

Для цитирования: Митюшкина Н.В., Имянитов Е.Н. Роль молекулярно-генетической диагностики в выборе терапии при опухолях билиарного тракта. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 130–141. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-130-141

For citation: Mitiushkina N. V., Imyanitov E. N. The role of molecular diagnostics in the choice of therapy for biliary tract cancers. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 130–141. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-130-141

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В ВЫБОРЕ ТЕРАПИИ ПРИ ОПУХОЛЯХ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

Н.В. Митюшкина, Е.Н. Имянитов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Аннотация

Цель исследования – оценить частоту и клиническое значение различных молекулярно-генетических нарушений при опухолях билиарного тракта и определить оптимальные методы их тестирования. **Материал и методы.** Проведен поиск литературных источников, содержащих сведения о предиктивных молекулярных маркерах, имеющих значение для выбора терапии при опухолях билиарного тракта, в базах данных PubMed и eLibrary за период с 2010 по 2023 г. В обзор включены данные 60 исследований. **Результаты.** Опухоли билиарного тракта отличаются плохим прогнозом и низкой чувствительностью к основным видам системной терапии. Тем не менее появление новых таргетных препаратов и назначение терапии на основе результатов молекулярно-генетического анализа могут увеличить продолжительность и улучшить качество жизни значительной части пациентов. К наиболее часто выявляемым во всех опухолях билиарного тракта клинически значимым нарушениям относятся амплификация/гиперэкспрессия гена *HER2* (5–20 % случаев), микросателлитная нестабильность (1–2 % случаев), мутация онкогена *BRAF V600E* (1–2 % случаев) и мутация онкогена *KRAS G12C* (около 1 % случаев). К специфическим таргетируемым нарушениям, характерным только для холангиокарцином внутривнутрипеченочной локализации, относятся абберрации гена, кодирующего рецептор фактора роста фибробластов 2, *FGFR2* (10–20 % случаев) и мутации в гене, кодирующем фермент изоцитратдегидрогеназу 1, *IDH1* (5–30 % случаев). К очень редким для опухолей билиарного тракта клинически значимым молекулярным маркерам относятся транслокации с участием генов рецепторных тирозинкиназ *NTRK1-3*, *RET*, *ALK* и *ROS1*. Также потенциально значимыми для выбора терапии являются мутации в генах системы репарации двунитевых разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации. Прежде всего, это гены *BRCA1/2*, наследственные мутации в которых, по данным двух исследований, характерны для 5–7 % пациентов с билиарным раком. Хотя значительная часть вышеперечисленных нарушений может быть выявлена при помощи традиционных молекулярно-биологических подходов, таких как ПЦР, ИГХ, FISH и секвенирование методом Сэнгера, комплексный анализ всех молекулярных маркеров, имеющих предиктивное значение при опухолях билиарного тракта, сложно осуществить без помощи секвенирования нового поколения (NGS). **Заключение.** Для улучшения результатов лечения пациентов с распространенным и метастатическим раком билиарного тракта путем индивидуализации лекарственной терапии необходимо проводить комплексный молекулярно-генетический анализ опухолевой ткани.

Ключевые слова: рак билиарного тракта, холангиокарцинома, рак желчного пузыря, таргетная терапия, *HER2*, *BRAF*, *MSI*, *FGFR2*, *IDH1*.

THE ROLE OF MOLECULAR DIAGNOSTICS IN THE CHOICE OF THERAPY FOR BILIARY TRACT CANCERS

N.V. Mitiushkina, E.N. Imyanitov

N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia
68, Leningradskaya St., Saint Petersburg, Pesochny village, 197758, Russia

Abstract

The aim of the study was to assess the frequency and clinical significance of various molecular genetic aberrations in biliary tract tumors and to determine the optimal methods of their testing. **Material and Methods.** We searched the literature sources containing information on predictive molecular markers relevant for the choice of therapy in biliary tract tumors in PubMed and eLibrary databases for the period from 2010 to 2023. Data from 60 studies were included in this review. **Results.** Biliary tract tumors are characterized by poor prognosis and low sensitivity to major systemic therapies. Nevertheless, the emergence of new targeting drugs and prescription of therapy based on the results of molecular genetic analysis can increase the life expectancy and improve the quality of life of a significant proportion of patients. The most frequently detected clinically significant abnormalities in all biliary tract tumors include *HER2* gene amplification/hyperexpression (5–20 % of cases), microsatellite instability (1–2 % of cases), *BRAF* V600E oncogene mutation (1–2 % of cases) and *KRAS* G12C oncogene mutation (about 1 % of cases). Specific targetable abnormalities unique to intrahepatic cholangiocarcinomas include aberrations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor 2, *FGFR2* (10–20 % of cases) and mutations in the gene encoding the enzyme isocitrate dehydrogenase 1, *IDH1* (5–30 % of cases). Very rare clinically significant molecular markers for biliary tract tumors include translocations involving the receptor tyrosine kinase genes *NTRK1-3*, *RET*, *ALK* and *ROS1*. Mutations in the genes of the DNA double-strand break repair system by the mechanism of homologous recombination are also potentially significant for the choice of therapy. First of all, these are *BRCA1/2* genes, hereditary mutations in which, according to two studies, are characteristic of 5–7 % of patients with biliary cancer. Although a significant part of the above-mentioned disorders can be detected by traditional molecular biological approaches such as PCR, IHC, FISH and Sanger sequencing, a comprehensive analysis of all molecular markers of predictive value in biliary tract tumors is difficult to perform without the help of next-generation sequencing (NGS). **Conclusion.** To improve treatment outcomes of patients with advanced and metastatic biliary tract cancer by individualizing drug therapy, it is necessary to perform comprehensive molecular genetic analysis of tumour tissue.

Key words: biliary tract cancer, cholangiocarcinoma, gallbladder cancer, targeted therapy, *HER2*, *BRAF*, *MSI*, *FGFR2*, *IDH1*.

Введение

Опухоли билиарного тракта – группа новообразований, анатомически подразделяющаяся на внутрипеченочные холангиокарциномы (опухоли внутрипеченочных желчных протоков), внепеченочные холангиокарциномы и опухоли желчного пузыря. Внепеченочные карциномы, в свою очередь, делятся на опухоли желчных протоков ворот печени, располагающиеся до или в месте слияния общего и пузырного протоков (другое название новообразований этого типа – опухоль Клацкина), и дистальные холангиокарциномы. Холангиокарцинома (ХК) – достаточно редкое заболевание в большинстве стран мира, где стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости составляет менее 2 на 100 000 населения, однако такие новообразования встречаются значительно чаще в регионах, эндемичных в отношении печеночного сосальщика [1, 2]. Другими важными факторами риска ХК являются инфекции вирусами гепатита В и С, а также некоторые хронические заболевания печени и органов билиарной системы [1, 3]. Рак желчного пузыря (РЖП) также относится к группе редких опухолей желудочно-кишечного тракта. Основным фактором риска для этого заболевания является желчекаменная болезнь, с распространенностью которой, а также с доступностью холецистэктомии связывают различия в частоте выявления РЖП в различных странах [2–4]. Злокачественные новообразования органов билиарного тракта характеризуются высокой летальностью, с общей 5-летней выживаемостью ниже 25 % [5, 6]. Отсут-

ствие специфических симптомов на ранних стадиях заболевания приводит к тому, что в большинстве случаев болезнь выявляется на этапе, когда радикальное хирургическое лечение уже невозможно или не приводит к полному удалению опухоли.

В лечении распространенного или неоперабельного билиарного рака в качестве первой линии терапии на протяжении более 10 последних лет применялась комбинация препаратов гемцитабина и цисплатина [6, 7]. В 2022 г. опубликованы результаты исследования III фазы TOPAZ-1, согласно которым добавление дурвалумаба (ингибитора контрольных точек иммунного ответа) к стандартной схеме гемцитабин + цисплатин приводило к достоверному увеличению медианы общей продолжительности жизни с 11,5 до 12,8 мес и медианы безрецидивной выживаемости с 5,7 до 7,2 мес [8]. При этом в группе пациентов, получавших дурвалумаб, почти 25 % были живы спустя 24 мес исследования, по сравнению с 10 % в группе пациентов, получавших плацебо. В некоторых клинических рекомендациях именно эту схему уже предлагается использовать в качестве предпочтительной первой линии терапии [9, 10]. На основании данных клинического исследования III фазы, KEYNOTE-966, опубликованных в июне 2023 г., можно утверждать, что и другой ингибитор белка запрограммированной гибели клеток PD-1 (англ. – Programmed cell death 1), пембролизумаб, обладает сопоставимой эффективностью и может применяться в той же схеме, что и дурвалумаб, при лечении опухолей билиарного тракта [11].

До последнего времени не существовало схем терапии с доказанной эффективностью для применения во второй и последующих линиях. Лишь в 2021 г. опубликованы результаты исследования, показавшего небольшое преимущество схемы FOLFOX (оксалиплатин с 5-фторурацилом и фолином кальция), во второй линии в сравнении с симптоматической терапией: наблюдалось увеличение медианы общей продолжительности жизни с 5,3 до 6,2 мес [12]. Ввиду низкой эффективности стандартной химиотерапии при опухолях билиарного тракта большое внимание уделяется возможности использования таргетных препаратов у тех пациентов, в новообразованиях которых обнаруживаются соответствующие генетические маркеры. В настоящем обзоре будут рассмотрены клинически значимые генетические изменения, характерные для опухолей билиарного тракта, связанные с ними возможности таргетной терапии и методы молекулярно-генетического тестирования, используемые для их выявления.

Молекулярные маркеры, имеющие значение для всех опухолей билиарного тракта: амплификация гена *HER2*, мутации *BRAF V600E* и *KRAS G12C*

Случаи амплификации/гиперэкспрессии гена *HER2 (ERBB2)* выявляются в 15–20 % случаев РЖП и ХК внепеченочной локализации и менее чем в 5 % случаев внутрипеченочной ХК [3, 13]. Как правило, статус гена *HER2* определяется с использованием иммуногистохимического анализа (ИГХ) или флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). При этом *HER2*-амплификация подтверждается методом FISH лишь в 60 % опухолей с гиперэкспрессией рецептора *HER2*, обнаруженной при помощи ИГХ [13]. Тестирование *HER2*-амплификаций и гиперэкспрессии мРНК этого гена возможно и при помощи методов, основанных на ПЦР, а также с использованием секвенирования нового поколения (англ. – next generation sequencing, NGS). Однако ввиду того, что для анализа этими методами используется нуклеиновые кислоты, извлеченные из образца ткани, содержащего как опухолевые, так и нормальные клетки, возможно получение ложно-негативного результата при низком содержании опухолевых клеток в образце, а также в случаях со значительной внутриопухолевой гетерогенностью.

При выявлении амплификации или гиперэкспрессии гена *HER2* пациенту с билиарным раком может быть назначена таргетная терапия комбинацией препаратов трастузумаб и пертузумаб [9, 10]. Данные препараты представляют собой антитела к двум разным участкам рецептора *HER2*. В исследовании MuPathway медиана времени до прогрессирования у предлеченных пациентов с опухолями билиарного тракта, получавших терапию комбинацией препаратов трастузумаб и пертузумаб, соста-

вила 4 мес, а медиана общей продолжительности жизни – 10,9 мес [14]. Трастузумаб дерукстекал (конъюгат моноклонального антитела с химиопрепаратом) и занидатамаб (биспецифическое антитело) также показали эффективность при лечении *HER2*-положительных билиарных опухолей в клинических испытаниях второй фазы [15, 16].

Активирующие точечные мутации в гене *HER2* могут быть обнаружены при анализе ДНК опухоли с использованием NGS. Таргетные препараты из группы ингибиторов *HER2* демонстрируют активность и в отношении новообразований с такими мутациями [17].

Мутация *BRAF V600E* встречается в 1–2 % всех опухолей билиарного тракта, наиболее часто – во внутрипеченочных ХК [18, 19]. Для анализа мутации *BRAF V600E* в клинике обычно используют стандартные молекулярно-генетические подходы, такие как ПЦР и секвенирование методом Сэнгера. Кроме того, данная мутация может быть выявлена с помощью диагностических NGS-панелей или полноэкзомного секвенирования опухолевой ДНК. Результаты клинического исследования второй фазы ROAR продемонстрировали клиническую эффективность комбинации препаратов дабрафиниба и траметиниба при лечении *BRAF V600E*-позитивных опухолей нескольких редких локализаций [20]. Медиана периода до прогрессирования для 43 пациентов с билиарным раком в этом исследовании составила 9 мес, а медиана общей продолжительности жизни – 13,5 мес. Монотерапия препаратом вемурафениб также может быть эффективна у этой категории пациентов [21].

Мутация *KRAS G12C*, хотя и является редкой в спектре *KRAS*-мутаций, выявляемых в билиарных опухолях, тем не менее обнаруживается не менее чем в 1 % новообразований этого типа [19, 22]. В клиническом исследовании второй фазы адаграсиба – специфичного ингибитора *KRAS* с мутацией *G12C* – частичные ответы наблюдались у 5/12 (41,7 %) пациентов с опухолями билиарного тракта, а продолжительность безрецидивной выживаемости составила 8,6 мес [22]. Тестирование мутации *KRAS G12C* не представляет сложности и может проводиться с использованием стандартных молекулярно-генетических подходов (ПЦР, секвенирование по Сэнгеру), а также NGS. Другие мутации в генах *KRAS* и *BRAF* часто обнаруживаются в опухолях билиарного тракта, но не имеют очевидного клинического значения в настоящее время.

Новые мишени для таргетной терапии, характерные для внутрипеченочных холангиокарцином: транслокации с участием гена *FGFR2* и мутации в гене *IDH1*

В период с 2019 по 2022 г. для клинического применения одобрены 4 препарата из нового класса селективных ингибиторов рецепторов фактора

роста фибробластов (англ. – fibroblast growth factor receptor, FGFR). Первый из них – эрдафитиниб, получивший ускоренное одобрение FDA в 2019 г., предназначен для лечения уротелиальной карциномы с определенными нарушениями в генах *FGFR2* и *FGFR3* [23], хотя в рамках клинических испытаний он также демонстрировал эффективность и при опухолях билиарного тракта [24]. Другие три препарата – пемигатиниб, инфигратиниб и футибатиниб – зарегистрированы для лечения местнораспространенной или метастатической ХК с перестройками (транслокациями) гена *FGFR2* [24]. При этом все перечисленные препараты обладают выраженной активностью в отношении рецепторов FGFR1-3, а эрдафитиниб и футибатиниб – также и FGFR4. В клинических испытаниях II фазы частота объективных ответов при применении пемигатиниба и инфигратиниба у пациентов с перестройками *FGFR2* составила 35,5 и 23,1 %, а медиана времени до прогрессирования – 6,9 и 7,3 мес соответственно [25, 26]. Объективные ответы при использовании футибатиниба в рамках клинического испытания были зарегистрированы у 42 % пациентов, а медиана времени до прогрессирования оказалась равной 9 мес [27]. Футибатиниб, в отличие от других препаратов из этой группы, является необратимым ингибитором киназы FGFR. В некоторых случаях он демонстрирует активность у пациентов с вторичной резистентностью, развившейся на фоне лечения другими FGFR-ингибиторами [24, 27]. Следует отметить, что назначение всех FGFR-ингибиторов до сих пор проводилось только в качестве второй и последующих линий терапии. В настоящее время ведутся испытания, имеющие целью оценить эффективность применения FGFR-ингибиторов в качестве терапии первой линии [24].

Транслокации/перестройки с участием гена *FGFR2* характерны для ХК внутрипеченочной локализации, где их частота составляет 10–15 %, и практически не встречаются в других опухолях билиарной системы [19, 24]. Кроме транслокаций, чувствительность к терапии FGFR-ингибиторами демонстрируют опухоли с определенными миссенс-мутациями (F276C, C382R) и делециями во внеклеточном домене гена *FGFR2*, не приводящими к сдвигу рамки считывания [28–30]. Футибатиниб, кроме того, эффективен и в отношении некоторых мутаций, расположенных в киназном домене рецептора, – именно такие мутации часто бывают связаны с вторичной резистентностью к FGFR-ингибиторам [24, 27]. Миссенс-мутации и делеции в гене *FGFR2* также выявляются преимущественно во внутрипеченочных ХК, но их частота существенно ниже по сравнению с *FGFR2*-транслокациями [19]. Ввиду большого разнообразия генов-партнеров транслокации с участием гена *FGFR2*, как правило, выявляют с использованием методов на основе NGS. Более подробно вопрос тестирования различных на-

рушений в генах семейства *FGFR* рассмотрен в отдельном обзоре [31].

Мутации в гене *IDH1* также выявляются почти исключительно во внутрипеченочных ХК, где их частота, по данным разных исследований, может составлять от 5 до 30 % (редко – до 50 %) [32]. Наблюдаемая вариабельность частоты *IDH1*-мутаций может объясняться различиями в этиологии опухолей билиарного тракта между регионами, где проводились исследования. Так, в опухолях, развившихся на фоне инфицирования печеночным сосальщиком, мутации в гене *IDH1* выявляются относительно редко [32].

В 2021 г. в США и в 2023 г. в Европе зарегистрирован препарат ивосидениб – первый ингибитор мутантного белка IDH1 для применения в качестве второй или последующей линии терапии при местнораспространенной или метастатической ХК с мутацией в гене *IDH1*. В исследовании III фазы ClarIDHu данный препарат позволил увеличить медиану безрецидивной выживаемости с 1,4 до 2,7 мес по сравнению с плацебо, что также сопровождалось увеличением медианы общей продолжительности жизни до 10,8 мес (медиана общей продолжительности жизни в группе пациентов, получавших плацебо, после учета перехода пациентов из одной группы в другую, оказалась равной 6 мес) [33]. При этом частота объективных ответов составляла лишь 2 %, что объясняется механизмом действия препарата: ивосидениб способствует дифференцировке опухолевых клеток, но не обладает прямым цитотоксическим действием. В исследовании ClarIDHu стабилизация наблюдалась у 51 % пациентов, получавших ивосидениб, против 28 % пациентов, получавших плацебо.

Почти все мутации, обнаруживаемые в гене IDH1, затрагивают единственный кодон – 132 [32]. Благодаря этому тестирование мутаций *IDH1* не представляет трудности и может проводиться при помощи стандартных лабораторных методик, основанных на ПЦР и/или секвенировании по Сэнгеру. Спектр *IDH1*-мутаций в ХК отличается от такового в глиомах, для которых также характерны мутации в генах *IDH1* и *IDH2*. Наиболее частой заменой, выявляемой в ХК, является R132C (64 % от всех *IDH1*-мутаций), реже обнаруживаются варианты R132L (14 %), R132G (12 %), R132S (4 %), R132H (3 %) и R132V (<1 %) [32]. Данные о спектре *IDH1*-мутаций необходимо учитывать при выборе и/или разработке методов молекулярно-генетического анализа ХК. Так, антитела к IDH1 с мутацией R132H, часто использующиеся при анализе глиом, где эта мутация является доминирующей, будут практически бесполезны при анализе ХК, где та же аминокислотная замена является минорной. Мутации за пределами кодона 132 выявляются менее чем в 1 % *IDH1*-позитивных ХК и, с большой вероятностью, не имеют функционального или клинического значения.

Редкие генетические изменения в рецепторных тирозинкиназах: транслокации с участием генов *NTRK1-3*, *RET*, *ALK* и *ROS1*, аберрации гена *MET*

В 2018–19 гг. для клинического применения одобрены 2 препарата, предназначенные для лечения любых типов опухолей с активирующими транслокациями генов рецепторных тирозинкиназ *NTRK1*, *NTRK2* или *NTRK3* – ларотректиниб и энтректиниб. Оба препарата, относящиеся к низкомолекулярным ингибиторам тирозинкиназ, продемонстрировали в клинических испытаниях высокую частоту объективных ответов – 57 и 75 % соответственно [34, 35]. Ответы на лечение данными препаратами, как правило, были длительными (более полугодя), и, кроме того, лечение сопровождалось относительно низкой частотой нежелательных побочных явлений. Как и в большинстве типов опухолей, транслокации с участием генов *NTRK1-3* в ХК встречаются очень редко, менее чем в 0,5 % случаев [36]. Тем не менее единичные случаи *NTRK*-позитивных ХК были включены в клинические испытания ларотректиниба и энтректиниба и продемонстрировали ответы на лечение, сопоставимые с другими типами новообразований [34, 35].

Ввиду редкости перестроек с участием генов семейства *NTRK* для скрининга на их наличие часто используют ИГХ, чувствительность и специфичность которой зависят от того, какой именно ген участвует в перестройке, и от типа опухоли [36]. Из-за большого количества генов-партнеров ПЦР редко применяется для тестирования *NTRK*-транслокаций. При этом метод, основанный на сравнении экспрессии 3'/5'-концевых фрагментов мРНК генов *NTRK1-3* при помощи ПЦР в реальном времени, также может быть использован как метод скрининга для отбора опухолей на исследование с использованием NGS [37]. Наиболее информативными являются методы выявления *NTRK*-транслокаций, основанные на высокопроизводительном секвенировании РНК, в том числе подходы с использованием таргетного обогащения [36, 37].

Данные о частоте перестроек с участием гена *RET* в опухолях билиарного тракта в литературе отсутствуют: по-видимому, такие события крайне редки. В то же время четыре случая ХК с *RET*-транслокациями оказались включены в клинические испытания двух препаратов из нового класса селективных *RET*-ингибиторов – пралсетиниба и селперкатиниба, и в 3/4 (75 %) случаев зарегистрированы частичные ответы на лечение [38, 39]. Опубликованы единичные отчеты о клинических случаях опухолей билиарного тракта с *ALK*- и *ROS1*-транслокациями: применение таргетных ингибиторов киназ *ALK* и *ROS1* в этих случаях сопровождалось выраженными клиническими ответами [40–42].

С учетом потенциальной пользы, которую могут получить некоторые пациенты при назна-

чении высокоэффективных препаратов из группы низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ, целесообразным представляется включение последовательностей генов *RET*, *ALK* и *ROS1* в таргетные NGS-панели, предназначенные для анализа опухолей билиарного тракта. Возможен также отбор пациентов на тестирование сложными и дорогостоящими методами (FISH, NGS) при помощи скрининговых методик, таких как ИГХ и анализ несбалансированной экспрессии 3'/5'-концевых фрагментов мРНК с помощью ПЦР в реальном времени. Следует отметить, что спектр выявляемых перестроек в билиарных опухолях может значительно отличаться от такового при раке легкого. Поэтому тестирование только известных вариантов *RET*-, *ALK*- и *ROS1*-транслокаций с использованием ПЦР или ампликонных NGS-панелей, предназначенных для исследования опухолей легкого, может приводить к получению ложно-отрицательных результатов.

Из нарушений, затрагивающих ген *MET*, в опухолях билиарного тракта описаны амплификации и перестройки. Частота обоих видов нарушений невелика: для амплификаций она составляет 1–2 %, для перестроек – около 0,5 % [19, 43, 44]. На примере единичных клинических наблюдений была показана возможность успешного применения таргетных ингибиторов киназы *MET* при лечении опухолей билиарного тракта с геном *MET*, активированным посредством амплификации или транслокации [45, 46]. Анализ амплификаций и транслокаций гена *MET* может производиться с использованием методов NGS или FISH. В качестве метода скрининга *MET*-амплификаций может использоваться ИГХ, однако этот подход, по-видимому, отличается достаточно низкой специфичностью [43].

Маркеры чувствительности к иммунотерапии

Опухоли билиарного тракта в целом плохо отвечают на монотерапию PD-1/PD-L1-ингибиторами [47]. Тем не менее могут существовать определенные группы пациентов, для которых данный вид терапии эффективен. В качестве маркеров чувствительности к иммунотерапии обычно рассматривают экспрессию PD-L1, высокую опухолевую мутационную нагрузку (англ. – tumor mutational burden, TMB) и микросателлитную нестабильность (англ. – microsatellite instability, MSI).

Экспрессию маркера PD-L1, как правило, оценивают при помощи ИГХ. Для этой цели могут быть использованы различные антитела, кроме того, различаются и критерии, используемые при оценке результатов. Это приводит к широкой вариабельности результатов, получаемых в разных исследованиях. В среднем, по данным метаанализа, положительными в отношении экспрессии PD-L1 являются около четверти всех опухолей билиар-

ного тракта [48]. Однако иммуногистохимический статус PD-L1 при этом типе новообразований, по-видимому, не связан с ответом на лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа как при назначении их в качестве монотерапии, так и в комбинации с гемцитабином и цисплатином [8, 11, 47].

Одним из показаний к назначению пембролизумаба является высокий уровень мутационной нагрузки в опухоли: 10 и более мутаций на 1 млн оснований (Мб) ДНК [49]. Определение мутационной нагрузки возможно только при помощи NGS. Показатель ТМВ может быть рассчитан на основании данных экзомного или таргетного секвенирования, однако используемая для этой цели таргетная панель должна покрывать не менее 1 Мб геномных последовательностей. Критерии и методы расчета ТМВ между исследованиями часто различаются.

Следует обратить внимание на то, что клиническое испытание KEYNOTE-158, по результатам которого высокий показатель ТМВ при любом типе опухоли был принят в качестве показания к назначению препарата, не включало ни одного случая билиарного рака с ТМВ ≥ 10 [49]. Это объясняется относительной редкостью таких случаев: по данным метаанализа, менее 5 % опухолей билиарного тракта имеют высокий уровень ТМВ [48]. В то же время исследование, проведенное D.J. McGrail et al. [50], показало, что значение ТМВ положительно коррелирует с ответом на иммунотерапию не во всех типах опухолей. В частности, те опухоли, при которых повышение мутационной нагрузки не сопровождалось увеличением инфильтрации CD8+ Т-лимфоцитами, не демонстрировали повышенной чувствительности к терапии ингибиторами контрольных точек даже при высоких значениях ТМВ. ХК, по результатам данного исследования, были отнесены именно к такому типу новообразований. Можно заключить, что в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек опухолей билиарного тракта с высоким уровнем ТМВ.

Микросателлитная нестабильность в опухолях билиарного тракта также обнаруживается достаточно редко, всего в 1–2 % случаев [19, 48]. Феномен MSI, проявляющийся в изменении длин микросателлитных повторов, является отражением дефекта системы репарации неспаренных оснований ДНК (англ. – deficient mismatch repair, dMMR) в опухолевых клетках. Распространенным методом тестирования MSI служит анализ длин нескольких выбранных микросателлитных повторов при помощи ПЦР и последующего капиллярного электрофореза. Иммуногистохимическое окрашивание основных белков, участвующих в репарации неспаренных оснований ДНК (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2), является методом анализа dMMR и часто используется в клинических лабораториях

для опосредованного выявления MSI-положительных опухолей. На практике по ряду причин результаты, получаемые при помощи этих двух методов, могут различаться. В качестве референтной методики теоретически может служить NGS, т. к. этот подход позволяет исследовать множество микросателлитных маркеров одновременно. Однако пока NGS редко используется для этой цели за рамками научных исследований, что связано отчасти с отсутствием стандартных подходов к анализу и интерпретации получаемых данных. Обнаружение MSI в опухоли имеет большое значение ввиду высокой чувствительности этой категории новообразований к иммунотерапии с использованием ингибитора PD-1 пембролизумаба. Так, по результатам клинического испытания второй фазы KEYNOTE-158 объективные ответы наблюдались у 40,9 % предлеченных пациентов с MSI/dMMR-положительным билиарным раком, а медиана выживаемости без прогрессирования и медиана общей выживаемости составили 4,2 и 19,4 мес соответственно [51]. Кроме того, опухоли билиарного тракта входят в спектр новообразований, ассоциированных с синдромом Линча [52]. Выявление MSI/dMMR в опухоли, в особенности у молодых пациентов и у людей с отягощенным семейным анамнезом, требует проведения генетического консультирования и поиска возможных наследственных мутаций в генах системы репарации неспаренных оснований ДНК.

Интригующие результаты были получены в недавно опубликованной работе W.Z. He et al. [53]. У 39/341 (11 %) пациентов с ХК внутривенной локализации в этом исследовании было обнаружено присутствие РНК вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) в опухоли. Авторы провели также ретроспективный анализ, по результатам которого оказалось, что применение PD-1/PD-L1-ингибиторов у ВЭБ-положительных (ВЭБ+) пациентов сопровождалось очень значительным увеличением медианы общей выживаемости – с 12,5 до 24,9 мес по сравнению с ВЭБ+ пациентами, в терапии которых не использовались PD-1/PD-L1-ингибиторы. В этом исследовании ВЭБ не был обнаружен ни в одной из 149 внепеченочных ХК, а также ни в одной из 208 опухолей желчного пузыря. Если результаты, полученные в работе W.Z. He et al. [53], будут подтверждены в независимых исследованиях, присутствие ВЭБ в ткани опухоли может быть признано еще одним маркером чувствительности к иммунотерапии при раке билиарного тракта наряду с MSI.

Нарушения в генах системы репарации дуплетных разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации

Дефицит гомологичной рекомбинации (англ. – homologous recombination deficiency, HRD) – вид геномной нестабильности, при котором клетка те-

ряет способность аккуратно восстанавливать ДНК при возникновении в ней двунитевых разрывов, используя в качестве матрицы сестринскую хроматиду [54]. Альтернативный механизм репарации таких повреждений – негомологичное воссоединение концов (англ. non-homologous end joining, NHEJ) – часто приводит к появлению делеций, транслокаций и других мутаций в месте разрыва ДНК. Герминальные мутации в генах – участниках процесса гомологичной рекомбинации, таких как *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* и *RAD51C*, являются причиной наследственных опухолевых синдромов. В опухолях у носителей таких мутаций часто обнаруживается инактивация или утрата второй копии поврежденного гена (т.н. потеря гетерозиготности) – именно это событие, как предполагают, приводит к дефициту гомологичной рекомбинации, накоплению соматических мутаций и развитию рака. В спорадических опухолях разных локализаций также часто обнаруживаются мутации в генах системы гомологичной рекомбинации. При этом следует учитывать, что для развития дефицита гомологичной рекомбинации в опухолевых клетках необходима инактивация обеих копий одного из генов, участвующих в репарации ДНК. Считается, что опухоли с дефицитом гомологичной рекомбинации (HRD-положительные опухоли) отличаются высокой чувствительностью к терапевтическим агентам, вызывающим повреждения ДНК, таким как производные платины, ингибиторы топоизомераз, алкилирующие агенты и PARP-ингибиторы.

Для выявления HRD-положительных новообразований обычно применяется один из следующих подходов. Мутации в генах репарации ДНК, как наследственные, так и соматические, могут быть выявлены при помощи таргетного или экзомного секвенирования ДНК. Для подтверждения наличия HRD в опухоли при этом рекомендуется проводить тест на потерю гетерозиготности, которая может выражаться как в утрате второй копии гена за счет ее делеции в ДНК, так и в значительном снижении (или полном отсутствии) ее экспрессии на уровне РНК. Фенотипическим проявлением HRD служит характерный профиль геномных нарушений, который может быть определен по данным полногеномного секвенирования опухолевой ДНК или же при помощи таргетного секвенирования с использованием специальных NGS-панелей и инструментов биоинформатической обработки данных. Однако нужно учитывать, что подобные тесты разрабатываются и используются преимущественно для анализа опухолей молочной железы и яичников, и их способность выявлять HRD-положительные опухоли других локализаций в настоящее время плохо изучена.

В опухолях билиарного тракта часто (почти в 30 % случаев) обнаруживаются мутации в различных генах, принимающих участие в процессе репарации ДНК посредством гомологичной реком-

бинации, в том числе в генах *ARID1A*, *BAP1*, *ATM*, *ATR*, *ATRXL*, *BRCA1/2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *WRN*, *BARD1*, *BLM*, *CHEK1/2*, *FANCA*, *PALB2*, *NBN* и *RAD50* [54]. При этом важно понимать, что не все подобные мутации приводят к развитию HRD. Наиболее последовательно связь между наличием инактивирующих мутаций, фенотипом HRD и ответом на специфическую терапию прослежена для генов *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* и *RAD51C* [54]. Большая часть мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК, обнаруживаемых в опухолях билиарного тракта, являются соматическими. Однако, по данным двух исследований, проведенных в США и Японии, 5–7 % всех случаев билиарного рака могут быть связаны с наследственными мутациями в генах *BRCA1/2*, *PALB2*, *RAD51D* и *BAP1* [55, 56]. Наиболее часто у пациентов с билиарным раком выявляют наследственные мутации в гене *BRCA2*. В настоящее время отсутствуют данные проспективных клинических исследований эффективности PARP-ингибиторов и других видов терапии у пациентов с HRD-положительными билиарными опухолями. В то же время опубликован ряд наблюдений, демонстрирующий успехи применения PARP-ингибитора олапариба, отдельно или в сочетании с пембролизумабом, в единичных клинических случаях. Продолжительные по времени клинические ответы были зарегистрированы у пациентов с наследственными и биаллельными соматическими патогенными мутациями в генах *BRCA2* и *RAD51C* [54, 57–59].

Спектр молекулярно-генетических нарушений, выявленных в опухолях билиарного тракта у российских пациентов

Представляют интерес данные, полученные в ходе NGS-исследования российских пациентов с карциномами билиарного происхождения [60]. Авторами разработана NGS-панель для таргетного секвенирования РНК, позволяющая выявлять различные нарушения в генах семейства *FGFR*, *IDH1/2*, *ERBB2*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и *PIK3CA*. С помощью этой панели были изучены 165 образцов различных опухолей билиарного тракта. Генетические изменения, затрагивающие ген *FGFR2*, были обнаружены у 17/82 (20,7 %) пациентов с ХК внутриспеченочной локализации, у 1/43 (2,3 %) пациентов с внепеченочной ХК, но ни у одного из 40 пациентов с РЖП. В 14 позитивных случаях выявлены транслокации с участием гена *FGFR2*, еще в 4 наблюдениях – точечные нуклеотидные замены в этом же гене. Мутации в кодоне 132 гена *IDH1* обнаруживались исключительно во внутриспеченочных ХК, где их частота составила 20/82 (24,4 %). Мутации *BRAF* V600E и *KRAS* G12C были выявлены у 3/165 (1,8 %) и 4/165 (2,4 %) пациентов с опухолями билиарного тракта соответственно. Амплификация гена *HER2*, сопровождаемая его гиперэкспрессией, наблюдалась в 5/165 (3 %)

случаев – у трех пациентов с опухолями желчного пузыря и у двух пациентов с ХК внутрипеченочной локализации. Еще у двух пациентов обнаружены точечные мутации в гене *HER2*. Статус MSI в данном исследовании оценивался при помощи ПЦР с последующим капиллярным электрофорезом. MSI-позитивными оказались 3/159 (1,9 %) успешно проанализированных образцов опухолей билиарного тракта.

Помимо собственной NGS-панели, сформированной авторами исследования, 47 внутрипеченочных ХК были подвергнуты таргетному секвенированию ДНК и РНК с использованием набора TruSight Tumor 170 (Illumina, США). Проведенный анализ позволил выявить в 4 случаях мутации в гене *BRCA2*, две из которых (R2336H и H2623R), согласно информации из базы данных ClinVar [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>], являются патогенными. К сожалению, в рамках данного исследования не проводился параллельный анализ образцов нормальной ткани и, соответственно, отсутствовала возможность определить, являются обнаруженные мутации наследственными или соматическими. Еще в 3 случаях были найдены мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания в генах *ABRAXASI*, *MRE11* и *PALB2*, функции которых также связаны с репарацией двуцепочечных разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации. Наиболее часто в исследованных при помощи набора TruSight образцах опухолей выявлялись мутации в генах *BAP1* (10 случаев), *TP53* (9 случаев) и *ARID1A* (7 случаев). Высокая частота мутаций этих генов в ХК внутрипеченочной локализации соответствует ранее опубликованным литературным данным [19]. Хотя гены *BAP1* и *ARID1A* важны для осуществления репарации двуцепочечных разрывов ДНК [54], связь мутаций в этих генах с фенотипом HRD на данный момент не установлена.

Заключение

Билиарный рак отличается агрессивным течением и резистентностью к большинству видов системной терапии. Тем не менее в последние годы появились новые, более эффективные подходы к лечению этого заболевания. За счет добавления ингибиторов PD-1/PD-L1 к комбинации гемцитабина и цисплатина удалось достигнуть улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости у пациентов, получающих первую линию системной терапии при местнораспространенном и метастатическом билиарном раке [8, 11]. Применение таргетных препаратов при лечении опухолей билиарного тракта во второй линии терапии позволяет добиться, по меньшей мере, двукратного увеличения медианы общей продолжительности жизни: с 5–6 мес (только симптоматическое лечение или использование химиотерапии по схеме FOLFOX) до 10–13 мес (при использовании

HER2-ингибиторов, ингибиторов мутированных белков BRAF и KRAS, FGFR-ингибиторов либо IDH1-ингибитора ивосидениба) [14, 20, 22, 25–27, 33]. Еще большую эффективность демонстрируют новые препараты из группы NTRK- и RET-ингибиторов в редкой категории пациентов, опухоли которых содержат перестройки с участием этих генов [34, 35, 38, 39]. Обнаружение мутаций в генах, связанных с HRD, в опухолях билиарного тракта может означать, что эти опухоли чувствительны к ДНК-повреждающим агентам и PARP-ингибиторам [54]. Выявление микросателлитной нестабильности имело до последнего времени большое значение, т.к. назначение пембролизумаба во второй линии терапии при MSI-позитивных опухолях позволяло рассчитывать на существенное увеличение продолжительности жизни пациентов [51]. Однако после того как схемы лечения, включающие комбинации PD-1/PD-L1-ингибиторов с химиопрепаратами гемцитабином и цисплатином, стали входить в новые рекомендации по лечению опухолей билиарного тракта в качестве нового стандарта [9, 10], под вопросом оказалась возможность применения иммунопрепаратов во второй линии терапии в будущем, даже при выявлении в опухоли маркеров чувствительности к ним. Новые направления исследований, целью которых является оптимизация системной терапии билиарного рака, рассматривают возможности применения таргетной терапии в качестве первой линии, а также комбинирование таргетных препаратов с иммунотерапией [24, 47].

Использование таргетной терапии, подобранной с учетом молекулярно-генетических характеристик опухоли, способствует увеличению продолжительности и повышению качества жизни онкологических пациентов. При этом для обоснованного назначения таргетных препаратов при опухолях билиарного тракта требуется проведение комплексной лабораторной диагностики, как правило, с использованием нескольких различных методов. Это связано с высокой гетерогенностью билиарных опухолей и с расширением спектра таргетных препаратов, используемых для их лечения. Таргетируемые молекулярные нарушения наиболее характерны для ХК внутрипеченочной локализации [19, 60]. Чаще всего в этих новообразованиях встречаются перестройки и другие мутации, затрагивающие ген *FGFR2*, и точечные мутации в гене *IDH1*. Для анализа транслокаций в настоящее время наиболее часто используется NGS-секвенирование, при этом большей чувствительностью обладают подходы, основанные на секвенировании РНК. При помощи РНК-секвенирования возможно также производить генотипирование и других типов мутаций в экспрессирующихся генах – в первую очередь различных активирующих мутаций в онкогенах. Так, точечные мутации в генах *IDH1*, *KRAS*, *BRAF*,

а также *FGFR2* и *ERBB2* могут быть выявлены при помощи таргетного секвенирования РНК [60]. Однако для анализа инактивирующих мутаций в генах, связанных с HRD, требуется проводить секвенирование ДНК, т. к. экспрессия РНК этих генов в опухоли может отсутствовать. Дополнительные молекулярно-генетические тесты, как правило, используются для анализа *ERBB2*-амплификации/ гиперэкспрессии и определения статуса MSI, хотя предпринимаются попытки исследовать и эти маркеры при помощи NGS [19, 60]. Поскольку опухоли билиарного тракта часто диагностируются на поздних стадиях, когда новообразование является неоперабельным, для лабораторного анализа может быть доступен только биопсийный материал. При ограниченном количестве материала для исследования наиболее эффективной стратегией является одновременное тестирование как можно большего числа маркеров, возможное лишь с помо-

щью технологии NGS. Кроме того, при использовании соответствующих NGS-панелей могут быть выявлены даже очень редкие нарушения, такие как транслокации с участием генов *ALK*, *ROS1*, *NTRK1-3* и *RET*, обнаружение которых может существенно повлиять на курс лечения и значительно улучшить прогноз пациента с билиарным раком. В то же время существенная часть клинически значимых молекулярных нарушений в опухолях билиарного тракта может быть изучена и при помощи традиционных молекулярно-биологических методов, таких как ПЦР, ИГХ, FISH и секвенирование по Сэнгеру. При решении вопроса о направлении на анализ опухолевого материала следует учитывать также и то, что не все упомянутые в данном обзоре новые таргетные препараты или их аналоги по состоянию на 2023 г. зарегистрированы и доступны в России.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Banales J.M., Cardinale V., Carpino G., Marzioni M., Andersen J.B., Invernizzi P., Lind G.E., Folseraas T., Forbes S.J., Fouassier L., Geier A., Calvisi D.F., Mertens J.C., Trauner M., Benedetti A., Maroni L., Vaquero J., Macias R.I., Raggi C., Perugorria M.J., Gaudio E., Boberg K.M., Marin J.J., Alvaro D. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13(5): 261–80. doi: 10.1038/nrgastro.2016.51.
2. Baria K., De Toni E.N., Yu B., Jiang Z., Kabadi S.M., Malvezzi M. Worldwide Incidence and Mortality of Biliary Tract Cancer. *Gastro Hep Adv.* 2022; 1(4): 618–26. doi: 10.1016/j.gastha.2022.04.007.
3. Valle J.W., Kelley R.K., Nervi B., Oh D.Y., Zhu A.X. Biliary tract cancer. *Lancet.* 2021; 397(10272): 428–44. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00153-7.
4. Друк И.В., Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А., Семенова Е.В. Рак желчного пузыря: эпидемиология, факторы риска. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; (9): 153–60. [Druk I.V., Nechaeva G.I., Lyalyukova E.A., Semenova E.V. Gallbladder cancer: epidemiology, risk factors. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022; (9): 153–60. (in Russian)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-153-160.
5. Lepage C., Capocaccia R., Hackl M., Lemmens V., Molina E., Pierannunzio D., Sant M., Trama A., Faivre J.; EUROCORE-5 Working Group. Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999–2007: Results of EUROCORE-5. *Eur J Cancer.* 2015; 51(15): 2169–78. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.034.
6. Valle J., Wasan H., Palmer D.H., Cunningham D., Anthony A., Maraveyas A., Madhusudan S., Iveson T., Hughes S., Pereira S.P., Roughton M., Bridgewater J.; ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362(14): 1273–81. doi: 10.1056/NEJMoa0908721.
7. Okusaka T., Nakachi K., Fukutomi A., Mizuno N., Ohkawa S., Funakoshi A., Nagino M., Kondo S., Nagaoka S., Funai J., Koshiji M., Nambu Y., Furuse J., Miyazaki M., Nimura Y. 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): 469–74. doi: 10.1038/sj.bjc.6605779.
8. Oh D.-Y., He A.R., Qin S., Chen L.-T., Okusaka T., Vogel A., Kim J.W., Thatthan S., Lee M.A., Kitano M., Burris H., Bouattour M., Tanasavimon S., McNamara M.G., Zaucha R., Avallone A., Tan B., Cundom J., Lee C.-K., Takahashi H., Ikeda M., Chen J.-S., Wang J., Makowsky M., Rokutanda N., He P., Kurland J.F., Cohen G., and Valle J.W., for the TOPAZ-1 Investigators. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid.* 2022; 1(8). doi: 10.1056/EVIDoa2200015.
9. Vogel A., Bridgewater J., Edeline J., Kelley R.K., Klumpen H.J., Malka D., Primrose J.N., Rimassa L., Stenzinger A., Valle J.W., Ducreux M.; ESMO Guidelines Committee. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023; 34(2): 127–40. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
10. Ramjeesingh R., Chaudhury P., Tam V.C., Roberge D., Lim H.J., Knox J.J., Asselah J., Doucette S., Chhiber N., Goodwin R. A Practical

Guide for the Systemic Treatment of Biliary Tract Cancer in Canada. *Curr Oncol.* 2023; 30(8): 7132–50. doi: 10.3390/currenco30080517.

11. Kelley R.K., Ueno M., Yoo C., Finn R.S., Furuse J., Ren Z., Yau T., Klumpen H.J., Chan S.L., Ozaka M., Verslype C., Bouattour M., Park J.O., Barajas O., Pelzer U., Valle J.W., Yu L., Malhotra U., Siegel A.B., Edeline J., Vogel A.; KEYNOTE-966 Investigators. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 401(10391): 1853–65. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4. Erratum in: *Lancet.* 2023; 402(10406): 964.
12. Lamarca A., Palmer D.H., Wasan H.S., Ross P.J., Ma Y.T., Arora A., Falk S., Gillmore R., Wadsley J., Patel K., Anthoney A., Maraveyas A., Iveson T., Waters J.S., Hobbs C., Barber S., Ryder W.D., Ramage J., Davies L.M., Bridgewater J.A., Valle J.W.; Advanced Biliary Cancer Working Group. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(5): 690–701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.
13. Galdy S., Lamarca A., McNamara M.G., Hubner R.A., Cella C.A., Fazio N., Valle J.W. HER2/HER3 pathway in biliary tract malignancies; systematic review and meta-analysis: a potential therapeutic target? *Cancer Metastasis Rev.* 2017; 36(1): 141–57. doi: 10.1007/s10555-016-9645-x.
14. Jayle M., Borad M.J., Azad N.S., Kurzrock R., Abou-Alfa G.K., George B., Hainsworth J., Meric-Bernstam F., Swanton C., Sweeney C.J., Friedman C.F., Bose R., Spigel D.R., Wang Y., Levy J., Schulze K., Cuchelkar V., Patel A., Burris H. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(9): 1290–300. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00336-3.
15. Ohba A., Morizane C., Kawamoto Y., Komatsu Y., Ueno M., Kobayashi S., Ikeda M., Sasaki M., Furuse J., Okano N., Hiraoka N., Yoshida H., Kuchiba A., Sadachi R., Nakamura K., Matsui N., Nakamura Y., Okamoto W., Yoshino T., Okusaka T. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing unresectable or recurrent biliary tract cancer (BTC): An investigator-initiated multicenter phase 2 study (HERB trial). *J Clin Oncol.* 2022; 40(16_suppl). doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4006.
16. Harding J.J., Fan J., Oh D.Y., Choi H.J., Kim J.W., Chang H.M., Bao L., Sun H.C., Macarulla T., Xie F., Metges J.P., Ying J., Bridgewater J., Lee M.A., Tejani M.A., Chen E.Y., Kim D.U., Wasan H., Ducreux M., Bao Y., Boyken L., Ma J., Garfin P., Pant S.; HERIZON-BTC-01 study group. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. *Lancet Oncol.* 2023; 24(7): 772–82. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00242-5.
17. Zheng Y., Shen G., Zhang C., Huo X., Xin Y., Fang Q., Guan Y., Zhao F., Ren D., Liu Z., Wang M., Zhao J. Efficacy of anti-HER2 drugs in the treatment of patients with HER2-mutated cancers: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2023; 23(7): 3205–16. doi: 10.1007/s10238-023-01072-7.
18. Hoepfert B., Frauenschuh L., Renner M., Roessler S., Stenzinger A., Klauschen F., Warth A., Vogel M.N., Mehrabi A., Hafezi M., Boehmer K.,

- von Deimling A., Schirmacher P., Weichert W., Capper D. BRAF V600E-specific immunohistochemistry reveals low mutation rates in biliary tract cancer and restriction to intrahepatic cholangiocarcinoma. *Mod Pathol.* 2014; 27(7): 1028–1034. doi: 10.1038/modpathol.2013.206.
19. Kendre G., Murugesan K., Brummer T., Segatto O., Saborowski A., Vogel A. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2023; 78(3): 614–26. doi: 10.1016/j.jhep.2022.11.030.
20. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., Gazzah A., Lassen U., Stein A., Wen P.Y., Dietrich S., de Jonge M.J.A., Blay J.Y., Italiano A., Yonemori K., Cho D.C., de Vos F.Y.F.L., Moreau P., Fernandez E.E., Schellens J.H.M., Zielinski C.C., Redhu S., Boran A., Passos V.Q., Ilankumaran P., Bang Y.J. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med.* 2023; 29(5): 1103–12. doi: 10.1038/s41591-023-02321-8.
21. Subbiah V., Puzanov I., Blay J.Y., Chau I., Lockhart A.C., Raje N.S., Wolf J., Baselga J., Meric-Bernstam F., Roszik J., Diamond E.L., Riehl G.J., Sherman E.J., Riehl T., Pitcher B., Hyman D.M. Pan-Cancer Efficacy of Vemurafenib in BRAF^{V600E} Mutant Non-Melanoma Cancers. *Cancer Discov.* 2020; 10(5): 657–63. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1265.
22. Bekaii-Saab T.S., Yaeger R., Spira A.I., Pelster M.S., Sabari J.K., Hafez N., Barve M., Velastegui K., Yan X., Shetty A., Der-Torossian H., Pant S. Adagrasib in Advanced Solid Tumors Harboring a KRAS G12C Mutation. *J Clin Oncol.* 2023; 41(25): 4097–4106. doi: 10.1200/JCO.23.00434.
23. Roubak K., Myint Z.W., Kolesar J.M. Erdafitinib: A novel therapy for FGFR-mutated urothelial cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 2020; 77(5): 346–51. doi: 10.1093/ajhp/zxz329.
24. Uson Junior P.L.S., Borad M.J. Targeting Fibroblast Growth Factor Receptor Pathway: Precision Medicine for Biliary Cancer and Beyond. *Semin Liver Dis.* 2023; 43(2): 218–25. doi: 10.1055/a-2049-3149.
25. Abou-Alfa G.K., Sahai V., Hollebecque A., Vaccaro G., Melisi D., Al-Rajabi R., Paulson A.S., Borad M.J., Gallinson D., Murphy A.G., Oh D.Y., Dotan E., Catenacci D.V., Van Cutsem E., Ji T., Lihou C.F., Zhen H., Féliz L., Vogel A. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(5): 671–84. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2024; 25(1).
26. Javle M., Roychowdhury S., Kelley R.K., Sadeghi S., Macarulla T., Weiss K.H., Waldschmidt D.T., Goyal L., Borbath I., El-Khoueiry A., Borad M.J., Yong W.P., Philip P.A., Bitzer M., Tanasanvimon S., Li A., Pande A., Soifer H.S., Shepherd S.P., Moran S., Zhu A.X., Bekaii-Saab T.S., Abou-Alfa G.K. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6(10): 803–15. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00196-5.
27. Javle M., King G., Spencer K., Borad M.J. Futibatinib, an Irreversible FGFR1-4 Inhibitor for the Treatment of FGFR-Abserrant Tumors. *Oncologist.* 2023; 28(11): 928–43. doi: 10.1093/oncolo/oyad149.
28. Bitzer M., Spahn S., Babaei S., Horger M., Singer S., Schulze-Osthoff K., Missios P., Gatidis S., Nann D., Mattern S., Scheble V., Nikolaou K., Armeanu-Ebinger S., Schulze M., Schroeder C., Biskup S., Beha J., Claassen M., Ruhm K., Poso A., Malek N.P. Targeting extracellular and juxtamembrane FGFR2 mutations in chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma. *NPJ Precis Oncol.* 2021; 5(1): 80. doi: 10.1038/s41698-021-00220-0.
29. Hempel L., Lapa C., Dierks A., Gaumann A., Scheiber J., Veloso de Oliveira J., Philipp P., Oyarzun Laura C., Wesarg S., Robert S., Hempel D. A new promising oncogenic target (p.C382R) for treatment with pemigatinib in patients with cholangiocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2022; 14. doi: 10.1177/17588359221125096.
30. Cleary J.M., Raghavan S., Wu Q., Li Y.Y., Spurr L.F., Gupta H.V., Rubinson D.A., Fetter I.J., Hornick J.L., Nowak J.A., Stravecchia G., Goyal L., Shi L., Brails L.K., Loftus M., Shinagare A.B., Abrams T.A., Clancy T.E., Wang J., Patel A.K., Brichory F., Vaslin Chessex A., Sullivan R.J., Keller R.B., Denning S., Hill E.R., Shapiro G.L., Pokorska-Bocci A., Zanna C., Ng K., Schrag D., Jänne P.A., Hahn W.C., Cherniack A.D., Corcoran R.B., Meyerson M., Daina A., Zoete V., Bardeesy N., Wolpin B.M. FGFR2 Extracellular Domain In-Frame Deletions Are Therapeutically Targetable Genomic Alterations That Function as Oncogenic Drivers in Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov.* 2021; 11(10): 2488–505. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1669.
31. Митюшкина Н.В., Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика нарушений в генах семейства FGFR. *Вопросы онкологии.* 2023; 69(3): 364–72. [Mitiushkina N.V., Imyanitov E.N. Molecular diagnostics of aberrations in the FGFR family genes. *Problems in Oncology.* 2023; 69(3): 364–72. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-364-372.
32. Boscoe A.N., Rolland C., Kelley R.K. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review. *J Gastrointest Oncol.* 2019; 10(4): 751–65. doi: 10.21037/jgo.2019.03.10.
33. Abou-Alfa G.K., Macarulla T., Javle M.M., Kelley R.K., Lubner S.J., Adeva J., Cleary J.M., Catenacci D.V., Borad M.J., Bridgewater J., Harris W.P., Murphy A.G., Oh D.Y., Whisenand J., Lowery M.A., Goyal L., Shroff R.T., El-Khoueiry A.B., Fan B., Wu B., Chamberlain C.X., Jiang L., Gliser C., Pandya S.S., Valle J.W., Zhu A.X. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(6): 796–807. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(10). Erratum in: *Lancet Oncol.* 2024; 25(2).
34. Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Lassen U.N., Demetri G.D., Nathanson M., Doebele R.C., Farago A.F., Pappo A.S., Turpin B., Dowlati A., Brose M.S., Mascarenhas L., Federman N., Berlin J., El-Deiry W.S., Baik C., Deeken J., Boni V., Nagasubramanian R., Taylor M., Rudzinski E.R., Meric-Bernstam F., Sohal D.P.S., Ma P.C., Raez L.E., Hechtman J.F., Benayed R., Ladanyi M., Tuch B.B., Ebata K., Cruickshank S., Ku N.C., Cox M.C., Hawkins D.S., Hong D.S., Hyman D.M. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018; 378(8): 731–9. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.
35. Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L., Siena S., Shaw A.T., Farago A.F., Blakely C.M., Seto T., Cho B.C., Tosi D., Besse B., Chawla S.P., Bazhenova L., Krauss J.C., Chae Y.K., Barve M., Garrido-Laguna I., Liu S.V., Conkling P., John T., Fakih M., Sigal D., Loong H.H., Buchsacher G.L. Jr, Garrido P., Nieva J., Steuer C., Overbeck T.R., Bowles D.W., Fox E., Riehl T., Chow-Maneval E., Simmons B., Cui N., Johnson A., Eng S., Wilson T.R., Demetri G.D.; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020; 21(2): 271–82. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(2). Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(7). Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; 21(8). Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021; 22(10).
36. Solomon J.P., Linkov I., Rosado A., Mullaney K., Rosen E.Y., Frosina D., Jungbluth A.A., Zehir A., Benayed R., Drilon A., Hyman D.M., Ladanyi M., Sireci A.N., Hechtman J.F. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol.* 2020; 33(1): 38–46. doi: 10.1038/s41379-019-0324-7.
37. Romanko A.A., Mulkiyjan R.S., Tiurin V.I., Saitova E.S., Preobrazhenskaya E.V., Krivosheyeva E.A., Mitiushkina N.V., Shestakova A.D., Belogubova E.V., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Cost-Efficient Detection of NTRK1/2/3 Gene Fusions: Single-Center Analysis of 8075 Tumor Samples. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(18): 14203. doi: 10.3390/ijms241814203.
38. Subbiah V., Cassier P.A., Siena S., Garralda E., Paz-Ares L., Garrido P., Nadal E., Vuky J., Lopes G., Kalemkerian G.P., Bowles D.W., Seetharam M., Chang J., Zhang H., Green J., Zalutskaya A., Schuler M., Fan Y., Curigliano G. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nat Med.* 2022; 28(8): 1640–5. doi: 10.1038/s41591-022-01931-y.
39. Subbiah V., Wolf J., Konda B., Kang H., Spira A., Weiss J., Takeda M., Ohe Y., Khan S., Ohashi K., Soldatenkova V., Szymczak S., Sullivan L., Wright J., Drilon A. Tumour-agnostic efficacy and safety of selipratinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(10): 1261–73. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00541-1.
40. Zhou Y., Lizaso A., Mao X., Yang N., Zhang Y. Novel AMBRA1-ALK fusion identified by next-generation sequencing in advanced gallbladder cancer responds to crizotinib: a case report. *Ann Transl Med.* 2020; 8(17): 1099. doi: 10.21037/atm-20-1007.
41. Valery M., Facchinetti F., Malka D., Ducreux M., Friboulet L., Hollebecque A. Cholangiocarcinoma with STRN-ALK translocation treated with ALK inhibitors. *Dig Liver Dis.* 2021; 53(12): 1664–5. doi: 10.1016/j.dld.2021.09.001.
42. Jakubowski C.D., Mohan A.A., Kamel I.R., Yarchoan M. Response to Crizotinib in ROS1 Fusion-Positive Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *JCO Precis Oncol.* 2020; 4: 825–8. doi: 10.1200/PO.20.00116.
43. Augustin J., Gabignon C., Scriva A., Menu L., Calmel C., Scatton O., Paye F., Fléjou J.F., Praz F., Cervera P., Wendum D. Testing for ROS1, ALK, MET, and HER2 rearrangements and amplifications in a large series of biliary tract adenocarcinomas. *Virchows Arch.* 2020; 477(1): 33–45. doi: 10.1007/s00428-020-02822-8.
44. Xia H., Zhang J., Chen T., Wang M., Chen D., Si T., Liu Y. Molecular characterization of MET fusions from a large real-world Chinese population: A multicenter study. *Cancer Med.* 2023; 12(13): 14015–24. doi: 10.1002/cam4.6047.
45. Lefler D.S., Tierno M.B., Bashir B. Partial treatment response to capmatinib in MET-amplified metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma: case report & review of literature. *Cancer Biol Ther.* 2022; 23(1): 112–6. doi: 10.1080/15384047.2022.2029128.
46. Turpin A., Descarpentries C., Grégoire V., Farchi O., Cortot A.B., Jamme P. Response to Capmatinib in a MET Fusion-positive Cholangiocarcinoma. *Oncologist.* 2023; 28(1): 80–3. doi: 10.1093/oncolo/oyac194.

47. Lo J.H., Agarwal R., Goff L.W., Heumann T.R. Lo J.H., Agarwal R., Goff L.W., Heumann T.R. Immunotherapy in Biliary Tract Cancers: Current Standard-of-Care and Emerging Strategies. *Cancers* (Basel). 2023; 15(13): 3312. doi: 10.3390/cancers15133312.

48. Frega G., Cossio F.P., Banales J.M., Cardinale V., Macias R.I.R., Braconi C., Lamarca A. Lacking Immunotherapy Biomarkers for Biliary Tract Cancer: A Comprehensive Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cells*. 2023; 12(16): 2098. doi: 10.3390/cells12162098.

49. Marabelle A., Fakih M., Lopez J., Shah M., Shapira-Frommer R., Nakagawa K., Chung H.C., Kindler H.L., Lopez-Martin J.A., Miller W.H. Jr, Italiano A., Kao S., Piha-Paul S.A., Delord J.P., McWilliams R.R., Fabrizio D.A., Aurora-Garg D., Xu L., Jin F., Norwood K., Bang Y.J. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020; 21(10): 1353–65. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.

50. McGrail D.J., Pilié P.G., Rashid N.U., Voorwerk L., Slagter M., Kok M., Jonasch E., Khasraw M., Heimberger A.B., Lim B., Ueno N.T., Litton J.K., Ferrarotto R., Chang J.T., Moulder S.L., Lin S.Y. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types. *Ann Oncol*. 2021; 32(5): 661–72. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.006.

51. Maio M., Ascierto P.A., Manzyuk L., Motola-Kuba D., Penel N., Cassier P.A., Bariani G.M., De Jesus Acosta A., Doi T., Longo F., Miller W.H., Oh D.Y., Gottfried M., Xu L., Jin F., Norwood K., Marabelle A. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol*. 2022; 33(9): 929–38. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.519.

52. Yurgelun M.B., Hampel H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018; 38: 101–9. doi: 10.1200/EDBK_208341.

53. He W.Z., Huang Y.H., Hu W.M., Wang F., Xu Y.X., Yi J.H., Xue J., Yang Y.Z., Chao X.Y., Lin H.B., Guo G.F., Yun J.P., Xia L.P. Response to programmed cell death protein 1 antibody in patients with Epstein-Barr virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2023; 194. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113337.

54. Yin C., Kulasekaran M., Roy T., Decker B., Alexander S., Margolis M., Jha R.C., Kupfer G.M., He A.R. Homologous Recombination Repair

in Biliary Tract Cancers: A Prime Target for PARP Inhibition? *Cancers* (Basel). 2022; 14(10): 2561. doi: 10.3390/cancers14102561.

55. Maynard H., Stadler Z.K., Berger M.F., Solit D.B., Ly M., Lowery M.A., Mandelker D., Zhang L., Jordan E., El Dika I., Kemel Y., Ladanyi M., Robson M.E., O'Reilly E.M., Abou-Alfa G.K. Germline alterations in patients with biliary tract cancers: A spectrum of significant and previously underappreciated findings. *Cancer*. 2020; 126(9): 1995–2002. doi: 10.1002/ncr.32740.

56. Wardell C.P., Fujita M., Yamada T., Simbolo M., Fassan M., Karlic R., Polak P., Kim J., Hatanaka Y., Maejima K., Lawlor R.T., Nakanishi Y., Mitsuhashi T., Fujimoto A., Furuta M., Ruzzenente A., Conci S., Oosawa A., Sasaki-Oku A., Nakano K., Tanaka H., Yamamoto Y., Michiaki K., Kawakami Y., Aikata H., Ueno M., Hayami S., Gotoh K., Ariizumi S.I., Yamamoto M., Yamaue H., Chayama K., Miyano S., Getz G., Scarpa A., Hirano S., Nakamura T., Nakagawa H. Genomic characterization of biliary tract cancers identifies driver genes and predisposing mutations. *J Hepatol*. 2018; 68(5): 959–69. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.009.

57. Cheng Y., Zhang J., Qin S.K., Hua H.Q. Treatment with olaparib monotherapy for BRCA2-mutated refractory intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report. *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 5957–62. doi: 10.2147/OTT.S176914.

58. Su Y.L., Ng C.T., Jan Y.H., Hsieh Y.L., Wu C.L., Tan K.T. Remarkable Response to Olaparib in a Patient with Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma Harboring a Biallelic BRCA2 Mutation. *Onco Targets Ther*. 2021; 14: 3895–901. doi: 10.2147/OTT.S317514.

59. Zhou T., Mahn R., Möhring C., Sadeghfar F., Meyer C., Toma M., Kreppel B., Essler M., Glowka T., Matthaei H., Kalff J.C., Strassburg C.P., Gonzalez-Carmona M.A. Case Report: Sustained complete remission on combination therapy with olaparib and pembrolizumab in BRCA2-mutated and PD-L1-positive metastatic cholangiocarcinoma after platinum derivate. *Front Oncol*. 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.933943.

60. Mitiushkina N.V., Tiurin V.I., Anuskina A.A., Bordovskaya N.A., Shestakova A.D., Martianov A.S., Bubnov M.G., Shishkina A.S., Semina M.V., Romanko A.A., Kuligina E.S., Imyanov E.N. Molecular Analysis of Biliary Tract Cancers with the Custom 3' RACE-Based NGS Panel. *Diagnostics* (Basel). 2023; 13(20): 3168. doi: 10.3390/diagnostics13203168.

Поступила/Received 25.12.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 08.02.2024

Принята к публикации/Accepted 12.02.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Митюшкина Наталья Владимировна, кандидат биологических наук, научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Researcher ID (WOS): N-4855-2016. Author ID (Scopus): 8639200300. ORCID: 0000-0002-0179-3191.

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель научного отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1909-7323. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

ВКЛАД АВТОРОВ

Митюшкина Наталья Владимировна: поиск и анализ данных литературы, написание статьи.

Имянитов Евгений Наумович: критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 22-15-00487.

Конфликт интересов

Автор Имянитов Е.Н. (доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Mitiushkina, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): N-4855-2016. Author ID (Scopus): 8639200300. ORCID: 0000-0002-0179-3191.

Evgeny N. Imyanitov, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Oncology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Natalia V. Mitiushkina: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Evgeny N. Imyanitov: editing of the manuscript, critical revision for valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This work was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 22-15-00487.

Conflict of interests

Prof. Imyanitov E.I. is the member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.