https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-10-16

Check for updates
CC BY 4.0

Влияние вариации числа копий гена *KRAS* на результаты таргетной терапии колоректального рака

Шубин В.П.[1], Ачкасов С.И.[1,2], Шелыгин Ю.А.[1,2], Пономаренко А.А.[1], Баринов А.А.[1], Логинова А.Н.[1], Арзамасцева А.И.[1], Цуканов А.С.[1]

[1]ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адиля, д. 2, г. Москва, Россия)
[2]ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, Россия)

РЕЗЮМЕ *ЦЕЛЬ: определить предиктивное значение вариации числа копий гена KRAS (CNV_KRAS) для анти-EGFR терапии.*
ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: исследовано 150 пациентов, из них 103 пациента с колоректальным раком (КРР) и диким типом RAS/BRAF и 39 пациентов — с колоректальным раком, с соматическими мутациями в гене KRAS, а также 8 пациентов не онкологического профиля (в качестве нормального контроля). Определение CNV_KRAS проводили с помощью цифровой капельной ПЦР.
РЕЗУЛЬТАТЫ: для отказа от назначения таргетной анти-EGFR терапии установлен клинически значимый уровень CNV_KRAS ⩾ 8,55 (9) копий. Частота клинически значимого уровня CNV_KRAS у пациентов с диким типом RAS/BRAF составила 17% (первая группа), с мутациями в гене KRAS — 3% (вторая группа). При I стадии КРР клинически значимое CNV_KRAS не выявлено ни в первой, ни во второй группе; при II стадии в первой группе — 14% (3/22), во второй не выявлено; при III стадии в первой группе — 21% (8/39), во второй не выявлено; при IV стадии в первой группе — 17% (6/35), во второй — 5% (1/20). Для определения клинически значимого уровня CNV_KRAS исследовалась ДНК опухоли 10 пациентов с IV стадией КРР из первой группы, получавших анти-EGFR терапию. Контроль болезни достигнут у 7 пациентов из 10. Показатель медианы CNV_KRAS у оставшихся трёх пациентов выше, чем в группе пациентов с контролем болезни, 9,2 (9,05; 10,10) и 5,38 (4,77; 7,35) (p = 0,017 (Wilcoxon rank sum exact test; Fisher's exact test)).
ЗАКЛЮЧЕНИЕ: обнаружение в злокачественной опухоли толстой кишки CNV_KRAS ⩾ 9 копий является противопоказанием к назначению таргетной терапии, при этом у пациентов без соматических мутаций в генах RAS (KRAS, NRAS) и BRAF данный феномен встречается достоверно чаще, чем у пациентов с точковыми мутациями в гене KRAS (p = 0,02).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *колоректальный рак, вариация числа копий (CNV), ген KRAS, таргетная терапия, анти-EGFR терапия, резистентность к таргетной терапии*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: *авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

ФИНАНСИРОВАНИЕ: *источники финансирования отсутствуют*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шубин В.П., Ачкасов С.И., Шелыгин Ю.А., Пономаренко А.А., Баринов А.А., Логинова А.Н., Арзамасцева А.И., Цуканов А.С. Влияние вариации числа копий гена *KRAS* на результаты таргетной терапии колоректального рака. *Колопроктология.* 2024; т. 23, № 4, с. 10–16. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-10-16

Correlation of the *KRAS* gene's copy number variation and the results of targeted therapy for colorectal cancer

Vitaly P. Shubin[1], Sergey I. Achkasov[1,2], Yuri A. Shelygin[1,2], Aleksey A. Ponomarenko[1], Aleksey A. Barinov[1], Anna N. Loginova[1], Anna I. Arzamastseva[1], Aleksey S. Tsukanov[1]

[1]Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Barrikadnaya st., 2/1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT *BACKGROUND: to find predictive value of KRAS gene's copy number variation (CNV_KRAS) to anti-EGFR therapy.*
PATIENTS AND METHODS: a prospective cohort single-center study included 150 patients, 103 patients with colorectal cancer (CRC) and wild-type RAS/BRAF, 39 patients with colorectal cancer with somatic mutations in the KRAS gene, as well as 8 non-oncological patients (as normal controls). CNV_KRAS was determined using digital droplet PCR.

RESULTS: the clinically significant CNV_KRAS level of ⩾ 9 copies established for a refusal of targeted anti-EGFR therapy. The incidence of clinically significant CNV_KRAS level in patients with wild-type RAS/BRAF was 17% (the first group of patients). Incidence of clinically significant CNV_KRAS level in patients with mutations in the KRAS gene was 3% (the second group of patients). At the I stage of CRC clinically significant CNV_KRAS was not detected in either the first or second group; at the stage II of CRC in the first group — in 14% of patients (3/22), and in the second group — not detected; at the stage III of CRC in the first group — in 21% of patients (8/39), and in the second group of patients — not detected; at the stage IV of CRC in the first group — in 17% (6/35) of patients, and in the second group of patients — in 5% (1/20). Tumor DNA was analyzed in 10 patients with the stage IV CRC from the first group who received anti-EGFR therapy to find out the clinically significant level of CNV_KRAS. Disease control was achieved in 7 out of 10 patients. The median CNV_KRAS score in the remaining three patients was higher than in the disease control group, 9.2 (9.05, 10.10) and 5.38 (4.77, 7.35) (p = 0.017).
CONCLUSIONS: detection of CNV_KRAS level of ⩾ 9 copies in a malignant colon tumor is a contraindication to targeted therapy. This phenomenon occurs significantly more often in patients without somatic mutations in the RAS genes (KRAS, NRAS) and BRAF, than in patients with point mutations in the KRAS gene (p = 0.02).

KEYWORDS: *colorectal cancer, copy number variation (CNV), KRAS gene, targeted therapy, anti-EGFR therapy, resistance to targeted therapy*

CONFLICT OF INTEREST: *the authors declare no conflict of interest*

FUNDING: *Sources of funding are absent*

FOR CITATION: Shubin V.P., Achkasov S.I., Shelygin Y.A., Ponomarenko A.A., Barinov A.A., Loginova A.N., Arzamastseva A.I., Tsukanov A.S. Correlation of the *KRAS* gene's copy number variation and the results of targeted therapy for colorectal cancer. *Koloproktologia*. 2024;23(4):10–16. (in Russ.). https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-10-16

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: *Шубин Виталий Павлович, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (499) 199-54-71; e-mail: shubin_vp@gnck.ru*
ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: *Shubin V.P., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: shubin_vp@gnck.ru*

Дата поступления — 10.09.2024 *После доработки — 11.09.2024* *Принято к публикации — 01.11.2024*
Received — 10.09.2024 *Revised — 11.09.2024* *Accepted for publication — 01.11.2024*

ВВЕДЕНИЕ

Молекулярно-генетическая диагностика мутационного статуса генов семейства RAS (*KRAS* (2,3,4 экзоны), *NRAS* (2 и 3 экзоны) и *BRAF* (15 экзон), а также амплификации *HER2-neu* является обязательным условием при назначении анти-EGFR терапии пациентам с IV стадией колоректального рака (КРР) [1,2]. Точковые мутации генов семейства RAS, гена *BRAF* и амплификация гена *HER2-neu* активируют MAPK-киназный путь, что приводит к бесконтрольному делению клетки, нарушению апоптоза, пролиферации, злокачественной трансформации и активации сигнального рецептора EGFR [3,4]. Однако около 20% пациентов с КРР, в чьих опухолях отсутствуют мутации и амплификация в данных генах, не отвечают на блокирование рецептора EGFR моноклональными антителами [5]. Вероятно, существует альтернативный механизм активации MAPK-киназного пути. В работе Xiong Q. и соавт. описывается клинический случай, в котором пациенту с IV стадией КРР назначен цетуксимаб в связи с отсутствием точковых мутаций в генах RAS и *BRAF*. До начала терапии число копий гена *KRAS* в циркулирующей опухолевой ДНК соответствовало норме. После двух циклов терапии отмечалась положительная динамика, однако в последующем отмечен прогресс заболевания в виде появления метастазов в печени, при этом в циркулирующей опухолевой ДНК было выявлено увеличение числа копий гена *KRAS* более чем в 3 раза [6]. В исследовании Bontoux C. и соавт., где изучалось изменение числа копий генов в раке легкого и КРР с помощью разных методов молекулярно-генетической диагностики, показано, что у части пациентов с колоректальным раком обнаруживается высокое значение числа копий гена *KRAS* (CNV_*KRAS*, с англ. «copy number variation») [7].

Таким образом, гипотеза нашего исследования заключается в том, что высокое значение CNV_*KRAS* приводит к отсутствию ответа на анти-EGFR терапию.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 150 пациентов: 142 пациента с I–IV стадией колоректального рака и 8 пациентов не онкологического профиля (Табл. 1). От всех пациентов, включенных в исследование, получено информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Пациентов с колоректальным раком разделили на 2 группы в зависимости от наличия/отсутствия мутации в генах RAS/*BRAF* (Табл. 1).

Таблица 1. *Исследуемые 142 пациента с колоректальным раком*
Table 1. *The 142 patients with colorectal cancer studied*

Характеристика	1 группа N = 103[1]	2 группа N = 39[1]
Возраст	58 (45, 66)	59 (48, 68)
Пол		
Ж	50 (49%)	19 (49%)
М	53 (51%)	20 (51%)
Мутации RAS/*BRAF*		
WT	103 (100%)	0
KRAS mut	0	39 (100%)*
Локализация опухоли		
Правосторонняя	21 (20%)	7 (18%)
Левосторонняя	41 (40%)	16 (41%)
Прямая кишка	41 (40%)	16 (41%)
T		
1,2	12 (12%)	0
3	60 (58%)	23 (59%)
4a	19 (18%)	10 (26%)
4b	12 (12%)	6 (15%)
N		
0	37 (36%)	12 (31%)
1a-c	42 (41%)	11 (28%)
2a,b	24 (23%)	16 (41%)
M		
0	68 (66%)	19 (49%)
1a-c	35 (34%)	20 (51%)
Стадия опухоли		
I	7 (7%)	0
II	22 (21%)	10 (26%)
III	39 (38%)	9 (23%)
IV	35 (34%)	20 (51%)

[1]Median (IQR); *n* (%)

** — c.35G > A (p.Gly12Asp) — 13 (33%), c.34G > T (p.Gly12Cys) — 8 (21%), c.35G > C (p.Gly12Ala) — 4 (10%), c.35G > T (p.Gly12Val) — 2 (5.1%), c.34G > A (p.Gly12Ser) — 2 (5.1%), c.436G > A (p.Ala146Thr) — 2 (5.1%), c.182A > G (p.Gln61Arg) — 2 (5.1%), c.181C > A (p.Gln61Lys) — 1 (2.6%), c.182A > C (p.Gln61Pro) — 1 (2.6%), c.183A > C (p.Gln61His) — 1 (2.6%), c.34G > C (p.Gly12Arg) — 1 (2.6%), c.351A > T (p.Lys117Asn) — 1 (2.6%), c.351A > T (p.Lys117Asn) — 1 (2.6%).*

Таблица 2. *Характеристика пациентов, получивших панитумумаб*
Table 2. *Characteristics of patients who received panitumumab*

Характеристика	Нет ответа, N = 3[1]	Ответ, N = 7[1]	*p*-value[2]
Возраст	34 (33, 45)	71 (62, 73)	**0,017**
Пол			> 0,9
Ж	1 (33%)	4 (57%)	
М	2 (67%)	3 (43%)	
Локализация опухоли			0,7
Правосторонняя	2 (67%)	2 (29%)	
Левосторонняя	0 (0%)	3 (43%)	
Прямая кишка	1 (33%)	2 (29%)	
T			0,8
1,2	1 (33%)	0 (0%)	
3	1 (33%)	2 (29%)	
4a	1 (33%)	4 (57%)	
4b	0 (0%)	1 (14%)	
N			0,4
0	2 (67%)	1 (14%)	
1a-c	1 (33%)	3 (43%)	
2a,b	0 (0%)	3 (43%)	
M			
1a-c	3 (100%)	7 (100%)	
RAS/BRAF			
WT	3 (100%)	7 (100%)	
MSI			
MSS	3 (100%)	7 (100%)	
CNV_*KRAS*	9,20 (9,05; 10,10)	5,38 (4,77; 7,35)	**0,017**

[1] Median (IQR); *n* (%)

[2] Wilcoxon rank sum exact test; Fisher's exact test

Выделение и измерение концентрации ДНК

Все опухоли подвергались морфологическому отбору и в исследование брали блоки с содержанием опухолевых клеток не менее 50%. ДНК выделяли из образца опухоли набором QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Германия) согласно протоколу производителя. Из лейкоцитов крови ДНК выделяли автоматической станцией MagNapure compact, используя набор MagNaPure Compact Nucleic Acid Isolation Kit (Roche, Швейцария). Концентрацию ДНК измеряли с помощью прибора Denovix, используя набор Qubit HS assay (Thermo Fisher, Латвия). В исследование брали образцы с концентрацией ⩾ 5 нг/мкл.

Определение CNV_KRAS проводили методом цифровой капельной ПЦР (цкПЦР, англ. ddPCR), используя наборы ddPCR CNV assay KRAS, Hsa (FAM) (BioRad, США) и ddPCR CNV assay EIF2C1, Hsa (HEX) (BioRad, США) (ген контроля). Перед постановкой цкПЦР все образцы ДНК обрабатывали рестриктазой Hind III (Thermo Scientific, Латвия) в течение 16 часов согласно инструкции. Для формирования капель использовали ридер, в который помещался картридж со смесью (10 мкл Mix; 1 мкл праймера меченого красителем FAM (*KRAS*); 1 мкл праймера меченого красителем HEX (*EIF2C1*); 3 мкл ДНК; 5 мкл бидистиллированной воды и масло (BioRad, США). После формирования капель смесь переносили в плашку и помещали в амплификатор T100 (Biorad, США). Условия амплификации: 95 °C — 10 мин.; 40 циклов: 94 °C — 30 сек., 60 °C — 1 мин.; 98 °C — 10 мин; 4 °C — ∞. После амплификации плашку с образцами помещали в прибор QX200 (Biorad, США) для анализа капель.

Анализ результатов осуществляли программным обеспечением Biorad (BioRad, США). Расчёт CNV: CNV = (ген-таргет (копий/мкл) / ген-референс (копий/мкл)) ×2.

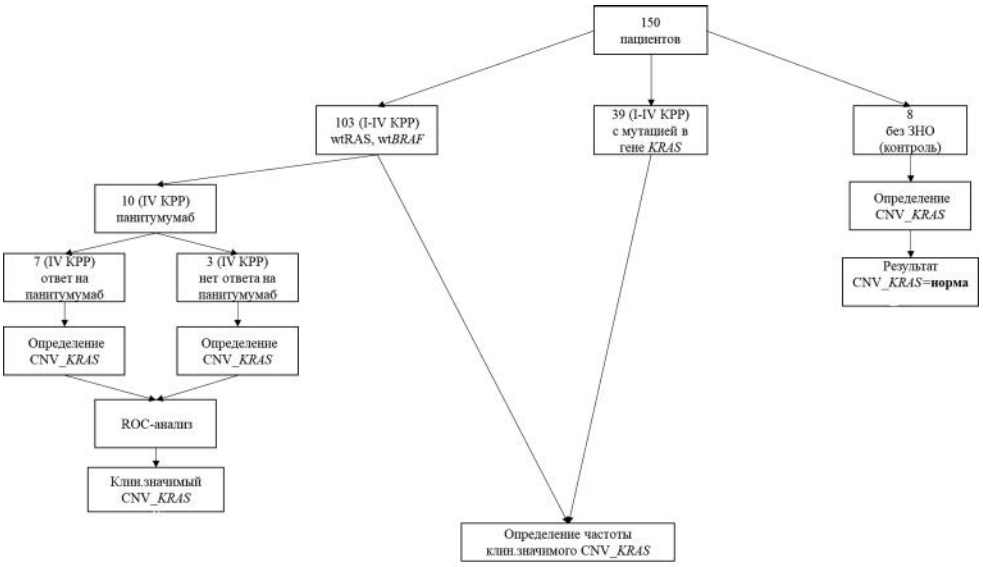

Рисунок 1. *Дизайн исследования*
Figure 1. *The study design*

Статистическая обработка

Количественные переменные представлялись медианами (Me) и 1-м и 3-м квартилями (Q1; Q3), так как не проводился тест на нормальность распределения значений. Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения Rstudio (версия 2023.12.0). Для сравнения двух групп использовался двухсторонний точный критерий Фишера. Другие специальные тесты описаны в подписях к рисункам.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проведено согласно алгоритму, представленному на рис. 1.

Для отработки методики по определению вариации числа копий гена *KRAS* (CNV_*KRAS*) изучили ДНК 8 пациентов неонкологического профиля. Медиана значений CNV_*KRAS* составила 1,95 (1,91; 2,01), что соответствует норме.

Для определения клинически значимого уровня CNV_*KRAS* исследовалась ДНК опухоли 10 пациентов с IV стадией КРР из первой группы, получавших анти-EGFR терапию. Контроль болезни достигнут у 7 пациентов из 10. Показатель медианы CNV_*KRAS* у оставшихся трёх пациентов выше, чем в группе пациентов с контролем болезни, 9,2 (9,05; 10,10) и 5,38 (4,77; 7,35) (p = 0,017 (Wilcoxon rank sum exact test; Fisher's exact test)). (Табл. 2).

Для определения связи между значением CNV_*KRAS* и анти-EGFR терапией проведен ROC-анализ. Показано, что если в опухоли определяется CNV_*KRAS* ⩾ 8,55 (9) копий, то не наблюдалось ответа на анти-EGFR терапию (площадь под ROC-кривой = 1, p = 0,017) (Рис. 2).

Далее решено было установить частоту CNV_*KRAS* у пациентов с колоректальным раком. Для этого исследовались две группы пациентов: в первой группе пациенты с диким типом RAS/*BRAF*, во второй — с мутированным типом (мутацией в гене *KRAS*) (Табл. 1). В первой группе частота CNV_*KRAS* ⩾ 9 копий составила 17% (17/103), во второй группе — 3% (1/39) (p = 0,02) (Рис. 3).

В последующем мы рассчитали частоту клинически значимого CNV_*KRAS* в 1 и 2 группе согласно стадии КРР. При I стадии CNV_ *KRAS* ⩾ 9 не выявлено ни в первой, ни во второй группе; при II стадии в первой группе — 14% (3/22), во второй группе не выявлено; при III стадии в первой группе — 21% (8/39), во второй группе не выявлено; при IV стадии в первой группе — 17% (6/35), во второй группе — 5% (1/20) (Рис. 4). В группе пациентов с наличием точковых

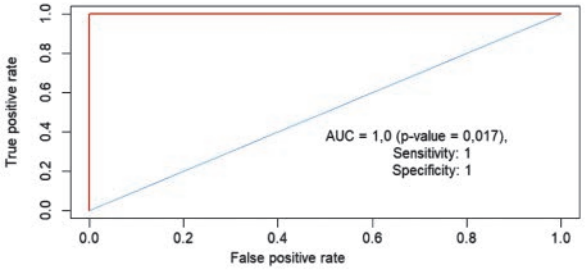

Рисунок 2. *ROC-кривая, демонстрирующая связь между значениями CNV_KRAS и анти-EGFR терапией*
Figure 2. *ROC-curve showing the association between CNV_KRAS values and anti-EGFR therapy*

мутаций в гене *KRAS* лишь у одного пациента было значение CNV_*KRAS* выше отсечки 9 копий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вариация числа копий — это общий термин, используемый для описания молекулярного события, при котором последовательности генома повторяются, а количество повторов варьируется у разных особей одного и того же вида [8]. Вариация числа копий гена может оказывать влияние на различные биологические процессы в организме, например на метаболизм, обуславливая важную биологическую роль, а также иметь значение в медицине в качестве маркеров определенных патологических процессов или воздействия окружающей среды, например, радиации [9]. В нормальном состоянии число копий гена в соматической клетке равно 2, из-за диплоидного набора хромосом. Но если наблюдается уменьшение числа копий гена, вследствие делеции одного из аллелей или увеличение (вставка одного или нескольких участков гена), то можно говорить о наличии CNV. Данные о наличие CNV можно получать разными методами: FISH (от англ. fluorescence in-situ hybridization) анализом, ПЦР в реальном времени, цифровой капельной ПЦР, высокопроизводительным секвенированием. При этом показатели CNV могут значительно различаться. В ретроспективном исследовании Bontoux C. и соавт., показали, что для пациентов с колоректальным раком значение CNV ряда генов ⩾ 6 копий можно считать положительным при определении цифровой капельной ПЦР (ddPCR), а при NGS — 2,4 копии. Кроме этого, авторы подчёркивают, что для качественного определения CNV рекомендуется использовать материал с содержанием не менее 40% опухолевых клеток [7]. Однако, сравнивая разные методы выявления и определения значимого уровня CNV, авторы не рассматривали связи с лечением. Если применить полученную ими отсечку ⩾ 6 копий к нашим результатам, то частота CNV_*KRAS* в первой группе составит 34% (35/103), во второй — 18% (7/39). Полученные частоты значительно выше, чем обнаруженные в других исследованиях (представленных на сайте https://www.cbioportal.org/), которые варьируют от 0,4% до 4,2% [10–13].

Мы провели ретроспективный анализ для 10 пациентов с колоректальным раком, получавших анти-EGFR терапию. Показано, что уровень CNV_*KRAS* ⩾ 9 ассоциирован с резистентностью к терапии панитумумабом. Важно отметить, что пациенты, не ответившие на терапию, были молодого возраста 34 (33,45) года (Табл. 2). Далее мы определили частоту маркера CNV_*KRAS*, исходя из полученных нами данных — с отсечкой в 9 копий. Частота в первой группе составила 17%, во второй — 3%. Полученные частоты также значимо выше результатов из вышеперечисленных исследований ($p < 0,05$) [10–13]. Данный пример наглядно демонстрирует, как сильно может влиять применение разных уровней отсечки на частоту встречаемости потенциального маркера CNV_*KRAS* среди больных с КРР. При этом в работах, где частота CNV_*KRAS* находится в диапазоне от 0,4% до 4,2%, не указано какой уровень отсечки был применён, а все исследования выполнены с помощью

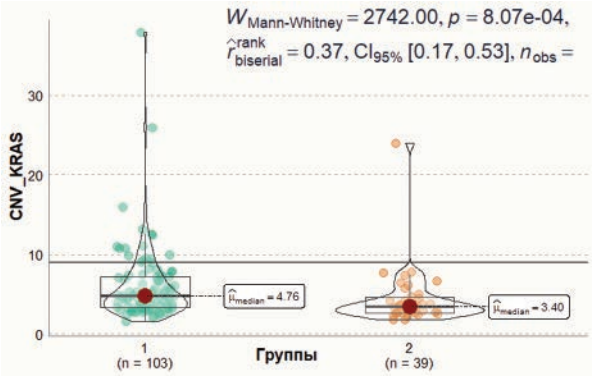

Рисунок 3. *Значения CNV_KRAS в группах. Черная горизонтальная линия — отсечка 9 копий. Первая группа — пациенты без мутаций в генах wtKRAS, wtNRAS, wtBRAF; вторая группа — пациенты с точковыми мутациями в гене KRAS*

Figure 3. *CNV_KRAS values in groups. Black horizontal line — cut-off of 9 copies. The first group — patients without mutations in the genes wtKRAS, wtNRAS, wtBRAF; the second group — patients with point mutations in the KRAS gene*

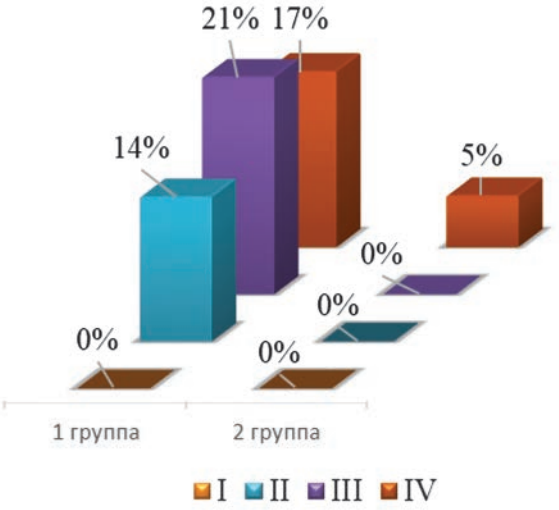

Рисунок 4. *CNV_KRAS ⩾ 9 при разных стадиях КРР. 1 группа — пациенты с диким типом генов RAS/BRAF, 2 группа — пациенты с мутациями в гене KRAS*

Figure 4. *CNV_KRAS ⩾ 9 at different stages of CRC. Group 1 — patients with wild type RAS/BRAF genes, group 2 — patients with mutations in the KRAS gene*

NGS. Вероятно, по этой причине данные могут так сильно разниться.

Так как анти-EGFR терапия назначается пациентам с диким типом RAS/*BRAF* при IV стадии заболевания, мы рассчитали частоту встречаемости CNV_*KRAS* ⩾ 9 на этой стадии. Оказалось, что частота CNV_*KRAS* ⩾ 9 при IV стадии заболевания (17%) не отличается от общей частоты при всех стадиях (17%). При этом стоит отметить, что при I стадии CNV_*KRAS* ⩾ 9 вообще не обнаружено (Рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружение у пациентов с колоректальным раком CNV_*KRAS* ⩾ 9 копий является клинически значимым предиктивным маркером неэффективности таргетной терапии. У пациентов без соматических мутаций в генах RAS (*KRAS, NRAS*) и *BRAF* данный маркер встречается достоверно чаще, чем у пациентов с точковыми мутациями в гене *KRAS* ($p = 0{,}02$).

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Шубин В.П., Цуканов А.С.*

Сбор и обработка материала: *Шубин В.П., Арзамасцева А.И., Баринов А.А.*

Статистическая обработка: *Пономаренко А.А., Шубин В.П.*

Написание текста: *Шубин В.П., Цуканов А.С., Пономаренко А.А.*

Редактирование: *Ачкасов С.И., Шелыгин Ю.А., Логинова А.Н.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and study design: *Vitaly P. Shubin, Aleksey S. Tsukanov*

Material collection and processing: *Vitaly P. Shubin, Anna I. Arzamastseva, Aleksey A. Barinov*

Statistical processing: *Aleksey A. Ponomarenko, Vitaly P. Shubin*

Writing of the text: *Vitaly P. Shubin, Aleksey S. Tsukanov, Aleksey A. Ponomarenko*

Editing: *Sergey I. Achkasov, Yuri A. Shelygin, Anna N. Loginova*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Шубин Виталий Павлович — к.б.н., старший научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-3820-7651

Ачкасов Сергей Иванович — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; профессор кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России; ORCID 0000-0001-9294-5447

Шелыгин Юрий Анатольевич — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, заведующий кафедрой колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ORCID 0000-0002-8480-9362

Пономаренко Алексей Алексеевич — д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0001-7203-1859

Баринов Алексей Андреевич — младший научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-1443-960X

Логинова Анна Николаевна — к.м.н., научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-7248-111X

Арзамасцева Анна Игоревна — врач-онколог отделения лекарственной противоопухолевой терапии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-1730-3070

Цуканов Алексей Сергеевич — д.м.н., главный научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0001-8571-7462

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Vitaly P. Shubin — 0000-0002-3820-7651

Sergey I. Achkasov — 0000-0001-9294-5447

Yuri A. Shelygin — 0000-0002-8480-9362

Aleksey A. Ponomarenko — 0000-0001-7203-1859

Aleksey A. Barinov — 0000-0002-1443-960X

Anna N. Loginova — 0000-0002-7248-111X

Anna I. Arzamastseva — 0000-0002-1730-3070

Aleksey S. Tsukanov — 0000-0001-8571-7462

ЛИТЕРАТУРА

1. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022;41:678–700. doi: 10.1200/JCO.22.01690

2. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):401–454. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454

3. Шубин В.П., Поспехова Н.И., Цуканов А.С., и соавт. Частота и спектр мутаций в гене *KRAS* при раке толстой кишки разной

локализации и раке анального канала. *Медицинская генетика*. 2014;5(13):31–35.
4. Huang W, Chen Y, Chang W, et al. HER2 positivity as a biomarker for poor prognosis and unresponsiveness to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2022;148(4):993–1002. doi: 10.1007/s00432-021-03655-x
5. Watanabe J, Muro K, Shitara K, et al. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival among Patients with RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2023;329(15):1271–1282. doi: 10.1001/jama.2023.4428
6. Xiong Q, Zeng Z, Yang, Y, et al. *KRAS* Gene Copy Number as a Negative Predictive Biomarker for the Treatment of Metastatic Rectal Cancer With Cetuximab: A Case Report. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:872630. doi: 10.3389/fonc.2022.872630
7. Bontoux C, Guyard A, Lupo A, et al. Detection of Nine Oncogenes Amplification in Lung and Colorectal Cancer Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Samples using Combined Next-Generation Sequencing-Based Script and Digital Droplet Polymerase Chain Reaction. *Cancer Control*. 2023;30:10732748231167257. doi: 10.1177/10732748231167257
8. Pös O, Radvanszky J, Buglyó G, et al. DNA copy number variation: Main characteristics, evolutionary significance, and pathological aspects. *Biomedical Journal*. 2021;44(5):548–559). doi: 10.1016/j.bj.2021.02.003
9. Arlt MF, Rajendran S, Birkelan SR. Copy number variants are produced in response to low-dose ionizing radiation in cultured cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2014;55(2):103–113. doi: 10.1002/em.21840
10. Cercek A, Chatila WK, Yaeger R, et al. A Comprehensive Comparison of Early-Onset and Average-Onset Colorectal Cancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2021;113(12):1683–1692. doi: 10.1093/jnci/djab124
11. Muzny DM, Bainbridge MN, Chang K, et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012. 487(7407):330–337. doi: 10.1038/nature11252
12. Chatila WK, Walch H, Hechtman JF, et al. Integrated clinical and genomic analysis identifies driver events and molecular evolution of colitis-associated cancers. *Nature Communications*. 2023;14(1). doi: 10.1038/s41467-022-35592-9
13. Mondaca S, Walch H, Nandakumar S. Specific Mutations in APC, but Not Alterations in DNA Damage Response, Associate With Outcomes of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020;159(5):1975–1978.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.041

REFERENCES

1. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022;41:678–700. doi: 10.1200/JCO.22.01690
2. Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Practical recommendations for drug treatment of cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Malignant tumors*. 2022;12(3s2-1):401–454. (in Russ.). doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454
3. Shubin V.P., Pospekhova N.I., Tsukanov A.S., et al. Frequency and spectrum of mutations in the *KRAS* gene in colon cancer of different localizations and anal canal cancer. *Medical genetics*. 2014;5(13):31–35.(in Russ.).
4. Huang W, Chen Y, Chang W, et al. HER2 positivity as a biomarker for poor prognosis and unresponsiveness to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2022;148(4):993–1002. doi: 10.1007/s00432-021-03655-x
5. Watanabe J, Muro K, Shitara K, et al. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival among Patients with RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2023;329(15):1271–1282. doi: 10.1001/jama.2023.4428
6. Xiong Q, Zeng Z, Yang, Y, et al. *KRAS* Gene Copy Number as a Negative Predictive Biomarker for the Treatment of Metastatic Rectal Cancer With Cetuximab: A Case Report. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:872630. doi: 10.3389/fonc.2022.872630
7. Bontoux C, Guyard A, Lupo A, et al. Detection of Nine Oncogenes Amplification in Lung and Colorectal Cancer Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Samples using Combined Next-Generation Sequencing-Based Script and Digital Droplet Polymerase Chain Reaction. *Cancer Control*. 2023;30:10732748231167257. doi: 10.1177/10732748231167257
8. Pös O, Radvanszky J, Buglyó G, et al. DNA copy number variation: Main characteristics, evolutionary significance, and pathological aspects. *Biomedical Journal*. 2021;44(5):548–559). doi: 10.1016/j.bj.2021.02.003
9. Arlt MF, Rajendran S, Birkelan SR. Copy number variants are produced in response to low-dose ionizing radiation in cultured cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2014;55(2):103–113. doi: 10.1002/em.21840
10. Cercek A, Chatila WK, Yaeger R, et al. A Comprehensive Comparison of Early-Onset and Average-Onset Colorectal Cancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2021;113(12):1683–1692. doi: 10.1093/jnci/djab124
11. Muzny DM, Bainbridge MN, Chang K, et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012. 487(7407):330–337. doi: 10.1038/nature11252
12. Chatila WK, Walch H, Hechtman JF, et al. Integrated clinical and genomic analysis identifies driver events and molecular evolution of colitis-associated cancers. *Nature Communications*. 2023;14(1). doi: 10.1038/s41467-022-35592-9
13. Mondaca S, Walch H, Nandakumar S. Specific Mutations in APC, but Not Alterations in DNA Damage Response, Associate With Outcomes of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020;159(5):1975–1978.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.041