



© Д.А. Халафян¹, А.Х. Бекяшев^{1,2}, А.М. Строганова¹, Д.В. Рогожин¹,
 Н.А. Козлов¹, Д.Р. Насхлеташвили¹, А.А. Митрофанов¹, В.А. Алешин¹,
 Р.А. Суфианов^{1,6}, Р.Ш. Абдулаева¹, Г.Г. Макиев¹, А.В. Хабарова³, К.В. Андреева⁴,
 Е.И. Баканева⁵, П.А. Круглова⁴, Р.Б. Чотчаев⁴, А.А. Рошупкин⁴, А.А. Трякин¹

Мутационные особенности первичной опухоли у пациентов с метастазами колоректального рака в головном мозге

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

© David A. Khalafyan¹, Ali Kh. Bekyashev^{1,2}, Anna M. Stroganova¹,
 Dmitrii V. Rogozhin¹, Nikolay A. Kozlov¹, David R. Naskhletashvili¹, Alexey A. Mitrofanov¹,
 Vladimir A. Aleshin¹, Rinat A. Sufianov^{1,6}, Rukiyat Sh. Abdulaeva¹, Georgii G. Makiev¹,
 Antonina V. Khabarova³, Ksenia V. Andreeva⁴, Evgeniya I. Bakaneva⁵, Polina A. Kruglova⁴,
 Ruslan B. Chotchaev⁴, Andrey A. Roschupkin⁴, Alexey A. Tryakin¹

Mutational Profile of Primary Tumors in Patients with Brain Metastases from Colorectal Cancer

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, the Russian Federation

³Russian University of Medicine, Moscow, the Russian Federation

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation

⁶Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky (FSBSI RSCS), Moscow, the Russian Federation

Введение. Метастазирование колоректального рака в головной мозг встречается достаточно редко, но ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Редкость события затрудняет изучение биологических предпосылок такого уникального течения заболевания.

Цель. Описать молекулярно-генетические характеристики аденокарцином толстой кишки у пациентов с метастазами в головном мозге.

Материалы и методы. За 20 лет (с 2006 по 2025 г.) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина выявлено 200 пациентов с метастазами колоректального рака в головном мозге. В настоящий трансляционный анализ был включен 71 пациент с доступом к архивному гистологическому материалу первичной опухоли толстой кишки. Проведены оценка мутационного статуса генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, а также анализ статуса микросателлитной нестабильности (MSI).

Introduction. Brain metastases from colorectal cancer (CRC) are relatively rare but are associated with a poor prognosis. The rarity of this event complicates the study of the biological underpinnings of such a unique metastatic pattern.

Aim. To describe the molecular genetic characteristics of colorectal adenocarcinomas in patients with brain metastases.

Materials and Methods. Between 2006 and 2025, 200 patients with brain metastases from CRC were identified at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. This translational analysis included 71 patients for whom archived histological material from the primary colorectal tumor was available. The mutational status of *KRAS*, *NRAS*, and *BRAF* was assessed, and microsatellite instability (MSI) status was analyzed.

Результаты. Мутации в генах семейства *RAS* выявлены у 38 пациентов из 71 (53,5 %). В их структуре преобладали патогенные варианты G12D (26,3 %) и G12V (23,7 %) гена *KRAS*. Мутация V600E в гене *BRAF* была обнаружена у восьми пациентов (11,3 %), а микросателлитная нестабильность — у пяти (7,0 %). При этом в двух случаях (2,8 %) мутация V600E в гене *BRAF* была выявлена синхронно с MSI.

Выводы. Первичные опухоли толстой кишки у пациентов с метастатическим поражением головного мозга характеризуются особым молекулярным профилем с высокой частотой мутаций в генах семейства *RAS* и *BRAF*, что указывает на важную патогенетическую роль активации сигнального пути *RAS/RAF/MAPK*.

Ключевые слова: колоректальный рак; метастазы в головном мозге; мутационный профиль; *KRAS*; *NRAS*; *BRAF*; MSI

Для цитирования: Халафян Д.А., Бекашев А.Х., Стrogанова А.М., Рогожин Д.В., Козлов Н.А., Насхлеташвили Д.Р., Митрофанов А.А., Алешин В.А., Суфианов Р.А., Абдулаева Р.Ш., Макиев Г.Г., Хабарова А.В., Андреева К.В., Баканева Е.И., Круглова П.А., Чотчаев Р.Б., Рошупкин А.А., Трякин А.А. Мутационные особенности первичной опухоли у пациентов с метастазами колоректального рака в головном мозге. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 761–770.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2635

✉ Контакты: Халафян Давид Арамович, daveupnow@gmail.com

Введение

Колоректальный рак (КРР) занимает ведущие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности в мире, являясь серьезным вызовом для национальных систем здравоохранения [1]. Наиболее частыми органами-мишенями для метастатической диссеминации при КРР являются печень и легкие [2]. В ряду других онкологических заболеваний метастазирование в головной мозг при КРР является редким событием, которое развивается менее чем у 4 % пациентов [3]. Несмотря на ограниченность прямых эпидемиологических данных, многие эксперты полагают, что частота выявления метастазов в головном мозге (МГМ) при КРР за последнюю четверть века возросла [4, 5]. Этот предполагаемый рост заболеваемости связывают с усовершенствованием методов нейровизуализации и увеличением продолжительности жизни больных КРР за счет эволюции стратегий системной лекарственной терапии [6, 7].

Тем не менее, поражение центральной нервной системы (ЦНС) при КРР по-прежнему ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом — медиана общей выживаемости с момента прогрессирования варьирует от 2 до 5 мес. и не претерпела существенного улучшения за последние десятилетия [8, 9]. Агрессивность течения заболевания и неудовлетворенная клиническая потребность в эффективных терапевтических стратегиях во многом обусловлены уникальным и до конца не изученным

Results. Mutations in *RAS* family genes were identified in 38 out of 71 patients (53.5 %). Among these, pathogenic variants *KRAS* G12D (26.3 %) and G12V (23.7 %) predominated. The *BRAF* V600E mutation was detected in 8 patients (11.3 %), MSI was found in 5 patients (7.0 %). Notably, in 2 cases (2.8 %), the *BRAF* V600E mutation was identified concurrently with MSI.

Conclusion. Primary colorectal tumors in patients with brain metastases are characterized by a distinct molecular profile with a high frequency of mutations in *RAS* and *BRAF* genes, indicating a key pathogenetic role of the *RAS/RAF/MAPK* signaling pathway activation.

Keywords: colorectal cancer; brain metastases; mutational profile; *KRAS*; *NRAS*; *BRAF*; MSI

For Citation: David A. Khalafyan, Ali Kh. Bekyashev, Anna M. Stroganova, Dmitrii V. Rogozhin, Nikolay A. Kozlov, David R. Naskhletashvili, Alexey A. Mitrofanov, Vladimir A. Aleshin, Rinat A. Sufianov, Rukiyat Sh. Abdulaeva, Georgii G. Makiev, Antonina V. Khabarova, Ksenia V. Andreeva, Evgeniya I. Bakaneva, Polina A. Kругlova, Ruslan B. Chotchaev, Andrey A. Roschupkin, Alexey A. Tryakin. Mutational profile of primary tumors in patients with brain metastases from colorectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 761–770.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2635

генетическим ландшафтом первичных опухолей толстой кишки [10, 11, 12]. Выявление мутационных предикторов интракраниального метастазирования является ключевой задачей, решение которой может лечь в основу идентификации группы высокого риска и экономически оправданного МР-скрининга.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе проведен ретроспективный клинический анализ накопленного в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина двадцатилетнего опыта лечения пациентов с МГМ КРР. Критерии включения пациентов в ретроспективный анализ:

1. Мужчины и женщины старше 18 лет.
2. Гистологически подтвержденная аденокарцинома слепой, ободочной или прямой кишки.
3. Инструментально ± гистологически подтвержденное метастатическое поражение головного мозга.
4. Наличие доступа к архивному гистологическому материалу первичной опухоли толстой кишки либо заключений о результатах молекулярно-генетического тестирования, выполненного в референсном учреждении.

В свою очередь, критериями невключения пациентов являлись:

1. Синхронные либо метакронные первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО).

2. Расположение первичной опухоли вне желудочно-кишечного тракта.

3. Гистологически подтвержденное злокачественное новообразование желудочно-кишечного тракта неэпителиального тканевого вида.

4. Диссеминированное поражение головного мозга и/или неузловая форма лептоменингеального поражения головного мозга.

5. Интактность вещества головного мозга (метастазы в кости черепа, в мягкие ткани головы).

6. Низкое качество (выраженная фрагментация ДНК) или недостаток опухолевого материала для молекулярно-генетического исследования.

С 2006 по 2025 г. выявлено 200 пациентов, среди которых выделена когорта из 71 пациента с доступом к архивным гистологическим образцам первичной опухоли толстой кишки, пригодным для молекулярно-генетического исследования: с содержанием не менее 70 % опухолевых клеток в области микродиссекции и отсутствием выраженной деградации нуклеиновых кислот.

Молекулярно-генетические методы. На втором этапе в выделенной группе пациентов проведен анализ ДНК, выделенной из парафиновых блоков (FFPE). Путем HRM-ПЦР-секвенирования проведена оценка мутационного статуса генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* (RotorGene 6000, ABI Prism 3500), а также фрагментный анализ для определения статуса микросателлитной нестабильности (MSI) (ABI Prism 3500). Гены семейства *RAS* исследованы на предмет наличия соматических мутаций в экзоне 2 (кодоны 12 и 13), экзоне 3 (кодон 61) и экзоне 4 (кодон 146). С целью выявления мутаций в гене *BRAF* также применялись ПЦР с высокоразрешающим плавлением и прямое секвенирование по Сэнгеру, что позволило определить в 15 экзоне не только мутации 600 кодона, но и близлежащие кодоны 597–601. Определение статуса MSI проведено с использованием пяти маркеров: BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27, связанных со структурными и функциональными нарушениями системы репарации неспаренных оснований ДНК.

Статистический анализ. Основным изучаемым клиническим исходом было время до метастазирования в головной мозг, которое определялось как расчетное время от даты постановки онкологического диагноза КРР до даты выявления МГМ. Для оценки связи между мутационным статусом первичной опухоли и временем до развития метастазов в головном мозге выполнен анализ кумулятивной частоты метастазирования методом Каплана — Майера. Стратификация на когорты проведена по исследованным генетическим параметрам, а различия между кривыми выживаемости сравнивались с помощью лог-рангового критерия. Для оценки силы связи мутаций с риском метастазирования было рас-

считано отношение рисков (*hazard ratio*, HR) с 95 %-ными доверительными интервалами (95 % CI) с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Уровень статистической значимости (*p-value*) для всех двусторонних тестов был установлен на уровне $p < 0,05$. Все статистические расчеты были выполнены с использованием программного обеспечения Stata версии 17.0 (StataCorp LLC).

Дизайн проведенной работы соответствует трансляционным исследованиям T2 фазы согласно определению международного консенсуса, принятого в 2017 г. [13]. Инициация исследования одобрена локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации (протокол № 10 от 31 октября 2024 г.).

Результаты

Характеристики пациентов. В исследование включены образцы первичной опухоли 71 пациента (РР-популяция). Медиана возраста на момент установления онкологического диагноза составила 59 лет (диапазон: 32–81 год). В исследуемой когорте преобладали мужчины (52,1 %) с исходно метастатическим процессом (50,7 %) и левосторонней локализацией первичной опухоли в толстой кишке (83,1 %). Наиболее часто пораженным отделом толстой кишки была прямая кишка (47,9 %), за которой следовали сигмовидная (23,9 %) и восходящая ободочная кишка (9,9 %). Поражение головного мозга в подавляющем большинстве случаев (77,5 %) носило метакронный характер, развиваясь спустя ≥ 2 мес. после установления онкологического диагноза. Синхронное поражение ЦНС диагностировалось в случае его выявления до установки онкологического диагноза или в течение 2 мес. после (22,5 %). На момент выявления МГМ у большинства пациентов (71,8 %) определялся солитарный (одиночный) интракраниальный очаг, чаще локализованный относительно намета мозжечка супратенториально (70,4 %), реже — субтенториально (15,5 %) или сочетано (14,1 %). До выявления МГМ почти четверть пациентов (23,9 %) не получали никакой лекарственной противоопухолевой терапии. Одна линия системного лечения в анамнезе отслеживалась у 38,0 % пациентов, две линии — у 16,9 %, а три и более линий — у 21,1 %.

Молекулярно-генетические характеристики первичных опухолей. Мутации в генах семейства *RAS* выявлены у 38 пациентов из 71 (53,5 %). Среди них преобладали пациенты с мутациями в гене *KRAS* (97,4 %, $n = 37/38$) и только в одном случае была обнаружена мутация в гене *NRAS* p.Q61X.

Таблица 1. Базовые характеристики пациентов

Параметры	PP-популяция (n = 71)
Пол, n (%)	Мужчины: 37 (52,1 %)
	Женщины: 34 (47,9 %)
Возраст на момент постановки онкологического диагноза, лет (медиана)	59 лет (32–81)
Стадия на момент постановки онкологического диагноза, n (%)	I–II: 9 (12,7 %)
	III: 23 (32,4 %)
	IV: 36 (50,7 %)
	Потеря данных: 3 (4,2 %)
Сторона локализации первичной опухоли в кишке, n (%)	Левосторонние опухоли: 59 (83,1 %)
	Правосторонние опухоли: 12 (16,9 %)
Отдел пораженной толстой кишки, n (%)	Слепая кишка: 4 (5,63 %)
	Восходящая ободочная кишка: 6 (8,5 %)
	Поперечно-ободочная кишка: 2 (2,8 %)
	Нисходящая ободочная кишка: 5 (7,0 %)
	Сигмовидная кишка: 17 (23,9 %)
	Прямая кишка: 34 (47,9 %)
Поражение головного мозга во времени, n (%)	Метахронное: 55 (77,5 %)
	Синхронное: 16 (22,5 %)
Число линий лекарственной терапии до выявления МГМ, n (%)	Без лекарственного лечения: 17 (23,9 %)
	1 линия: 27 (38,0 %)
	2 линия: 12 (16,9 %)
	≥ 3 линий: 15 (21,1 %)
Количество МГМ, n (%)	1 очаг: 51 (71,8 %)
	≥ 2 очагов: 20 (28,2 %)
Локализация МГМ на момент их выявления относительно намета мозжечка, n (%)	Супратенториально: 50 (70,4 %)
	Субтенториально: 11 (15,5 %)
	Супра- и субтенториально: 10 (14,1 %)

Table 1. Baseline Patient Characteristics

Parameter	PP population (n = 71)
Sex, n (%)	Male: 37 (52.1 %)
	Female: 34 (47.9 %)
Age at cancer diagnosis, years (median)	59 (range 32–81)
Stage at cancer diagnosis, n (%)	I–II: 9 (12.7 %)
	III: 23 (32.4 %)
	IV: 36 (50.7 %)
	Missing data: 3 (4.2 %)
Primary tumor sidedness, n (%)	Left-sided tumors: 59 (83.1 %)
	Right-sided tumors: 12 (16.9 %)
Affected large bowel segment, n (%)	Cecum: 4 (5.63 %)
	Ascending colon: 6 (8.5 %)
	Transverse colon: 2 (2.8 %)
	Descending colon: 5 (7.0 %)
	Sigmoid colon: 17 (23.9 %)
	Rectum: 34 (47.9 %)
Timing of brain metastases (BM), n (%)	Metachronous: 55 (77.5 %)
	Synchronous: 16 (22.5 %)
Number of prior systemic therapy lines before BM diagnosis, n (%)	No systemic therapy: 17 (23.9 %)
	1 line: 27 (38.0 %)
	2 lines: 12 (16.9 %)
	≥ 3 lines: 15 (21.1 %)
Number of BMs, n (%)	Single lesion: 51 (71.8 %)
	≥ 2 lesions: 20 (28.2 %)
BM location relative to tentorium cerebelli at diagnosis, n (%)	Supratentorial: 50 (70.4 %)
	Infratentorial: 11 (15.5 %)
	Supratentorial and infratentorial: 10 (14.1 %)

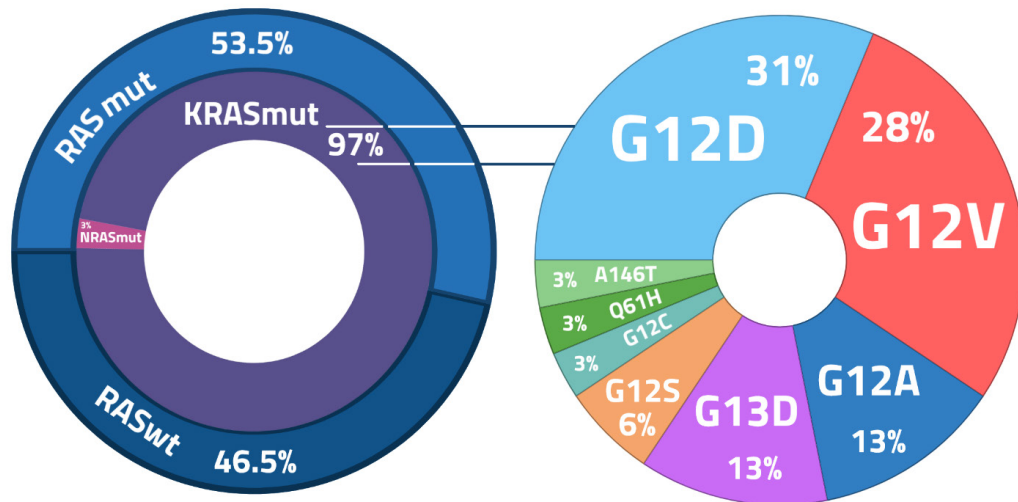


Рис. 1. Частота встречаемости мутаций в генах семейства *RAS* в аденокарциномах толстой кишки, реализовавших метастазирование в головной мозг

Fig. 1. Frequency of *RAS* family gene mutations in colorectal adenocarcinomas that metastasized to the brain

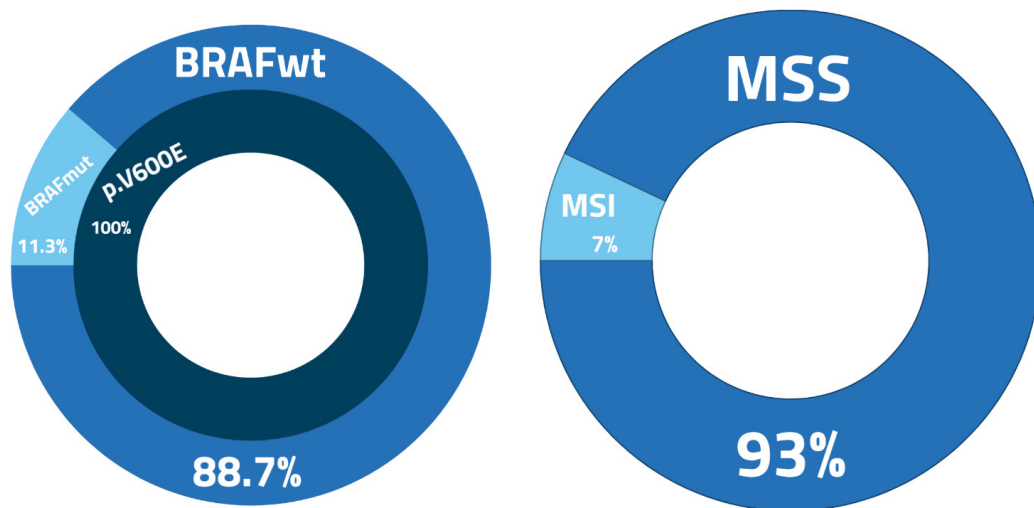


Рис. 2. Частота встречаемости MSI и мутаций в гене *BRAF* в аденокарциномах толстой кишки, реализовавших метастазирование в головной мозг

Fig. 2. Frequency of MSI and *BRAF* gene mutations in colorectal adenocarcinomas that metastasized to the brain

Мутации в гене *KRAS*. В структуре мутаций гена *KRAS* подтип мутации установлен у 33 из 38 пациентов, среди которых выявлено преобладание патогенных вариантов G12D (31 %, $n = 10/33$) и G12V (28 %, $n = 9/33$). Во втором, третьем и четвертом экзонах реже встречались прочие мутации: p.G13D (4/33), p.G12A (4/33), p.G12S (2/33), p.G12C (1/33), p.Q61H (1/33), p.A146T (1/33).

Микросателлитная нестабильность и мутации в гене *BRAF*. Мутация V600E в гене *BRAF* была обнаружена у восьми из 71 пациента (11,3 %), а микросателлитная нестабильность (MSI) — у пяти пациентов (7,0 %). При этом в двух случаях (2,8 %) мутация V600E в гене *BRAF* была выявлена синхронно с MSI.

Различия правосторонних и левосторонних опухолей. В исследуемой когорте пациентов с метастатическим поражением головного мозга

преобладали пациенты с левосторонней локализацией первичной опухоли (83,1 %, $n = 59/71$; 95 %-ный ДИ: 74,4–91,8 %). Правосторонние опухоли встречались существенно реже (16,9 %, $n = 12/71$; 95 %-ный ДИ: 8,2–25,6 %). Различия в распределении были статистически значимыми ($p < 0,001$), при этом левосторонние опухоли ассоциировались с метастазированием в ЦНС в 4,9 раза чаще (RR 4,92).

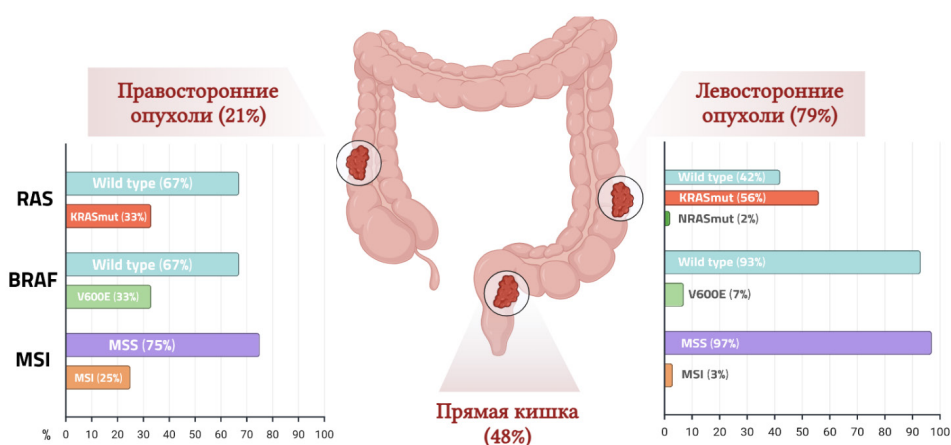
При этом при анализе молекулярных характеристик выявлено, что правосторонние опухоли статистически значимо чаще ассоциировались с мутациями *BRAF* (33,3 против 6,8 %, $p = 0,024$) и микросателлитной нестабильностью (25,0 против 3,4 %, $p = 0,031$). Мутации в генах семейства *RAS* чаще встречались при левосторонней локализации (57,6 против 33,3 %), однако эти различия в исследуемой когорте не достигли статистической значимости ($p = 0,203$).

Таблица 2. Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика пациентов с метастазами в головном мозге в зависимости от стороны локализации первичной опухоли

	Правосторонние опухоли (n = 12)	Левосторонние опухоли (n = 59)	p-value
Частота встречаемости	16,9 % (95 % ДИ: 8,2–25,6 %)	83,1 % (95 % ДИ: 74,4–91,8 %)	< 0,001
BRAF V600E, n (%)	4 (33,3 %)	4 (6,8 %)	0,024
MSI, n (%)	3 (25,0 %)	2 (3,4 %)	0,031
RAS-мутации, n (%)	4 (33,3 %)	34 (57,6 %)	0,203

Table 2. Comparative molecular genetic characteristics of patients with brain metastases according to primary tumor sidedness

	Right-sided tumors (n = 12)	Left-sided tumors (n = 59)	p-value
Frequency	16.9 % (95 % CI: 8.2–25.6 %)	83.1 % (95 % CI: 74.4–91.8 %)	< 0.001
BRAF V600E, n (%)	4 (33.3 %)	4 (6.8 %)	0.024
MSI, n (%)	3 (25.0 %)	2 (3.4 %)	0.031
RAS mutations, n (%)	4 (33.3 %)	34 (57.6 %)	0.203

**Рис. 3. Частота встречаемости мутаций в генах семейства *RAS*, *BRAF* и микросателлитной нестабильности (MSI) в зависимости от стороны локализации первичной опухоли****Fig. 3. Frequency of *RAS*/*BRAF* mutations and microsatellite instability (MSI) according to primary tumor sidedness**

Различия при метакронном и синхронном поражении головного мозга. Метакронное течение встречалось статистически значимо чаще, чем синхронное (77,5 [n = 55/71] против 22,5 % [n = 16/71], $p < 0,001$). Левосторонняя локализация первичной опухоли преобладала в обеих группах, составив 93,8 % (n = 15/16) при синхронном и 80,0 % (n = 44/55) при метакронном поражении.

Частота мутаций в генах семейства *RAS* составила 75,0 % (12/16) при синхронном и 47,3 % (26/55) при метакронном поражении ($p = 0,086$). В свою очередь, частота мутации *BRAF* V600E составила 6,3 % (1/16) при синхронном и 12,7 % (7/55) при метакронном течении ($p = 0,673$), микросателлитной нестабильности — 6,25 % (1/16) и 7,27 % (4/55) соответственно ($p = 1,000$).

55 пациентов (77,5 %) с метакронным течением включены в анализ времени до метастазирования в головной мозг. Медиана времени до метастазирования в головной мозг в данной

группе пациентов составила 21,5 мес. (95 %-ный ДИ: 17,4–33,7). В свою очередь, в подгруппе пациентов с диким типом генов семейства *RAS* медиана составила 21,9 (95 %-ный ДИ: 16,8–40,1) против 19,9 мес. (95 % ДИ 15,3–37,2) у пациентов с *RAS*-мутантными первичными опухолями ($p = 0,49$; HR 1,21; 95 %-ный ДИ: 0,70–2,08). Медиана в подгруппе *BRAF* диких и мутированных пациентов составила 21,6 (95 %-ный ДИ: 18,1–36,3) против 15,6 мес. (95 % ДИ 7,2–89,1) соответственно ($p = 0,75$; HR 0,88; 95 % ДИ 0,38–2,00). Медиана в подгруппе MSS и MSI пациентов составила 21,6 (95 % ДИ: 18,5–35,0) против 12,7 мес. (95 % ДИ 6,7–85,7) соответственно ($p = 0,67$; HR 1,25; 95 % ДИ 0,44–3,53).

Обсуждение

Представленный трансляционный анализ выполнен на гистологическом материале одной из крупнейших в англоязычной литературе серии

Таблица 3. Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика пациентов с метастазами в головном мозге в зависимости от типа поражения головного мозга

	Синхронное поражение головного мозга (до установки онкологического диагноза или в течение 2 мес. после) (n = 16)	Метахронное поражение головного мозга (≥ 2 мес. после установки онкологического диагноза) (n = 55)	p-value (точный критерий Фишера)
Сторона опухоли	Левосторонние опухоли (93,75 %, n = 15)	Левосторонние опухоли (80 %, n = 44)	
	Правосторонние опухоли (6,25 %, n = 1)	Правосторонние опухоли (20 %, n = 11)	
RAS	RASmut (75 %, n = 12)	RASmut (47,27 %, n = 26)	0,086
	RASwt (25 %, n = 4)	RASwt (52,73 %, n = 29)	
BRAF	BRAFmut V600E (6,25 %, n = 1)	BRAFmut V600E (12,73 %, n = 7)	0,673
	BRAFwt (93,75 %, n = 15)	BRAFwt (87,27 %, n = 48)	
MSI	MSI (6,25 %, n = 1)	MSI (7,27%, n = 4)	1,000
	MSS (93,75 %, n = 15)	MSS (92,73%, n = 51)	

Table 3. Comparative molecular genetic characteristics of patients with brain metastases according to the pattern of brain involvement

	Synchronous brain involvement (before cancer diagnosis or within 2 months after) (n = 16)	Metachronous brain involvement (≥ 2 months after cancer diagnosis) (n = 55)	p-value (Fisher's exact test)
Tumor sidedness	Left-sided tumors (93.75 %, n = 15)	Left-sided tumors (80 %, n = 44)	
	Right-sided tumors (6.25 %, n = 1)	Right-sided tumors (20 %, n = 11)	
RAS	RASmut (75 %, n = 12)	RASmut (47.27 %, n = 26)	0.086
	RASwt (25 %, n = 4)	RASwt (52.73 %, n = 29)	
BRAF	BRAFmut V600E (6.25 %, n = 1)	BRAFmut V600E (12.73 %, n = 7)	0.673
	BRAFwt (93.75 %, n = 15)	BRAFwt (87.27 %, n = 48)	
MSI	MSI (6.25 %, n = 1)	MSI (7.27 %, n = 4)	1.000
	MSS (93.75 %, n = 15)	MSS (92.73 %, n = 51)	

Таблица 4. Время до метастазирования в головной мозг в зависимости от молекулярного статуса первичной опухоли

	n (%)	Медиана, мес. (95 %-ный ДИ)	HR (95 % ДИ)	Log-rank p
Метахронные пациенты	55 (100)	21,5 (17,4–33,7)	–	–
RAS дикие	29 (53 %)	21,9 (16,8–40,1)	1,21 (0,70–2,08)	0,49
RAS-мутанты	26 (47 %)	19,9 (15,3–37,2)		
BRAF дикие	48 (87 %)	21,6 (18,1–36,3)	0,88 (0,38–2,00)	0,75
V600E	7 (13 %)	15,6 (7,2–89,1)		
MSS	51 (93 %)	21,6 (18,5–35,0)	1,25 (0,44–3,53)	0,67
MSI	4 (7 %)	12,7 (6,7–85,7)		

Table 4. Time to brain metastasis according to the molecular status of the primary tumor

	n (%)	Median, months (95 % CI)	HR (95 % CI)	Log-rank p
Metachronous patients	55 (100)	21.5 (17.4–33.7)	–	–
RAS wild-type	29 (53 %)	21.9 (16.8–40.1)	1.21 (0.70-2.08)	0.49
RAS mutant	26 (47 %)	19.9 (15.3–37.2)		
BRAF wild-type	48 (87 %)	21.6 (18.1–36.3)	0.88 (0.38-2.00)	0.75
BRAF V600E	7 (13 %)	15.6 (7.2–89.1)		
MSS	51 (93 %)	21.6 (18.5–35.0)	1.25 (0.44–3.53)	0.67
MSI	4 (7 %)	12.7 (6.7–85.7)		

пациентов с МГМ КРР. Из-за редкой встречаемости публикуемый опыт крупнейших клиник обычно не превышает нескольких десятков пациентов, однако благодаря двадцатилетнему периоду наблюдения (с 2006 по 2025 г.) нам удалось описать молекулярно-генетические характеристики аденокарцином толстой кишки у 71 пациента.

Частота мутаций в генах семейства *RAS* у пациентов с МГМ составила 53,5 %, что существенно превышает средние показатели в популяции метастатического КРР без МГМ (32–41 %) [14]. В исследованной нами когорте *RAS*-мутации при левосторонней локализации первичной опухоли встречались практически в два раза чаще, чем при правосторонней (57,6 против 33,3 %). Несмотря на отсутствие статистической значимости (вероятно, обусловленное малым объемом выборки правосторонних опухолей), выявленные различия представляют особый интерес. Они указывают на инверсию известной закономерности: в отличие от полученных нами данных, при метастатическом КРР без МГМ высокая частота мутаций *RAS* более характерна для правосторонних, а не левосторонних опухолей [15]. Эта находка заслуживает внимания и требует дальнейшего изучения на крупных данных.

Частота встречаемости мутации *BRAF* V600E у пациентов с МГМ также оказалась выше, чем в крупнейшем российском исследовании, выполненном в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова на выборке из 8355 пациентов с КРР без МГМ (11,3 против 6,1 %) [16]. Данная закономерность в совокупности с выявленной высокой частотой *RAS*-мутаций согласуется с гипотезой о ключевой роли активации *RAS*/*RAF*/*MAPK* сигнального пути в нейротропности колоректального рака [17, 18].

Другим наиболее ярким результатом данного трансляционного анализа стало обнаружение почти пятикратного преобладания левосторонних опухолей ($RR = 4,92$; $p < 0,001$). Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что левосторонняя локализация, ассоциированная с хромосомной нестабильностью (CIN) и активацией *EGFR*-зависимых путей [19, 20], создает более благоприятный фон для пульмонального и церебрального метастазирования [21]. Метастазирование в легкие является известным «трамплином» для диссеминации в ЦНС [22].

Правосторонние опухоли, хоть и реже встречались у пациентов с МГМ, однако чаще сопровождалась *BRAF*-мутациями (33,3 против 6,8 %; $p = 0,024$) и микросателлитной нестабильностью (25,0 против 3,4 %; $p = 0,031$), что согласуется с известными биологическими различиями между правосторонним и левосторонним КРР, включая

различия в эмбриональном происхождении, молекулярных профилях и клиническом течении.

По нашим данным, при метакронном поражении головного мозга метастазирование развивается, в среднем, через ~ 1,8 года после постановки онкологического диагноза. Анализ не выявил статистически значимых различий в интервале времени до метастазирования в головной мозг в зависимости от молекулярного *RAS*/*BRAF*/*MSI*-статуса. Несмотря на тенденцию к более раннему метастазированию в головной мозг при *BRAF*-мутациях (15,6 против 21,6 мес.) и *MSI* (12,7 против 21,6 мес.), эти различия не достигли статистической значимости, вероятно, вследствие малого числа пациентов в данных подгруппах. Также следует учитывать, что у двоих из четырех пациентов микросателлитная нестабильность сопровождалась синхронной мутацией V600E в гене *BRAF*, что могло исказить результаты в подгруппе *MSI* пациентов в худшую сторону.

Отсутствие статистически значимого влияния *RAS*-статуса на время до метастазирования может указывать на то, что активация *RAS*/*RAF*/*MAPK*-пути не является определяющим фактором для временных параметров этого процесса. Возможно, мутации в генах *RAS*/*RAF* преимущественно влияют на способность опухоли к метастазированию в головной мозг (органоатропность), а не на темп данного процесса у тех пациентов, у которых он уже произошел. Время до метастазирования в ЦНС может в большей степени определяться клиническими параметрами — стадией заболевания, объемом первичной опухоли, эффективностью проведенного лечения, или другими молекулярными характеристиками, не изученными в настоящей работе.

Обращает на себя внимание тенденция к более частому выявлению *RAS*-мутаций в группе синхронного течения МГМ (75,0 против 47,3 %; $p = 0,086$). Хотя эти различия не достигли статистической значимости, близость p -значения к пороговому уровню позволяет предположить клинически значимую закономерность. Вероятно, наличие *RAS*-мутации может способствовать более агрессивному течению заболевания с ранней диссеминацией в ЦНС, однако для подтверждения этой гипотезы требуется увеличение выборки, особенно в подгруппе синхронных метастазов ($n = 16$).

Полученные данные имеют важное клиническое значение для стратификации риска и планирования наблюдения за пациентами с колоректальным раком. Выявление группы высокого риска по развитию МГМ должно основываться на комплексной оценке, включающей как клинические факторы (левостороннюю локализацию, наличие легочных метастазов), так и молекуляр-

ный профиль опухоли. При этом отсутствие связи между мутационным статусом и временем до метастазирования предполагает, что стратегия МР-скрининга не должна дифференцироваться в зависимости от статуса RAS, BRAF или MSI, по крайней мере в отношении временных интервалов наблюдения. Решение о наблюдении должно основываться на общей клинической картине.

Проведенное нами трансляционное исследование имеет ряд ограничений, связанных с ретроспективным дизайном и потенциальным наличием конфаундеров в виде клинических характеристик пациентов. Относительно небольшой размер общей когорты ($n = 71$), и в особенности подгруппы синхронного течения ($n = 16$), BRAF-мутированных ($n = 8$) и MSI-опухолей ($n = 5$), ограничивает статистическую мощность для выявления умеренных эффектов. В свою очередь, отсутствие контрольной группы в виде пациентов с метастатическим КРР без МГМ не позволяет в полной мере сравнить прогностическую роль изученных маркеров.

Для подтверждения роли сигнального пути RAS/RAF/MAPK в церебральном органотропизме КРР требуются проспективные исследования с применением методов секвенирования нового поколения (NGS) и параллельным анализом как гистологического материала первичной опухоли, так и метастазов, а также изучение других потенциальных предикторов — например, генов, ассоциированных с проникновением через гематоэнцефалический барьер, и иммунного микроокружения метастазов.

Заключение

Первичные аденокарциномы толстой кишки у пациентов с метастатическим поражением головного мозга характеризуются особым молекулярно-клиническим фенотипом: преобладанием левосторонней локализации и высокой частотой мутаций в генах семейства RAS и BRAF. Активация сигнального пути RAS/RAF/MAPK может играть важную патогенетическую роль в способности к нейротропному метастазированию КРР, но не определяет временные параметры этого процесса. Перспективным направлением представляются исследования мутационного статуса метастазов в головном мозге и сравнительный анализ степени дискордантности с первичной опухолью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Инициация исследования одобрена локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации (протокол № 10 от 31 октября 2024 г.).

Compliance with patient rights and bioethical principles

Study initiation was approved by the Local Ethics Committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (Protocol No. 10 dated October 31, 2024).

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Author contributions

All authors contributed equally to the preparation of the publication, including the conception and design of the study, data acquisition and analysis, drafting and critical revision of the manuscript, and final review and approval of the submitted version. All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring that any issues related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wu S., Zhang Y., Lin Z., et al. Global burden of colorectal cancer in 2022 and projections to 2050: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *BMC Cancer*. 2025; 25: 1770.-DOI: 10.1186/s12885-025-15138-0.
2. Ilyas M.I.M. Epidemiology of Stage IV Colorectal Cancer: Trends in the Incidence, Prevalence, Age Distribution, and Impact on Life Span. *Clin Colon Rectal Surg*. 2023; 37(2): 57-61.-DOI: 10.1055/s-0043-1761447.
3. Alfonzo Horowitz M., Li M., Parker M., et al. Incidence, demographics, and survival of patients with brain metastases from stage IV colorectal cancer: a population-based study from 2013 to 2023. *J Neurooncol*. 2025; 175: 123-131.-DOI: 10.1007/s11060-025-05107-9.
4. Sundermeyer M.L., Meropol N.J., Rogatko A., et al. Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2005; 5(2): 108-113.-DOI: 10.3816/ccr.2005.n.022.
5. Christensen T.D., Spindler K.L.G., Palshof J.A., et al. Systematic review: brain metastases from colorectal cancer — Incidence and patient characteristics. *BMC Cancer*. 2016; 16: 260.-DOI: 10.1186/s12885-016-2290-5.
6. Ilic I., Ilic M. International patterns and trends in the brain cancer incidence and mortality: An observational study based on the global burden of disease. *Heliyon*. 2023; 9(7): e18222.-DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e18222.
7. Zeineddine F.A., Zeineddine M.A., Yousef A., et al. Survival improvement for patients with metastatic colorectal cancer over twenty years. *npj Precis Onc*. 2023; 7: 16.-DOI: 10.1038/s41698-023-00353-4.

8. Bonadio R.C., Freitas G.F., Batista D.N., et al. Epidemiology and outcomes of patients with brain metastases from colorectal cancer—who are these patients? *Clin Colorectal Cancer*. 2021; 20(3): e195-e200.-DOI: 10.1016/j.clcc.2021.04.002.
9. Roussille P., Auvray M., Vansteene D., et al. Prognostic factors of colorectal cancer patients with brain metastases. *Radiother Oncol*. 2021; 158: 67-73.-DOI: 10.1016/j.radonc.2021.02.006.
10. Sathe A., Zhang M., Bai X., et al. Colorectal cancer relies on an immunosuppressive cellular topography and genomic adaptations for establishing brain metastases. *bioRxiv* [Preprint]. 2025.-DOI: 10.1101/2025.11.14.688538.
11. Golas M.M., Gunawan B., Gutenberg A., et al. Cytogenetic signatures favoring metastatic organotropism in colorectal cancer. *Nat Commun*. 2025; 16: 3261.-DOI: 10.1038/s41467-025-58413-1.
12. Michl M., Taverna F., Woischke C., et al. Identification of a gene expression signature associated with brain metastasis in colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2024; 26: 1886-1895.-DOI: 10.1007/s12094-024-03408-5.
13. Fort D.G., Herr T.M., Shaw P.L., et al. Mapping the evolving definitions of translational research. *J Clin Transl Sci*. 2017; 1(1): 60-66.-DOI: 10.1017/cts.2016.10.
14. Bylsma L., Gillezeau C., Garawin T., et al. Prevalence of RAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer patients by tumor sidedness: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2020; 9: 1044-1057.-DOI: 10.1002/cam4.2747.
15. Ciepiela I., Szczepaniak M., Ciepiela P., et al. Tumor location matters, next generation sequencing mutation profiling of left-sided, rectal, and right-sided colorectal tumors in 552 patients. *Sci Rep*. 2024; 14.-DOI: 10.1038/s41598-024-55139-w.
16. Martianov A.S., Mitiushkina N.V., Ershova A.N., et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and MSI status in a large consecutive series of colorectal carcinomas. *Int J Mol Sci*. 2023; 24: 4868.-DOI: 10.3390/ijms24054868.
17. De Souza Barbosa I., Heming C., Neto V., Aran V. The role of RAS in CNS tumors: A key player or an overlooked oncogene? *Int J Mol Sci*. 2025; 26.-DOI: 10.3390/ijms26094104.
18. Bahar M., Kim H., Kim D. Targeting the RAS/RAF/MAPK pathway for cancer therapy: from mechanism to clinical studies. *Signal Transduct Target Ther*. 2023; 8.-DOI: 10.1038/s41392-023-01705-z.
19. Baran B., Ozupek N., Tetik N., et al. Difference between left-sided and right-sided colorectal cancer: A focused review of literature. *Gastroenterology Res*. 2018; 11: 264-273.-DOI: 10.14740/gr1062w.
20. Pino M., Chung D. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138(6): 2059-2072.-DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.065.
21. Cejas P., López-Gomez M., Aguayo C., et al. KRAS mutations in primary colorectal cancer tumors and related metastases: a potential role in prediction of lung metastasis. *PLoS One*. 2009; 4(12): e8199.-DOI: 10.1371/journal.pone.0008199.
22. Franceschi W., Bliggenstorfer J., Sarode A.L., et al. Primary colorectal tumor location and predictors for metastasis to the brain. *Cureus*. 2023; 15(5): e39735.-DOI: 10.7759/cureus.39735.

Поступила в редакцию / Received / 17.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 13.05.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Давид Арамович Халафян / David A. Khalafyan / ORCID ID: 0000-0001-5261-9014.
 Али Хасьянович Бекяшев / Ali Kh. Bekyashev / ORCID ID: 0000-0002-4160-9598.
 Анна Михайловна Строганова / Anna M. Stroganova / ORCID ID: 0000-0002-7297-5240.
 Дмитрий Викторович Рогожин / Dmitrii V. Rogozhin / ORCID ID: 0000-0003-0777-9152.
 Николай Александрович Козлов / Nikolay A. Kozlov / ORCID ID: 0000-0003-3852-3969.
 Давид Романович Насхлеташвили / David R. Naskhletashvili / ORCID ID: 0000-0002-4218-9652.
 Алексей Андреевич Митрофанов / Alexey A. Mitrofanov / ORCID ID: 0000-0002-4125-7342.
 Владимир Александрович Алешин / Vladimir A. Aleshin / ORCID ID: 0000-0003-1389-9038.
 Ринат Альбертович Суфианов / Rinat Sufianov / ORCID ID: 0000-0003-4031-0540.
 Рукият Шамильевна Абдулаева / Rukiyat Sh. Abdulaeva / ORCID ID: 0009-0004-6399-963X.
 Георгий Георгиевич Макиев / Georgii G. Makiev / ORCID ID: 0000-0001-9732-4033.
 Антонина Валерьевна Хабарова / Antonina V. Khabarova / ORCID ID: 0009-0008-4626-0197.
 Ксения Валерьевна Андреева / Ksenia V. Andreeva / ORCID ID: 0009-0005-1006-3835.
 Евгения Игоревна Баканева / Evgeniya I. Bakaneva / ORCID ID: 0009-0005-9725-6030.
 Полина Андреевна Круглова / Polina A. Kruglova / ORCID ID: 0009-0004-3115-1749.
 Руслан Биасланович Чотчаев / Ruslan B. Chotchaev / ORCID ID: 0009-0004-0980-1581.
 Андрей Александрович Рошупкин / Andrey A. Roschupkin / ORCID ID: 0009-0001-2849-1230.
 Алексей Александрович Трякин / Alexey A. Tryakin / ORCID ID: 0000-0003-2245-214X.

