

Факторы прогноза у больных с диссеминированными гастроинтестинальными стромальными опухолями

П.П.Архири^{✉1,2}, И.С.Стилиди^{1,2}, И.В.Поддубная², С.Н.Неред^{1,2}, М.П.Никулин¹, О.Б.Абу-Хайдар¹

¹ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России.

115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России.

125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

В отличие от локализованных форм заболевания, основным методом лечения больных с метастатической болезнью является таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами. Эффективность и продолжительность эффективности таргетной терапии являются определяющими факторами, влияющими на прогноз больных с метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО). Среди больных, у которых таргетная терапия неэффективна, медиана выживаемости составляет всего лишь 12–19 мес, тогда как в случаях эффективного лечения медиана выживаемости несопоставимо выше и составляет 60–72 мес. У больных с первичными локализованными гастроинтестинальными стромальными опухолями наиболее значимыми прогностическими факторами являются: размер первичной опухоли, митотический индекс, локализация опухоли, мутационный статус и морфологический вариант клеточного строения ГИСО. Учитывая, что у больных с диссеминированными ГИСО основным методом лечения является лекарственный, прогностическое значение некоторых перечисленных факторов теряется и, наоборот, укрепляется значимость других, таких как мутационный статус, тип клеточного строения опухоли, количество и в меньшей степени размер и локализация метастатических узлов.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, таргетная терапия, тирозинкиназные ингибиторы, KIT, PDGFRA, дикий тип, иматиниб, сунитиниб, регорафениб.

✉arhiri@mail.ru

Для цитирования: Архири П.П., Стилиди И.С., Поддубная И.В. и др. Факторы прогноза у больных с диссеминированными гастроинтестинальными стромальными опухолями. Современная Онкология. 2016; 18 (2): 67–71.

Prognostic factors in patients with disseminated gastrointestinal stromal tumors

P.P.Arkhiri^{✉1,2}, I.S.Stilidi^{1,2}, I.V.Poddubnaya², S.N.Nered^{1,2}, M.P.Nikulin¹, O.B.Abu-Khaydar¹

¹N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

The main method of treatment of patients with metastatic GIST is targeted therapy using tyrosine kinase inhibitors in contrast to localized forms of the disease. The efficiency and the duration of targeted therapy efficiency are the main prognostic factors in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST). Targeted therapy was ineffective among patients with the median survival of only 12–19 months, whereas in cases of effective targeted therapy the median survival was incomparably higher – 60–72 months. The main prognostic factors in patients with primary localized gastrointestinal stromal tumors are: the size of the primary tumor, mitotic index, the localization of tumors, mutation status and morphological characteristics of GIST. Taking into consideration that the main method of treatment in patients with disseminated GIST is drug therapy, the predictive values of several mentioned factors have lost the value, but other factors such as mutation status, morphological characteristics, the number and size of tumors and the localization of metastatic nodes have become more important.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, KIT, PDGFRA, wild type, imatinib, sunitinib, regorafenib.

✉arhiri@mail.ru

For citation: Arkhiri P.P., Stilidi I.S., Poddubnaya I.V. et al. Prognostic factors in patients with disseminated gastrointestinal stromal tumors. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (2): 67–71.

Введение

Наиболее значимыми прогностическими факторами у больных с первичными локализованными гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО) являются: размер первичной опухоли, митотический индекс, локализация опухоли, мутационный статус и морфологический вариант клеточного строения ГИСО [1–5]. На основании этих критериев были созданы разные схемы оцен-

ки риска прогрессирования заболевания для решения вопроса о комбинированном лечении [6].

В отличие от локализованных форм заболевания, у больных с метастатической болезнью основным методом лечения является таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами (ТИ). Препаратом 1-й линии при диссеминированных ГИСО является иматиниб в дозе 400 мг/сут [7].

Таблица 1. Характеристика больных с диссеминированными ГИСО

Пол	Мужской	65 (46,4%)
	Женский	75 (53,6%)
Локализация первичной опухоли	Желудок	53 (37,8%)
	Тонкая кишка	64 (45,8%)
	Ободочная кишка	8 (5,7%)
	Экстраорганный ГИСО	14 (10%)
	Пищевод	1 (0,7%)
Количество метастатических узлов	1	26 (18,6%)
	2–5	52 (37,1%)
	>5	62 (44,3%)
Размер наибольшего узла, см	<5	54 (38,6%)
	>5	86 (61,4%)
Количество митозов в первичной опухоли*	≤10	51 (43,9%)
	>10	65 (56,1%)
Циторедуктивные операции**	R0	47 (37,9%)
	R2	77 (62,1)
Локализация метастазов	Брюшина	43 (30,7%)
	Печень	46 (32,9%)
	Печень и брюшина	51 (36,4%)
Вариант клеточного строения***	Веретеноклеточный	85 (67,5%)
	Эпителиоидноклеточный	22 (17,5%)
	Смешанный вариант	19 (15,0%)
Вариант развития диссеминации	Первично-диссеминированные ГИСО	55 (39,3%)
	Вторично-диссеминированные ГИСО	85 (60,7%)

*Количество митозов определено только у 116 больных; **хирургическое лечение проведено у 124 больных; ***морфологический тип клеточного строения оценен у 126 больных

Таблица 2. Молекулярно-генетическая характеристика больных

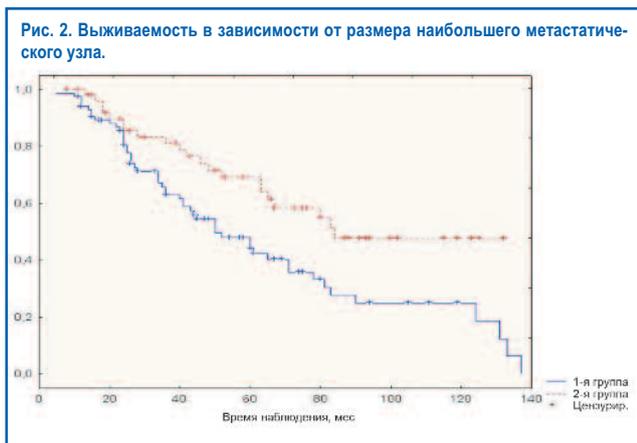
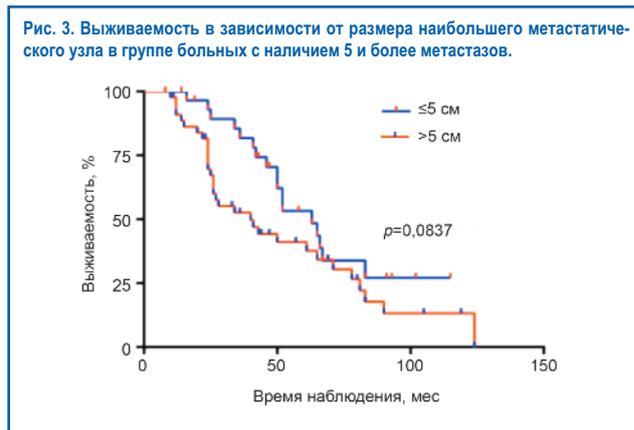
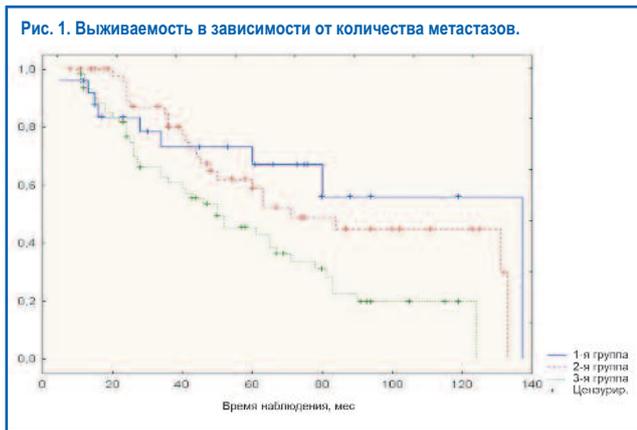
Локализация мутации	Число больных (%)	Локализация первичной опухоли			
		желудок	тонкая кишка	толстая кишка	экстраорганный
К1Т	73 (78,5%)				
Экзон 11	58 (79,5%)	24 (41,4%)	28 (48,3%)	2 (3,4%)	4 (6,9%)
Делеции	44 (75,9%)				
Замены	12 (20,7%)				
Дупликации	2 (3,4%)				
Экзон 9	13 (17,8%)	1 (7,7%)	10 (76,9%)		2 (45,4%)
Экзон 13	1 (1,4%)	1 (100%)			
Экзон 17	1 (1,4%)		1 (100%)		
PDGFRA	1 (1,1%)				
Экзон 18	1 (100%)	1 (100%)			
Дикий тип	19 (20,4%)	9 (47,3%)	8 (42,1%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)

Иматиниб успешно применяется с 2001 г. Эффективность иматиниба зависит от мутационного статуса опухоли. Наиболее высокая эффективность иматиниба отмечена при ГИСО с мутациями в экзоне 11 К1Т с частотой ответов на лечение до 70–85% случаев: из них частота полных и частичных регрессий составляет 68%, стабилизация болезни – 16% [8]. Меньшая эффективность наблюдается при ГИСО с дупликациями в экзоне 9 К1Т и диким типом К1Т и PDGFRA – частота ответов до 48–50%. Терапевтический ответ на иматиниб отсутствует при ГИСО с точечной заменой D842V гена PDGFRA и мутациями в экзоне 17 К1Т [9, 10]. Следует подчеркнуть, что в процессе лечения, как правило, развивается резистентность к препарату. Медиана эффективности лечения иматинибом составляет всего 20–24 мес [11, 12]. В настоящее время для больных с метастатическими стромальными опухолями зарегистрированы 3 линии лечения: иматиниб, сунитиниб и регорафениб [13, 14].

Использование циторедуктивных операций на фоне эффективной системной терапии способствует улучше-

нию как общей выживаемости, так и выживаемости до прогрессирования [15–17]. Хирургический компонент оптимально выполнять при констатации максимального эффекта лечения ТКИ. У больных с диффузным (прогрессирование всех метастатических узлов) прогрессированием заболевания на фоне терапии иматинибом хирургическое лечение не приводит к улучшению отдаленных результатов [18–20]. Методом выбора в этом случае является повышение дозы иматиниба (до 800 мг/сут) или применение 2-й и последующих линий лекарственного лечения. В литературе обсуждается использование хирургического лечения на фоне эффективной терапии препаратами 2 и 3-й линий. Альтернативой хирургическому лечению могут быть методы локального воздействия: термоабляция, криодеструкция и химиоэмболизация. Эффективность хирургического лечения у этих пациентов зависит от степени распространенности заболевания.

Таким образом, учитывая, что у больных с диссеминированными ГИСО основным методом лечения является лекарственный, прогностическое значение некоторых



перечисленных факторов теряется и, наоборот, укрепляется значимость других, таких как мутационный статус, количество и локализация метастатических узлов, размер наибольшего метастатического очага [4]. Обоснованное выявление наиболее значимых факторов, влияющих на прогноз больных, играет важную роль в выборе тактики лечения у больных с диссеминированными ГИСО.

Материалы и методы

Работа основана на анализе течения диссеминированной ГИСО у 140 больных, получавших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» в 2001–2015 гг.: у 55 больных был диагностирован первично диссеминированный процесс, а у 85 – прогрессирование болезни наступило после радикального хирургического лечения по поводу первично-локализованных ГИСО (вторично диссеминированный процесс); табл. 1.

Возраст больных колебался от 18 до 79 лет. Средний возраст мужчин составил 57 лет, женщин – 61 год. Отдаленные результаты прослежены у всех больных. Умерли 73 (52,1%) больных и 67 (47,9%) – живы. Медиана наблюдения составила 44,5 мес.

Молекулярно-генетический анализ был выполнен у 93 больных: у 78,5% (73 больных) были выявлены мутации в гене KIT, у 1,1% (1 пациент) – в гене PDGFRA, у 19 (20,4%) мутаций в генах C-KIT и PDGFRA выявлено не было – дикий тип (табл. 2).

Мутации в экзоне 11 KIT выявлены с одинаковой частотой при локализации первичной опухоли в желудке (41,4%) и тонкой кишке (48,3%). Все мутации в экзоне 9 KIT представлены дупликациями и чаще всего встречаются в стромальных опухолях тонкой кишки (76,9%). Дикий тип также с одинаковой частотой встречается у ГИСО желудка (47,3%) и тонкой кишки (42,1%).

Результаты лечения

Для оценки прогностической значимости отдельных характеристик опухоли нами проведен анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от типа клеточно-

го строения, мутационного статуса ГИСО, локализации первичной опухоли, митотического индекса, количества и локализация метастатических очагов.

При сравнительном анализе не было выявлено достоверных различий в выживаемости в зависимости от митотического индекса в группе больных как с первичной, так и вторичной диссеминацией. Достоверного влияния локализации первичной опухоли на прогноз также не было выявлено: нами отмечена лишь тенденция к увеличению показателей выживаемости у больных со стромальными опухолями желудка по сравнению с ГИСО тонкой и ободочной кишки (5-летняя выживаемость составила 56, 53 и 39% соответственно).

С целью оценки прогностической значимости количества метастатических узлов и размеров наибольшего из метастазов в момент начала терапии больные условно разделены на 3 группы в зависимости от количества метастазов: 1-я группа (26 пациентов) – 1 метастаз; 2-я группа (52 больных) – 2–5 метастазов; 3-я группа (62 пациента) – более 5 метастазов, и на 2 группы в зависимости от размеров наибольшего метастатического узла: 1-я группа – до 5 см и 2-я группа – более 5 см.

При сравнительном анализе установлено, что 5-летняя общая выживаемость достоверно снижается при увеличении количества метастазов и составляет 67, 59 и 45% соответственно (рис. 1); $p=0,01$.

В противоположность этому 5-летняя общая выживаемость достоверно лучше в группе больных с размером наибольшего метастатического очага менее 5 см (рис. 2).

Однако следует подчеркнуть, что эта закономерность нивелируется при увеличении общего количества метастатических опухолевых узлов: в группе больных с количеством метастазов более 5 достоверных статистических различий в показателях общей 5-летней выживаемости в зависимости от размера наибольшего метастатического узла не выявлено: 5-летняя общая выживаемость составила 53,3 и 41,1% ($p=0,0837$); рис. 3.

Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, как правило, метастазируют гематогенно в печень и имплантационно – по брюшине. Другие локализации метастатического поражения встречаются редко, поэтому их прогностическая значимость нами не рассматривалась. При сравнительном анализе отмечена наихудшая общая выживаемость в группе больных с одновременным наличием метастазов в печени и по брюшине (рис. 4), однако при более детальном анализе обнаружено, что в данной группе больных количество метастатических узлов было больше, чем в остальных группах.

Анализ влияния мутационного статуса на прогноз нами осуществлен у 93 пациентов: наиболее часто встречались KIT-мутации – 78,5% (экзоны 11 и 9) и дикий тип KIT и PDGFRA – 20,4%. При анализе 5-летней общей выживаемости установлено, что она наименее продолжительна у больных с ГИСО с мутациями в экзоне 9 KIT и составила 45,5% по сравнению с 78,6 и 67,6% у больных с ГИСО с мутациями в экзоне 11 KIT и с диким типом (рис. 5).

Рис. 4. Выживаемость в зависимости от локализации метастазов (1-я группа – метастазы в печени; 2-я группа – метастазы по брюшине; 3-я группа – метастазы в печени и по брюшине).

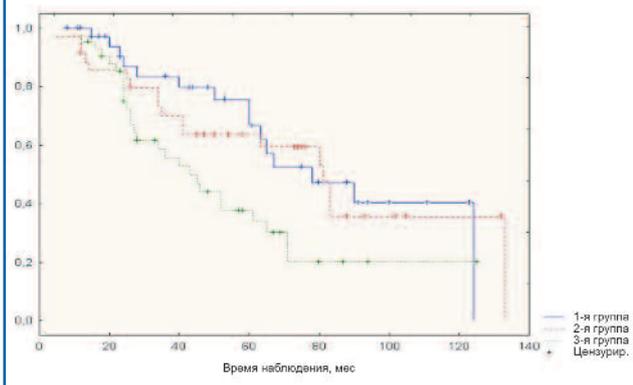
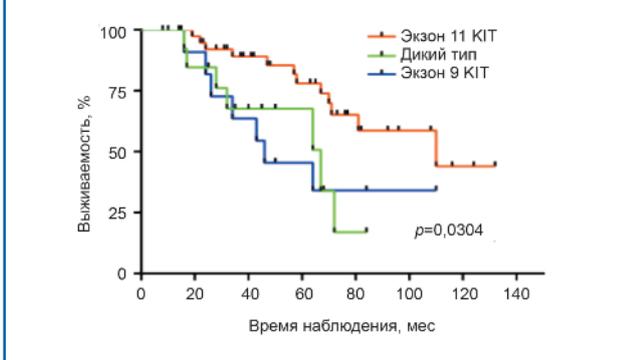


Рис. 5. Выживаемость в зависимости от мутационного статуса ГИСО.



По данным литературы, веретеноклеточные опухоли чаще всего ассоциированы с KIT-мутациями, за счет чего они лучше отвечают на терапию иматинибом по сравнению с эпителиоидными и смешанными морфологическими вариантами ГИСО. По нашим данным, 5-летняя общая выживаемость составила 62, 38 и 55% у больных с веретеноклеточными, эпителиоидноклеточными и смешанными ГИСО соответственно и была наименьшей при эпителиоидноклеточном варианте.

Литература/References

1. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33 (5): 459–65.
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438 (1): 1–12.
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Patbol* 2006; 23 (2): 70–83.
4. Rutkowski P, Nowecki Z, Nyckowski P et al. Surgical treatment of Patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal Stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol* 2006; 93: 304–11.
5. Lasota J, Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin Diagn Patbol* 2006; 23: 91–1.
6. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors. Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. *Arch Patbol Lab Med* 2006; 130: 1466–76.
7. Casali PG, Jost L, Reichardt P et al. ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl. 2): 35–8.
8. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26 (4): 620–5.
9. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaG-IST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1640 patients. *J Clin Oncol* 2010; 28 (7): 1247–53.
10. Joensuu H, Eriksson M, Hatrman J et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. *J Clin Oncol* 2011; 29 (18, suppl): abstract LBA1.
11. Blay JY. A decade of tyrosine kinase inhibitor therapy: Historical and current perspectives on targeted therapy for GIST. *Cancer Treat Rev* 2011; 37 (5): 373–84.
12. Antonescu CR, Besmer P, Tianhua G et al. Acquired Resistance to Imatinib in Gastrointestinal Stromal Tumor Occurs Through Secondary Gene Mutation. *Clin Cancer Res* 2005; 1: 4182–90.
13. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381 (9863): 295–302.
14. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–38.

Обсуждение

В отличие от локализованных форм заболевания, основным методом лечения пациентов с метастатической болезнью является таргетная терапия TKI. Эффективность и продолжительность эффективности таргетной терапии являются определяющими факторами, влияющими на прогноз больных с метастатическими ГИСО. Среди больных, у которых таргетная терапия неэффективна, медиана выживаемости составляет всего лишь 12–19 мес, тогда как в случаях эффективного лечения медиана выживаемости несопоставимо выше и составляет 60–72 мес [21–23].

Эффективность таргетной терапии, в свою очередь, зависит от типа и локализации мутаций, что определяет прогностическую значимость мутационного статуса ГИСО [24, 25]. По нашим данным, показатели выживаемости достоверно лучше у больных с мутациями в экзоне 11 KIT по сравнению с диким типом KIT и PDGFRA и мутациями в экзоне 9 KIT, что соответствует данным литературы [11, 24, 25].

Веретеноклеточные стромальные опухоли примерно в 90% случаев ассоциированы с мутациями в гене KIT, что обуславливает более высокую эффективность терапии иматинибом и лучшую общую 5-летнюю выживаемость по сравнению с эпителиоидными и смешанными морфологическими вариантами ГИСО [20]. Хирургическое лечение у этих пациентов рассматривается как адъювантный метод в каждом отдельном случае и зависит в основном от степени распространенности заболевания. С увеличением количества метастатических узлов прогрессивно ухудшаются и показатели выживаемости. Такая же тенденция отмечается и в зависимости от размеров наибольшего метастатического узла, однако с увеличением количества метастатических узлов этот критерий теряет свою прогностическую значимость.

Таким образом, основными факторами, влияющими на прогноз больных с метастатическими ГИСО, являются: мутационный статус, тип клеточного строения опухоли, количество и в меньшей степени размер и локализация метастатических узлов. Учитывая, что основным методом лечения у больных с диссеминированными ГИСО является лекарственное лечение, прогностическая значимость локализации первичной опухоли и митотического индекса уменьшается по сравнению с локализованными формами заболевания.

15. Стилиди И.С., Архири П.П., Никулин М.П. Хирургическое лечение больных с первичными локализованными и местнораспространенными гастроинтестинальными стромальными опухолями. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН*. 2010; 21 (1): 77–82. / Stilidi I.S., Arkbiri P.P., Nikulin M.P. *Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh s pervichnymi lokalizovannymi i mestnorasprostranennymi gastrointestinal'nymi stromal'nymi opukholyami*. *Vestn. RONTs im. N.N.Blokbi-na RAMN*. 2010; 21 (1): 77–82. [in Russian]
16. Stilidi I, Arkbiri P, Nikulin M, Bokhyan V. Surgical treatment of patients with recurrent and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Eur J Surg Oncol* 2010; 9 (36): 927. *Special Issue 15th Congress of the European Society of Surgical Oncology, abstract book*.
17. Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection. *Cancer* 2000; 88: 66–74.
18. Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24 (15): 2325–31.
19. Rutkowski P, Nowecki Z, Nycowski P. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol* 2006; 93: 304–11.
20. Архири П.П., Цымжитова Н.Ц., Стилиди И.С. и др. Клиническое и прогностическое значение мутационного статуса у больных гастроинтестинальными стромальными опухолями. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2013; 1: 42–6. / Arkbiri P.P., Tsymzhitova N.Ts., Stilidi I.S. i dr. *Klinicheskoe i prognosticheskoe znachenie mutatsionnogo statusa u bol'nykh gastrointestinal'nymi stromal'nymi opukholyami*. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholy kozhi*. 2013; 1: 42–6. [in Russian]
21. Стилиди И.С., Архири П.П., Никулин М.П. Хирургическое лечение больных с рецидивными и метастатическими стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта. *Вопр. онкологии*. 2011; 57 (4): 508–12. / Stilidi I.S., Arkbiri P.P., Nikulin M.P. *Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh s reitsidivnymi i metastaticheskimi stromal'nymi opukholyami zheludочно-kishechnogo trakta*. *Vopr. onkologii*. 2011; 57 (4): 508–12. [in Russian]
22. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11 (10): 942–9.
23. De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51–8.
24. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26 (33): 5360–7.
25. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42 (8): 1093–103.

Сведения об авторах

Архири Петр Петрович – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения абдоминальной онкологии торакоабдоминального отд. НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина, ассистент каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: arhiri@mail.ru

Стилиди Иван Сократович – чл.-кор. РАН, проф., рук. хирургического отделения абдоминальной онкологии торакоабдоминального отд. НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина, проф. каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО

Поддубная Ирина Владимировна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО

Неред Сергей Николаевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. хирургического отделения абдоминальной онкологии торакоабдоминального отд. НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина, доц. каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО

Никулин Максим Петрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения абдоминальной онкологии торакоабдоминального отд. НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина

Абу-Хайдар Омар Басамович – аспирант хирургического отделения абдоминальной онкологии торакоабдоминального отд. НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина