.
 13. Wang Y, Li J, Xia Y, Gong R, Wang K, Yan Z. et al. Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1188–1195. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.5984>.
 14. Rizzo A, Ricci A.D, Tober N, Nigro M.C, Mosca M, Palloni A. et al. Second-line Treatment in Advanced Biliary Tract Cancer: Today and Tomorrow. *Anticancer Res*. 2020;40(6):3013–3030. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14282>.
 15. Valle J, Wasan H, Palmer D.H, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A. et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273–1281. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721>.
 16. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A. et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: A comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer*. 2010;103(4):469–474. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605779>.
 17. Valle J.W, Furuse J, Jitlal M, Beare S, Mizuno N, Wasan H. et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: A meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol*. 2014;25:391–398. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt540>.
 18. Labib P.L, Goodchild G, Pereira S.P. Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *BMC Cancer*. 2019;19(1):185. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5391-0>.
 19. Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, Shirota T, Elzawahry A, Kato M. et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet*. 2015;47:1003–1010. <https://doi.org/10.1038/ng.3375>.
 20. Borad M.J, Champion M.D, Egan J.B, Liang W.S, Fonseca R, Bryce A.H. et al. Integrated genomic characterization reveals novel, therapeutically relevant drug targets in FGFR and EGFR pathways in sporadic intrahepatic cholangiocarcinoma. *PLoS Genet*. 2014;10(2):e1004135. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004135>.
 21. Ross J.S, Wang K, Gay L, Al-Rohil R, Rand J.V, Jones D.M. et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist*. 2014;19(3):235–242. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0352>.
 22. Wu Y.M, Su F, Kalyana-Sundaram S, Khazanov N, Ateeq B, Cao X. et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. *Cancer Discov*. 2013;3(6):636–647. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0050>.
 23. Sia D, Losic B, Moeini A, Cabellos L, Hao K, Revill K. et al. Massive parallel sequencing uncovers actionable *FGFR2-PPH1N1* fusion and *ARAF* mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun*. 2015;6:6087. <https://doi.org/10.1038/ncomms7087>.
 24. Jusakul A, Cutcutache I, Yong C.H, Lim J.Q, Huang M.N, Padmanabhan N. et al. Whole-genome and epigenomic landscapes of etiologically distinct subtypes of cholangiocarcinoma. *Cancer Discov*. 2017;7(10):1116–1135. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0368>.
 25. Chan-On W, Nairismägi M.L, Ong C.K, Lim W.K, Dima S, Pairojkul C. et al. Exome sequencing identifies distinct mutational patterns in liver fluke-related and non-infection-related bile duct cancers. *Nat Genet*. 2013;45(12):1474–1478. <https://doi.org/10.1038/ng.2806>.
 26. Ong C.K, Subimerb C, Pairojkul C, Wongkham S, Cutcutache I, Yu W. et al. Exome sequencing of liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Nat Genet*. 2012;44(6):690–693. <https://doi.org/10.1038/ng.2273>.
 27. Nepal C, O'Rourke C.J, Oliveira D, Taranta A, Shema S, Gautam P. et al. Genomic perturbations reveal distinct regulatory networks in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2018;68(3):949–963. <https://doi.org/10.1002/hep.29764>.
 28. Zou S, Li J, Zhou H, Frech C, Jiang X, Chu J. et al. Mutational landscape of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun*. 2014;5:5696. <https://doi.org/10.1038/ncomms5696>.
 29. Farshidfar F, Zheng S, Gingras M.-C, Newton Y, Shih J, Robertson A.G. et al. Integrative genomic analysis of cholangiocarcinoma identifies distinct IDH- mutant molecular profiles. *Cell Reports*. 2017;18(11):2780–2794. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.033>.
 30. O'Rourke C.J, Munoz-Garrido P, Aguayo E.L, Andersen J.B. Epigenome dysregulation in cholangiocarcinoma. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*. 2018;1864(4 Pt B):1423–1434. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2017.06.014>.
 31. Banales J.M, Marin J.J.G, Lamarca A, Rodrigues P.M, Khan S.A, Roberts L.R. et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(9):557–588. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>.
 32. Louis C, Papoutsoglou P, Coulouarn C. Molecular classification of cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(2):57–62. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000611>.
 33. Valle J.W, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu, A.X. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov*. 2017;7(9):943–962. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0245>.
 34. Putra J, de Abreu F.B, Peterson J.D, Pipas J.M, Mody K, Amos C.I. et al. Molecular profiling of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma using next generation sequencing. *Exp Mol Pathol*. 2015;99(2):240–244. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.07.005>.
 35. Andersen J.B, Spee B, Blechacz B.R, Avital I, Komuta M, Barbour A. et al. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors. *Gastroenterology*. 2012;142(4):1021–1031. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.005>.
 36. Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, Roayaie S, Ferrer J, Tabak B. et al. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology*. 2013;144(4):829–840. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.001>.
 37. Rizzo A, Federico A.D, Ricci A.D, Frega G, Palloni A, Pagani R. et al. Targeting BRAF-Mutant Biliary Tract Cancer: Recent Advances and Future Challenges. *Cancer Control*. 2020;27(1): 1073274820983013. <https://doi.org/10.1177/1073274820983013>.
 38. Chakrabarti S, Kamgar M, Mahipal A. Targeted therapies in advanced biliary tract cancer: an evolving paradigm. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2039. <https://doi.org/10.3390/cancers12082039>.
 39. Li W, Cui Y, Yin F, Peng L, Liu X, Shen Y. et al. BRAF mutation in Chinese biliary tract cancer patients. *J Clin Oncol*. 2020;38(15 Suppl.):e16678–e16678. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e16678.
 40. Hyman D.M, Puzanov I, Subbiah V, Faris J.E, Chau I, Blay J.Y. et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2015;373(8):726–736. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502309>.
 41. Kim R.D, McDonough S.L, El-Khoueiry A.B, T.S. Bekaii-Saab, S. Stein, V. Sahai. et al. SWOG S1310: randomized phase II trial of single agent MEK inhibitor trametinib vs. 5-fluorouracil or capecitabine in refractory advanced biliary cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):4016–4016. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4016.
 42. Finn R.S, Ahn D.H, Javle M.M, Tan Jr. B.R, Weekes C.D, Bendell J.C. et al. Phase 1b investigation of the MEK inhibitor binimetinib in patients with advanced or metastatic biliary tract cancer. *Invest New Drugs*. 2018;36(6):1037–1043. <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0600-2>.
 43. Lowery M.A, Bradley M, Chou J.F, Capanu M, Gerst S, Harding J.J. et al. Binimetinib plus gemcitabine and cisplatin phase I/II trial in patients with advanced biliary cancers. *Clin Cancer Res*. 2019;25(3):937–945. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1927>.
 44. Ikeda M, Ioka T, Fukutomi A, Morizane C, Kasuga A, Takahashi H. et al. Efficacy and safety of trametinib in Japanese patients with advanced biliary tract cancers refractory to gemcitabine. *Cancer Sci*. 2018;109(1):215–224. <https://doi.org/10.1111/cas.13438>.
 45. Hall R.D, Kudchadkar R.R. BRAF mutations: signaling, epidemiology, and clinical experience in multiple malignancies. *Cancer Control*. 2014;21(3):221–230. <https://doi.org/10.1177/107327481402100307>.
 46. Kudchadkar R.R, Gonzalez R, Lewis K. New targeted therapies in melanoma. *Cancer Control*. 2013;20(4):282–288. <https://doi.org/10.1177/107327481302000405>.
 47. Kocsis J, Árokészlási A, András C, Balogh I, Béres E, Déri J. et al. Combined dabrafenib and trametinib treatment in a case of chemotherapy-refractory extrahepatic *BRAF V600E* mutant cholangiocarcinoma: dramatic clinical and radiological response with a confusing synchronic new liver lesion. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8(2):E32–E38. <https://doi.org/10.21037/jgo.2017.01.06>.
 48. Lavingia V, Fakih M. Impressive response to dual BRAF and MEK inhibition in patients with BRAF mutant intrahepatic cholangiocarcinoma—2 case reports and a brief review. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(6):E98–E102. <https://doi.org/10.21037/jgo.2016.09.13>.
 49. Subbiah V, Lassen U, Élez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF^{V600E}-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(9):1234–1243. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30321-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30321-1).
 50. Hong D.S, Morris V.K, El Osta B, Sorokin A.V, Janku F, Fu S. et al. Phase 1B Study of Vemurafenib in Combination with Irinotecan and Cetuximab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer with BRAF V600E Mutation. *Cancer Discov*. 2016;6(12):1352–1365. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0050>.
 51. Перегудова М.В., Зарецкий А.Р., Бредер В.В., Романова К.А., Мороз Е.А., Лактионов К.К., Лукьянов С.А. Эффективность таргетной терапии у пациентки с BRAF-позитивной метастатической холангиокарциномой. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(8):87–90. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-targetnoy-terapii-u-patsientki-s-braf-pozitivnoy-metastaticheskoy-holangiokartsinomoy>.
Peregudova M.V., Zaretsky A.R., Breder V.V., Romanova K.A., Moroz E.A., Laktionov K.K., Lukyanov S.A. The effectiveness of targeted therapy in a patient with BRAF-positive metastatic cholangiocarcinoma. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and*

- Clinical Gastroenterology*. 2017;(8):87–90. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-targetnoy-terapii-u-patsientki-s-braf-pozitivnoy-metastaticheskoy-holangiokartsinomoy>.
52. Gibiino G., Fabbri C., Fagioli S., Ianiro G., Fornelli A., Cennamo V. Defining the biology of intrahepatic cholangiocarcinoma: molecular pathways and early detection of precursor lesions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(4):730–741. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28272710/>.
 53. Bunyatov T., Zhao A., Kovalenko J., Gurmikov B., Vishnevsky V. Personalised approach in combined treatment of cholangiocarcinoma: a case report of healing from cholangiocellular carcinoma at stage IV. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(4):815–820. <https://doi.org/10.21037/jgo.2019.03.05>.
 54. Davies H., Bignell G.R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949–954. <https://doi.org/10.1038/nature00766>.
 55. Flaherty K.T., Infante J.R., Daud A., Gonzalez R., Keefe R.F., Sosman J. et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1694–1703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210093>.
 56. Silkin S., Startsev S., Krasnova M., Raskin G.A., Mitiushkina N.V., Iyevleva A.G. et al. Complete Clinical Response of BRAF-Mutated Cholangiocarcinoma to Vemurafenib, Panitumumab and Irinotecan. *J Gastrointest Cancer*. 2016;47(4):502–505. <https://doi.org/10.1007/s12029-015-9792-2>.

Информация об авторах:

Грицкевич Александр Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; профессор кафедры урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии, Российский университет дружбы народов, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>; grekaa@mail.ru

Гурмиков Беслан Нуралиевич, к.м.н., доцент, врач-хирург онкологического отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, <https://orcid.org/0000-0001-5958-3608>; gurmikov@mail.ru

Байтман Татьяна Павловна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>; bit.t@mail.ru

Шипилова Анна Николаевна, к.м.н., врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0003-2012-5938>; shipilova@ixv.ru

Пайчадзе Анна Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-7912-8055>; paian@mail.ru

Чжао Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>; chzhao@ixv.ru

Information about the authors:

Alexander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Urology, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Urology with courses Oncology, Radiology and Andrology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>; grekaa@mail.ru

Beslan N. Gurmikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Surgeon of the Oncology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5958-3608>; gurmikov@mail.ru

Tatiana P. Baitman, Postgraduate Student, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>; bit.t@mail.ru

Anna N. Shipilova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Oncology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2012-5938>; shipilova@ixv.ru

Anna A. Paichadze, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Chemotherapy, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7912-8055>; paian@mail.ru

Alexey V. Chzhao, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Oncology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>; chzhao@ixv.ru