

ЧАСТОТА И ВЛИЯНИЕ МУТАЦИИ ГЕНА KRAS НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Б. Н. Гурмиков^{1*}, Д. В. Калинин¹, И. Г. Никитин², Т. А. Жинжило²,
А. Н. Шипилова¹, А. В. Чжао¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Большая Серпуховская, д. 27, г. Москва, 117997, Россия

² Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр “Лечебно-реабилитационный Центр”» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ивановское шоссе, д. 3, г. Москва, 125367, Россия

Аннотация

Цель исследования: изучение влияния мутации гена *KRAS* на клиническое течение болезни у пациентов с внутриспеченочным холангиоцеллюлярным раком (ВПХЦР) после хирургического лечения в российской популяции.

Материалы и методы. Проведено молекулярно-генетическое исследование образцов опухолевой ткани 33 больных с внутриспеченочным холангиоцеллюлярным раком, полученных после хирургического лечения с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. В российской популяции частота мутации гена *KRAS* при ВПХЦР составила 27%, преимущественно в 12 (78%), 13 (33%), 61 (55%), 117 (44%), 146 (44%) кодонах 2, 3, 4-го экзонов. В отношении *KRAS*-мутации внутриспеченочный холангиоцеллюлярный рак отличается выраженной гетерогенностью: как правило, имеет место множественная мутация гена *KRAS* в нескольких локусах и ко-мутация в других генах, в частности, в генах *IDH1/IDH2*, *PIK3CA*, *NRAS*, *BRAF*. Мутация гена *KRAS* при ВПХЦР встречается у женщин достоверно чаще. Общая выживаемость была достоверно выше у пациентов с *KRAS*-мутацией по сравнению с диким типом гена. В отношении безрецидивной выживаемости в группах пациентов с мутантным и диким типом гена *KRAS* достоверной разницы выявлено не было.

Заключение. В российской популяции негативной ассоциации между мутацией в гене *KRAS* и клиническими исходами выявлено не было.

Ключевые слова: мутация гена *KRAS*, внутриспеченочный холангиоцеллюлярный рак, хирургическое лечение, клиническое течение

Для цитирования: Гурмиков Б.Н., Калинин Д.В., Никитин И.Г., Жинжило Т.А., Шипилова А.Н., Чжао А.В. Частота и влияние мутации гена *KRAS* на выживаемость больных после хирургического лечения внутриспеченочного холангиоцеллюлярного рака. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(2): 59–69. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-59-69>

Поступила 12.02.2020

Принята после доработки 07.03.2020

Опубликована 28.04.2020

FREQUENCY AND EFFECTS OF MUTATIONS IN THE KRAS GENE ON THE SURVIVAL OF PATIENTS AFTER SURGICAL TREATMENT OF INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA

Beslan N. Gurmikov^{1,*}, Dmitry V. Kalinin¹, Igor G. Nikitin², Tatyana A. Zhinzhiro², Anna N. Shipilova¹, Alexey V. Chzhao¹

¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, Moscow, 117997, Russia

² National Medical Research Center Treatment and Rehabilitation Center, Ivankovskoye shosse, 3, Moscow, 125367, Russia

Abstract

Aim. To study the effect of mutations in the KRAS gene on the clinical course of intrahepatic cholangiocellular cancer (ICC) after surgical treatment in the Russian population.

Materials and methods. A molecular genetic study of tumour tissue samples from 33 patients with intrahepatic cholangiocellular cancer obtained after surgical treatment was carried out using real-time polymerase chain reaction.

Results. In the Russian population, the frequency of mutations in the KRAS gene in ICC was 27%, mainly in 12 (78%), 13 (33%), 61 (55%), 117 (44%) and 146 (44%) codons of 2, 3, 4 exons. In terms of KRAS gene mutations, intrahepatic cholangiocellular cancer is characterised by a pronounced heterogeneity. As a rule, the KRAS gene demonstrates multiple mutations at several loci and co-mutations in other genes, in particular, in IDH1/IDH2, PIK3CA, NRAS and BRAF genes. KRAS gene mutations in ICC were found to be significantly more common in women. The overall survival rate was significantly higher in patients with a KRAS mutation as compared to those with the wild type of the gene. Regarding the relapse-free survival rate in the groups of patients with the mutant and wild type of the KRAS gene, no significant differences were found.

Conclusion. In the Russian population, no negative association between mutations in the KRAS gene and clinical outcomes was observed.

Keywords: KRAS gene mutation, intrahepatic cholangiocarcinoma, surgical treatment, clinical course

For citation: Gurmikov B.N., Kalinin D.V., Nikitin I.G., Zhinzhiro T.A., Shipilova A.N., Chzhao A.V. Frequency and effects of mutations in the KRAS gene on the survival of patients after surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(2): 59–69 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-59-69>

Submitted 12.02.2020

Revised 07.03.2020

Published 28.04.2020

Введение

Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак (ВПХЦР) — агрессивная опухоль, исходящая из внутрипеченочных желчных протоков второго и выше порядков [1]. Хирургическое лечение увеличивает безрецидивную выживаемость, однако пятилетняя выживаемость по-прежнему остается низкой. Даже после ради-

кальной операции пятилетняя выживаемость находится в пределах 30% [2]. Системная химиотерапия после хирургического лечения препаратами платины и пиримидинового ряда также не обладает достаточной эффективностью. Неoadъювантная химиотерапия неоперабельных больных практически не влияет на выживаемость [3].

Хотя достигнуты большие успехи при лечении таргетными препаратами некоторых видов опухоли в частности таких, как колоректальный рак, их использование при лечении внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака не стандартизировано в протоколах по лечению данной опухоли. Во многом это обусловлено недостаточным пониманием молекулярно-генетических aberrаций, лежащих в основе патогенеза данной опухоли.

KRAS-мутация является наиболее распространенной при различных видах опухолей. Согласно зарубежным авторам, мутация гена KRAS — одна из наиболее распространенных мутаций при ВПХЦР [4]. Наличие или отсутствие мутации этого гена имеет очень важное значение в терапии таргетными препаратами некоторых опухолей, в частности колоректального рака. Такой подход позволил добиться колоссальных результатов по увеличению общей и безрецидивной выживаемости пациентов с колоректальным раком. Однако влияние мутации гена KRAS на клиническое течение при внутрипеченочном холангиоцеллюлярном раке изучено недостаточно. В отечественных публикациях мы не встречали исследований, направленных на изучение KRAS-мутации на прогноз выживаемости больных с ВПХЦР.

Таким образом, **целью** данной работы является изучение влияния мутации гена KRAS на клиническое течение болезни у пациентов с внутрипеченочным холангиоцеллюлярным раком после хирургического лечения в российской популяции.

Материалы и методы

В анализ включены пациенты, находившиеся на лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России с 2011 по 2013 г. в количестве 33 человек с диагнозом «внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак». Все пациенты подверглись хирургическому лечению — резекции печени различного объема. Женщины были в подавляющем большинстве (23; 70%), мужчины — 10 (30%). Возраст больных варьировал от 31 до 74 лет. Неоадьювантная химиотерапия никому не проводилась. Адьювантная полихимиотерапия (АПХТ) проводилась 32 больным, 1 больному АПХТ не проводилась по причине отказа больного. АПХТ после операции проводилась, как правило, в режиме GEMOX (GEMCIS), в ряде случаев в сочетании с 5-фторурацилом. Пациенты отслежены в отдаленном периоде от 18 до 85 месяцев. С целью оценки

наличия мутации в гене KRAS выполнено молекулярно-генетическое исследование опухолевой ткани из удаленного макропрепарата с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) в соответствии с протоколами использованных коммерческих наборов на приборе CFX 96 «Bio-rad», (США).

Выделение ДНК из опухолевой ткани проводилось коммерческим набором DNA Sample Preparation kit «Roche» (Германия). В нашем исследовании использована технология TaqMan Assay, в основе которой лежит использование 5'-экзонуклеазной активности полимеразы.

Молекулярно-генетический анализ проводился в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный Центр»» Минздрава России.

Статистическая обработка полученных материалов проводилась с использованием программы Statistica 10 (StatSoft, США). Связь между наличием мутации в гене KRAS с клинико-демографическими параметрами и характеристиками опухоли была оценена с помощью теста χ^2 , или точного критерия Фишера. Общая выживаемость после операции была рассчитана с использованием метода Каплана — Мейера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из всех исследованных 33 образцов опухолевой ткани мутация гена KRAS выявлена в 9 (27%) случаях. Мутация в гене KRAS в нашей работе во всех случаях выявлена у лиц женского пола. Только в 2 случаях удалось выполнить резекцию R0 (28%), в остальных 7 случаях выполнена резекция R1–R2 (72%). Гистологически опухоль была представлена умеренно дифференцированной (6; 66%) и низкодифференцированной (3; 34%) аденокарциномой. Высокодифференцированная аденокарцинома не встречалась ни в одном случае. В 4 случаях опухоль была 3А стадии, в 3 случаях — 1Б стадия и в 2 случаях — 2 стадия.

Клинико-демографические показатели пациентов и характеристики опухоли (пол, возраст, размер опухоли, степень дифференцировки, стадия, радикальность операции), а также связь мутации гена KRAS с этими показателями показаны в таблице 1.

При анализе мутационного статуса мутация гена KRAS в одном локусе (13 кодон 2 экзона) встречалась только в одном случае, во всех остальных случаях наблюдались сочетанные мутации в нескольких локусах: в 6 случаях в 12 кодоне 2 экзона, в 3 — в 13 кодоне 2 экзона,

Таблица 1. Связь мутации гена *KRAS* с клинико-демографическими показателями пациентов и характеристиками опухоли**Table 1.** Association of mutations in the *KRAS* gene with the clinical demographic parameters of patients and tumour characteristics

Клинико-демографические показатели и характеристики опухоли	Количество пациентов N = 33 (%)	Статус гена <i>KRAS</i>		Достоверность, статистическая значимость при $p < 0,05$
		<i>KRAS</i> - (дикий тип), n = 24 (63%)	<i>KRAS</i> + (мутированный тип), n = 9 (27%)	
Пол				
Мужчины	10	10	0	p = 0,0204*
Женщины	23	14	9	
Возраст				
<60 лет	21	16	5	p = 0,4205
≥60 лет	12	8	4	
Размер опухоли				
≤5 см	15	14	1	p = 0,0153*
>5 см	18	10	8	
Степень дифференцировки				
Умереннодифференцированная аденокарцинома	23	16	7	p = 0,5362
Низкодифференцированная аденокарцинома	10	8	2	
Стадия				
1–2	14	10	4	p = 0,9591
3–4	17	12	5	
Метастазы в регионарных лимфатических узлах				
Есть	8	5	3	p = 0,4555
Нет	25	19	6	
Сосудистая инвазия				
Есть	15	9	6	p = 0,1340
Нет	18	15	3	
Радикальность операции				
R0	11	9	2	p = 0,4070
R1–2	22	15	7	

в 3 — в 61 кодоне 3 экзона, в 1 — в 112 кодоне 4 экзона, в 2 — в 117 кодоне 4 экзона, в 4 — в 146 кодоне 4 экзона. Кроме того, в 4 случаях (44%) мутация в гене *KRAS* сочеталась с другими мутациями (в 1 случае с мутациями в генах *BRAF* — экзон 14, *PIK3CA* — экзоны 9, 20, 21, *IDH1/IDH2* — экзон 4; в 1 случае с мутациями в генах *PIK3CA* — экзоны 9, 20, *IDH1* — экзон 4; в остальных 2 случаях с мутациями в генах *PIK3CA* — экзон 10 и *NRAS* — экзон 4).

Ген *KRAS* является одним из ключевых звеньев сигнального пути EGFR-KRAS-BRAF-MEK-MAPK, который регулирует клеточную пролиферацию, ангиогенез, апоптоз [5]. Он регулирует синтез цитоплазматического белка *KRAS*, участвующего во внутриклеточной передаче сигнала от рецепторов факторов роста. Ген *KRAS* относится к протоонкогенам. При злокачественных опухолях человека он довольно распространен, и его активирующие соматические мутации обнаруживаются примерно в 30–40% случаев. Чаще всего эти

мутации локализируются в экзоне 2 (кодоны 12 и 13) и реже в экзоне 3 (кодоны 59 и 61) или в экзоне 4 (кодоны 117 и 146) [6, 7].

В настоящее время частота встречаемости мутации гена *KRAS* при внутривенечной холангиокарциноме оценена в нескольких исследованиях, но результаты очень вариабельны. Например, частота встречаемости мутаций генов *KRAS* при внутривенечной холангиокарциноме варьирует от 0 до 32% [8, 9]. В нашем исследовании мутация гена *KRAS* в российской популяции была выявлена в 27% (n = 9) при ВПХЦР.

На сегодняшний день ни в одной отечественной публикации не представлены данные по оценке влияния *KRAS*-мутации на клиническое течение при ВПХЦР, хотя мутация гена *KRAS* одна из наиболее частых мутаций при этом типе рака.

В нескольких зарубежных исследованиях было показано, что наличие мутации

гена *KRAS* оказывает негативное влияние на прогноз в ВПХЦП [10, 11]. Нами изучено влияние наличия мутации в гене *KRAS* на клинико-морфологические характеристики и исходы больных с ВПХЦП в российской популяции.

Анализ влияния мутации гена *KRAS* на общую выживаемость пациентов представлен на рисунке 1.

Данные нашей работы свидетельствуют о том, что группа пациентов с мутацией гена *KRAS* имела лучшую общую выживаемость по сравнению с пациентами с диким типом гена *KRAS*. Анализ выживаемости Каплана — Мейера с определением теста Кокса — Мендела, который более информативен при выборках малого

размера, показал достоверную статистическую значимость $p = 0,0055$ ($p < 0,05$).

Результаты оценки влияния мутации в гене *KRAS* на безрецидивную выживаемость представлены на рисунке 2.

Согласно результатам анализа Каплана — Мейера данных за достоверные различия в группах пациентов с *KRAS*-мутацией и диким типом этого гена в отношении безрецидивной выживаемости не получено. Log-rank test, $p = 0,1754$, критерий Кокса — Мендела, $p = 0,1983$.

Согласно нашим результатам, в российской популяции мутация гена *KRAS* при ВПХЦП ассоциирована с лучшей выживаемостью

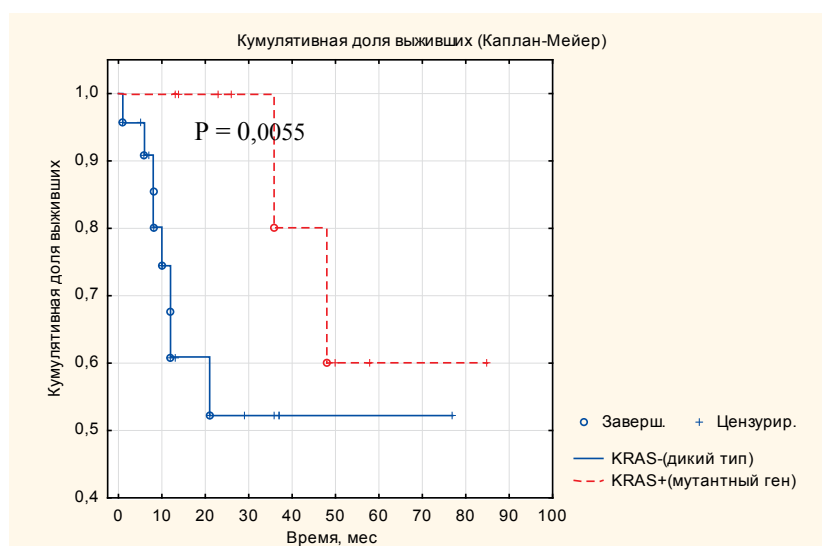


Рис. 1. Анализ влияния *KRAS*-мутации на общую выживаемость.
Fig. 1. Effect of *KRAS* gene mutations on the overall survival.

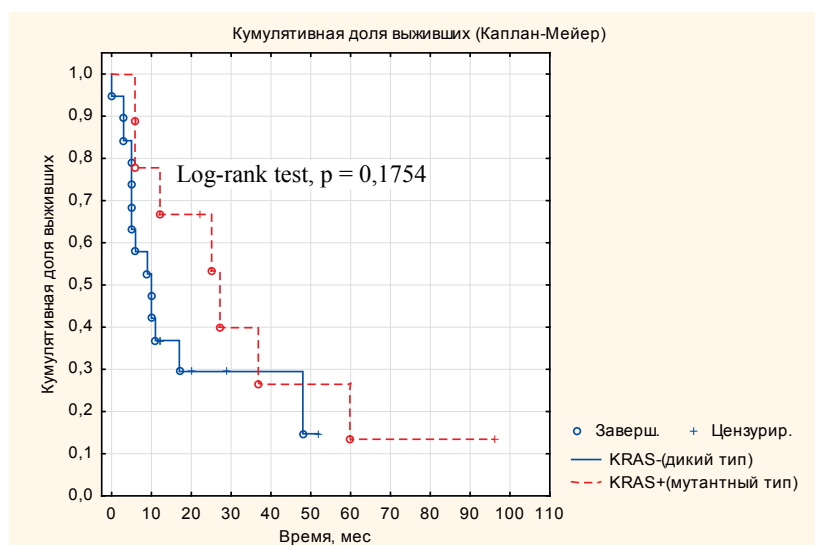


Рис. 2. Анализ влияния *KRAS*-мутации на безрецидивную выживаемость.
Fig. 2. Effect of *KRAS* gene mutations on relapse-free survival.

и не оказывает негативного влияния на безрецидивную выживаемость. Нами не получено достоверных различий в группах пациентов с мутантным геном *KRAS* и диким типом гена *KRAS* в отношении безрецидивной выживаемости.

Отсутствие негативного влияния на общую выживаемость и рецидив, возможно, обусловлено длительным течением злокачественного процесса при ВПХЦР, в течение которого, на фоне мутации гена *KRAS*, происходит снижение степени дифференцировки исходно высокодифференцированной опухоли с отсроченно более благоприятным течением. Подобное объяснение предложено в исследовании пациентов с колоректальным раком, где лучшие результаты выживаемости были у пациентов с выявленной *KRAS*-мутацией, которую принято считать неблагоприятным фактором в отношении исходов у пациентов с колоректальным раком [12]. Кроме того, отсутствие негативного влияния *KRAS*-мутации обусловлено возможным влиянием мутаций в других генах, в частности в генах *PIK3CA*, *IDH1/IDH2*. В нашем исследовании были получены сочетанные ко-мутации гена *KRAS* в половине случаев с генами *PIK3CA*, *IDH1/IDH2*, *BRAF* и ни одного случая сочетанной мутации с геном *MET*. Так, в исследовании Walter et al. (2017) показано улучшение выживаемости пациентов с ВПХЦР на фоне мутации *IDH1/2*. При этом медиана общей выживаемости пациентов с мутантным геном *KRAS* составила 28,2 месяца по сравнению с 11,6 месяцами для дикого типа *KRAS* ($p = 0,025$) [13]. А также Wang et al. (2017) показали, что ген *MET* ассоциирован с худшими исходами в отношении общей выживаемости и рецидива [14].

При оценке взаимосвязи гена *KRAS* и клинико-демографических показателей мы выявили взаимосвязь пола с частотой выявления мутации гена *KRAS* при ВПХЦР. В нашем исследовании мутантный ген выявлялся исключительно у женщин. Исходя из этого можно предположить, что женский пол является фактором риска развития ВПХЦР. Учитывая небольшой объем выборки, данный аспект требует дальнейшего изучения.

Мутационный статус гена *KRAS* может быть использован как прогностический и особенно как предиктивный маркер эффективности лечения и ассоциирован с возможной устойчивостью к ингибиторам рецепторных тирозинкиназ, а также к монотерапии ингибиторами mTOR [15].

С другой стороны, мутантный ген *KRAS* с различными нуклеотидными заменами активирует разные сигнальные пути, в частности сигнальный путь MEK [16], что может быть связано с чувствительностью опухолевых клеток при ВПХЦР к ингибиторам MEK и ингибиторам Hsp90, а также в комбинации сорафениба или ингибиторов MEK с ингибиторами АКТ и/или mTOR.

В настоящее время не утверждены таргетные препараты, направленные на *KRAS*-мутацию, хотя статус гена *KRAS* имеет решающее значение при назначении препаратов против EGFR-антител, поскольку обычно такая мутация придает устойчивость к этим препаратам, в частности при колоректальном раке [17]. При ВПХЦР связь между состоянием гена *KRAS* и эффективностью препаратов против EGFR-антител остается неопределенной [18]. С учетом высокой частоты *KRAS*-мутации при ВПХЦР представляется целесообразным проведение научных исследований для оценки эффективности таргетных препаратов — ингибиторов mTOR и MEK в сочетании с сорафенибом в российской популяции.

Таким образом, в заключение можно отметить, что в российской популяции частота мутации гена *KRAS* при внутривенном холангиоцеллюлярном раке составила 27%, преимущественно в 12 (78%), 13 (33%), 61 (55%), 117 (44%), 146 (44%) кодонах 2, 3, 4 экзона. В отношении *KRAS*-мутации ВПХЦР отличается выраженной гетерогенностью: как правило, имеет место множественная мутация гена *KRAS* в нескольких локусах и ко-мутация в других генах. Мутация гена *KRAS* при ВПХЦР, как правило, встречается у женщин. В российской популяции негативной ассоциации между мутацией в гене *KRAS* и клиническими исходами выявлено не было.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki), одобрено Комитетом по этике научных исследований федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Большая Серпуховская, д. 27, г. Москва, Россия), протокол № С-4 от 14.06.2019 г.

Compliance with the principles of ethics

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethical Committee of the A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery (27 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, Russia), protocol No. C-4 of 06/14/2019).

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no financial support was received for the research.

Список литературы

1. Pellino A., Loupakis F., Cadamuro M., Dadduzio V., Fassan M., Guido M., et al. Precision medicine in cholangiocarcinoma. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 3: 40. DOI: 10.21037/tgh.2018.07.02
2. Mavros M.N., Economopoulos K.P., Alexiou V.G., Pawlik T.M. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg.* 2014; 149(6): 565–574. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.5137
3. Rizvi S., Khan S.A., Hallemeier C.L., Kelley R.K., Gores G.J. Cholangiocarcinoma — evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018; 15(2): 95–111. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.157
4. Churi C.R., Shroff R., Wang Y., Rashid A., Kang H.C., Weatherly J., et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: Prognostic and therapeutic implications. *PLoS One.* 2014; 9(12): e115383. DOI: 10.1371/journal.pone.0115383
5. Водолажский Д.И., Антонец А.В., Двадненко К.В., Владимирова Л.Ю., Геворкян Ю.А., Касаткин В.Ф., Максимов А.Ю. Связь мутации гена KRAS с клинико-патологическими особенностями колоректального рака у пациентов юга России. *Международный журнал экспериментального образования.* 2014; (1–1): 65–68.
6. Loupakis F., Ruzzo A., Cremolini C., Vincenzi B., Salvatore L., Santini D., et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer.* 2009; 101(4): 715–721. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605177
7. Boeckx N., Peeters M., Van Camp G., Pauwels P., Op de Beeck K., Deschoolmeester V. Prognostic and Predictive Value of RAS Gene Mutations in Colorectal Cancer: Moving Beyond KRAS Exon 2. *Drugs.* 2015; 75(15): 1739–1756. DOI: 10.1007/s40265-015-0459-x
8. Pignochino Y., Sarotto I., Peraldo-Neia C., Penachioni J.Y., Cavalloni G., Migliardi G., et al. Targeting EGFR/HER2 pathways enhances the antiproliferative effect of gemcitabine in biliary tract and gallbladder carcinomas. *BMC Cancer.* 2010; 10: 631. DOI: 10.1186/1471-2407-10-631
9. Zou S., Li J., Zhou H., Frech C., Jiang X., Chu J.S.C., et al. Mutational landscape of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat. Commun.* 2014; 5: 5696. DOI: 10.1038/ncomms6696
10. Robertson S., Hyder O., Dodson R., Nayar S.K., Poling J., Beierl K., et al. The frequency of KRAS and BRAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinomas and their correlation with clinical outcome. *Hum. Pathol.* 2013; 44(12): 2768–2773. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.07.026
11. Wang Zh., Wang X.-Y., Li J.-H., Zhu W.-W. Prognostic values of prevalent gene mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016; 9(10): 18989–19001. URL: www.ijcem.com / ISSN:1940-5901/IJCEM0031067
12. Беляева А.В. Мутации в гене K-ras у больных колоректальным раком: эпидемиология и клиническое значение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012. 24 с. URL: http://www.dslib.net/onkologia/mutacii-v-gene-k-ras-u-bolnyh-kolorektalnym-rakom-jepidemiologija-i-klinicheskie.html
13. Walter D., Hartmann S., Waidmann O. Update on cholangiocarcinoma: Potential impact of genomic studies on clinical management. *Z. Gastroenterol.* 2017; 55(6): 575–581. DOI: 10.1055/s-0043-102581
14. Wang Sh.-Ch., Wu Y.-T., Lui T.-T., Weng Sh.-W., You H.-L., Wei Y.-Ch., et al. Amplification and overexpression of the MET gene in intrahepatic cholangiocarcinoma correlate with adverse pathological features and worse clinical outcome. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2017; 10(6): 6809–6817. URL: www.ijcep.com /ISSN:1936-2625/IJCEP0043582
15. Deng Y., Wang L., Tan S., Kim G.P., Dou R., Chen D., et al. KRAS as a predictor of poor prognosis and benefit from postoperative FOLFOX chemotherapy in patients with stage II and III colorectal cancer. *Mol. Oncol.* 2015; 9(7): 1341–1347. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.03.006
16. Ihle N.T., Byers L.A., Kim E.S., Saintigny P., Lee J.J., Blumenschein G.R., et al. Effect of KRAS oncogene substitutions on protein behavior: implications for signaling and clinical outcome. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012; 104(3): 228–239. DOI: 10.1093/jnci/djr523
17. Harder J., Waiz O., Otto F., Geissler M., Olschewski M., Weinhold B., et al. EGFR and HER2 expression in advanced biliary tract cancer. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(36): 4511–4517. DOI: 10.3748/wjg.15.4511
18. Qiu L.X., Mao C., Zhang J., Zhu X.D., Liao R.Y., Xue K., et al. Predictive and prognostic value of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab: a meta-analysis of 22 studies. *Eur. J. Cancer.* 2010; 46(15): 2781–2787. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.05.022

References

- Pellino A., Loupakis F., Cadamuro M., Dadduzio V., Fassan M., Guido M., et al. Precision medicine in cholangiocarcinoma. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 3: 40. DOI: 10.21037/tgh.2018.07.02
- Mavros M.N., Economopoulos K.P., Alexiou V.G., Pawlik T.M. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg.* 2014; 149(6): 565–574. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.5137
- Rizvi S., Khan S.A., Hallemeier C.L., Kelley R.K., Gores G.J. Cholangiocarcinoma — evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018; 15(2): 95–111. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.157
- Churi C.R., Shroff R., Wang Y., Rashid A., Kang H.C., Weatherly J., et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: Prognostic and therapeutic implications. *PLoS One.* 2014; 9(12): e115383. DOI: 10.1371/journal.pone.0115383
- Vodolazhskii D.I., Antonets A.V., Dvadnenko K.V., Vladimirova L.Yu., Gevorkyan Yu.A., Kasatkin V.F., Maksimov A.Yu. Association of KRAS mutant type with clinico-pathological features of colorectal cancer in patients in the South of Russia. *Mezhdunarodnyi Zhurnal Eksperimental'nogo Obrazovaniya.* 2014; (1–1): 65–68 (In Russ., English abstract).
- Loupakis F., Ruzzo A., Cremolini C., Vincenzi B., Salvatore L., Santini D., et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer.* 2009; 101(4): 715–721. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605177
- Boeckx N., Peeters M., Van Camp G., Pauwels P., Op de Beeck K., Deschoolmeester V. Prognostic and Predictive Value of RAS Gene Mutations in Colorectal Cancer: Moving Beyond KRAS Exon 2. *Drugs.* 2015; 75(15): 1739–1756. DOI: 10.1007/s40265-015-0459-x
- Pignochino Y., Sarotto I., Peraldo-Neia C., Penachioni J.Y., Cavalloni G., Migliardi G., et al. Targeting EGFR/HER2 pathways enhances the antiproliferative effect of gemcitabine in biliary tract and gallbladder carcinomas. *BMC Cancer.* 2010; 10: 631. DOI: 10.1186/1471-2407-10-631
- Zou S., Li J., Zhou H., Frech C., Jiang X., Chu J.S.C., et al. Mutational landscape of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat. Commun.* 2014; 5: 5696. DOI: 10.1038/ncomms6696
- Robertson S., Hyder O., Dodson R., Nayar S.K., Poling J., Beierl K., et al. The frequency of KRAS and BRAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinomas and their correlation with clinical outcome. *Hum. Pathol.* 2013; 44(12): 2768–2773. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.07.026
- Wang Zh., Wang X.-Y., Li J.-H., Zhu W.-W. Prognostic values of prevalent gene mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016; 9(10): 18989–19001. URL: www.ijcem.com / ISSN:1940-5901/IJCEM0031067
- Belyaeva A.V. *Mutations in the K-ras gene in colorectal cancer patients: epidemiology and clinical significance*: Extended abstract of Cand. Med. Sci. dissertation. St. Petersburg, 2012. 24 p. (In Russ.). Available mode: <http://www.dslib.net/onkologia/mutacii-v-gene-k-ras-u-bolnyh-kolorektalnym-rakom-jepidemiologija-i-klinicheskie.html>
- Walter D., Hartmann S., Waidmann O. Update on cholangiocarcinoma: Potential impact of genomic studies on clinical management. *Z. Gastroenterol.* 2017; 55(6): 575–581. DOI: 10.1055/s-0043-102581
- Wang Sh.-Ch., Wu Y.-T., Lui T.-T., Weng Sh.-W., You H.-L., Wei Y.-Ch., et al. Amplification and overexpression of the MET gene in intrahepatic cholangiocarcinoma correlate with adverse pathological features and worse clinical outcome. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2017; 10(6): 6809–6817. URL: www.ijcep.com /ISSN:1936-2625/IJCEP0043582
- Deng Y., Wang L., Tan S., Kim G.P., Dou R., Chen D., et al. KRAS as a predictor of poor prognosis and benefit from postoperative FOLFOX chemotherapy in patients with stage II and III colorectal cancer. *Mol. Oncol.* 2015; 9(7): 1341–1347. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.03.006
- Ihle N.T., Byers L.A., Kim E.S., Saintigny P., Lee J.J., Blumenschein G.R., et al. Effect of KRAS oncogene substitutions on protein behavior: implications for signaling and clinical outcome. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012; 104(3): 228–239. DOI: 10.1093/jnci/djr523
- Harder J., Waiz O., Otto F., Geissler M., Olschewski M., Weinhold B., et al. EGFR and HER2 expression in advanced biliary tract cancer. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(36): 4511–4517. DOI: 10.3748/wjg.15.4511
- Qiu L.X., Mao C., Zhang J., Zhu X.D., Liao R.Y., Xue K., et al. Predictive and prognostic value of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab: a meta-analysis of 22 studies. *Eur. J. Cancer.* 2010; 46(15): 2781–2787. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.05.022

Вклад авторов

Гурмиков Б.Н.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ

и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Калинин Д.В.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение экспериментов, сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Никитин И.Г

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Жинжило Т.А.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — проведение экспериментов.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Шипилова А.Н.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Чжао А.В.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Author contributions

Gurmikov B.N.

Conceptualisation — concept formation; development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Kalinin D.V.

Conceptualisation — concept formation; development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting experimental research, data collection.

Text preparation and editing — participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Nikitin I.G.

Conceptualisation — concept formation.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Zhinzhiro T.A.

Conceptualisation — concept formation.

Conducting research — conducting experimental research.

Text preparation and editing — participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Shipilova A.N.

Conceptualisation — concept formation.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Chzhao A.V.

Conceptualisation — concept formation.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — participation in scientific design.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Гурмиков Беслан Нуралиевич* — кандидат медицинских наук, доцент, врач-хирург отделения онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5958-3608>

Контактная информация: e-mail: gurmikov@mail.ru; тел.: +7 (963) 171-57-34;

ул. Большая Серпуховская, д. 27, г. Москва, 117997, Россия.

Калинин Дмитрий Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>

Никитин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, директор федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-Реабилитационный Центр»» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Жинжило Татьяна Александровна — врач — лабораторный генетик клинко-диагностической лаборатории федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-Реабилитационный Центр»» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4948-001X>

Beslan N. Gurmikov* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Surgeon, Oncology Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery.

<https://orcid.org/0000-0001-5958-3608>

Contact information: e-mail: gurmikov@mail.ru; tel.: +7 (963) 171-57-34;

Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, 117997, Moscow, Russia.

Dmitry V. Kalinin — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Anatomical pathology, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery.

<https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Director, National Medical Research Center “Treatment and Rehabilitation Center”.

<https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Tatyana A. Zhinzilo — laboratory genetic doctor, Clinic-Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center “Treatment and Rehabilitation Center”.

<https://orcid.org/0000-0003-4948-001X>

Шпилова Анна Николаевна — кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2012-5938>

Чжао Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор заместитель директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

Anna N. Shipilova — Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Oncology, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery.

<https://orcid.org/0000-0003-2012-5938>

Aleksei V. Chzhao — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery.

<https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author