



© Г.М. Телетаева¹, Е.А. Дегтярёва², А.И. Семенова¹, Т.Ю. Семиглазова¹,
А.Ю. Малыгин¹, А.Г. Иевлева¹, Е.Н. Имянитов¹

Молекулярно-генетический профиль колоректального рака: клиническое значение типичных и агностических мутаций

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Gulfia M. Teletaeva¹, Ekaterina A. Degtiareva², Anna I. Semenova¹, Tatiana Yu. Semiglazova¹, Artur Yu. Malygin¹, Aglaya G. Iyevleva¹, Evgeniy N. Imyanotov¹*

Molecular Landscape of Colorectal Cancer: Clinical Significance of Typical and Atypical Mutations

¹N.N. Petrov National Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Молекулярно-генетическое исследование опухолевого материала при колоректальном раке (КРР) необходимо для обоснованного выбора лекарственной терапии. Решающее значение для пациентов с диссеминированным процессом имеет оценка статуса генов *RAS*, *BRAF*, *HER2*, а также микросателлитной нестабильности (MSI). К более редко встречающимся молекулярным маркерам, которые могут повлиять на выбор терапевтического подхода, относятся мутации в гене *POLE* и перестройки с участием тирозинкиназ *NTRK1-3*, *RET* и *ALK*. В настоящем обзоре представлена краткая информация о встречаемости перечисленных генетических нарушений при КРР, их ассоциациях с клинико-морфологическими параметрами, а также их влиянии на прогноз заболевания.

Ключевые слова: колоректальный рак; атипичные мутации; агностические мутации; прогностические биомаркеры

Для цитирования: Телетаева Г.М., Дегтярева Е.А., Семенова А.И., Семиглазова Т.Ю., Малыгин А.Ю., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Молекулярно-генетический профиль колоректального рака: клиническое значение типичных и агностических мутаций. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 854-863.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-854-863

Molecular genetic testing of tumor material in colorectal cancer (CRC) is necessary for rational selection of drug therapy. Evaluation of *RAS*, *BRAF*, and *HER2* genetic alterations and microsatellite instability (MSI) status is critical for patients with disseminated disease. Less common molecular markers with therapeutic implications include mutations in the *POLE* gene and rearrangements involving the tyrosine kinases *NTRK1-3*, *RET* and *ALK*. This review summarizes the incidence of these genetic alterations in CRC, their associations with clinical and morphological parameters, and their impact on prognosis.

Keywords: colorectal cancer; atypical mutations; agnostic mutations; prognostic biomarker

For Citation: Gulfia M. Teletaeva, Ekaterina A. Degtiareva, Anna I. Semenova, Tatiana Yu. Semiglazova, Artur Yu. Malygin, Aglaya G. Iyevleva, Evgeniy N. Imyanotov. Molecular landscape of colorectal cancer: clinical significance of common and agnostic mutations. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 854-863. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-854-863

✉ Контакты: Телетаева Гульфия Мидхатовна, drteletaeva@yahoo.com

Введение

Колоректальный рак (КРР) на молекулярно-генетическом уровне представляет собой гетерогенную группу заболеваний. Согласно базе данных TCGA, опухоли толстой кишки могут содержать от 60 до 1 500 соматических мутаций, однако лишь немногие из них признаны клинически значимыми [1]. К наиболее изучен-

ным повреждениям с очевидной клинической значимостью относятся мутации в генах *RAS*, *BRAF*, *HER2* и микросателлитная нестабильность (MSI). Все эти маркеры влияют на выбор терапии при метастатическом КРР. В частности, присутствие мутаций *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* или амплификации/гиперэкспрессии *HER2* является негативным предиктивным фактором для терапии анти-EGFR антителами; при наличии

мутаций *BRAF* возможно назначение комбинации ингибиторов *BRAF* и *MEK*; в случае гиперэкспрессии *HER2* может применяться таргетная анти-*HER2* терапия; у пациентов с микросателлитной нестабильностью высокой эффективностью обладают ингибиторы контрольных точек иммунного ответа [2]. Помимо этих уже вошедших в стандарты молекулярно-генетического тестирования при КРП генетических нарушений, описан ряд более редких соматических мутаций с потенциально высоким предиктивным значением, которые можно отнести к агностическим молекулярным маркерам. Например, мутации в гене полимеразы *POLE* сопряжены с высокой мутационной нагрузкой и чувствительностью к иммунотерапии [3]. Небольшая фракция колоректальных опухолей, как правило, позитивных в отношении микросателлитной нестабильности, содержит транслокации с участием генов *NTRK*, *RET* или *ALK* [4]. Эффективность и целесообразность применения соответствующих таргетных препаратов у этих категорий пациентов ещё предстоит определить. В рамках данного обзора суммированы сведения об ассоциациях хорошо известных типичных для КРП мутаций, а также недавно идентифицированных агностических молекулярных маркеров с клиническими параметрами и прогнозом при колоректальных опухолях.

Мутации в гене RAS

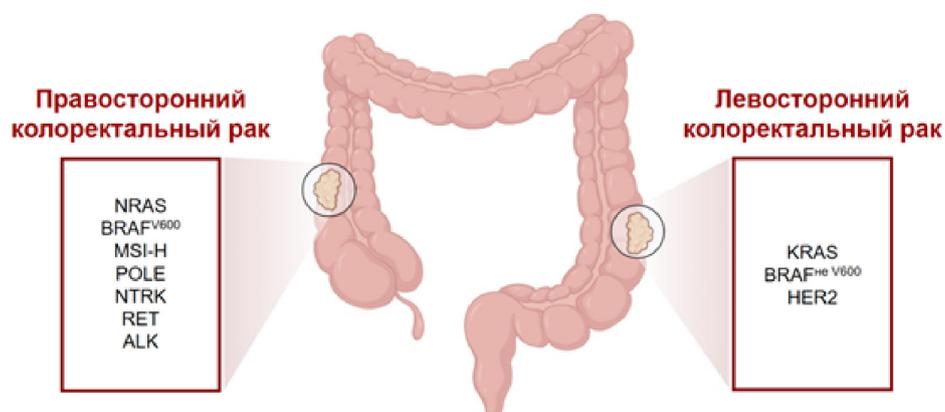
Одним из наиболее частых генетических повреждений при КРП являются активирующие мутации в генах *RAS*. Семейство *RAS* включает в себя 3 гена: *KRAS*, *NRAS* и *HRAS*. Они кодируют малые G-белки, так называемые гуанозинтрифосфатазы (GTPазы), гидролизующие GTP в GDP. В нормальных не пролиферирующих клетках белки *RAS* находятся в GDP-связанной неактивной форме. При образовании комплекса *RAS*-GTP происходит связывание и актива-

ция вторичных элементов сигнального каскада *MAPK/ERK*. Когда молекула GTP обратно преобразуется в GDP, функция *RAS* отключается. Таким образом, белки *RAS* действуют как «молекулярные переключатели», циклически переходя из неактивной формы в активную, и наоборот. Активирующие мутации в генах *RAS* изменяют GTP-азную активность белка, блокируя возможность его инактивации, что приводит к постоянной стимуляции нижележащих сигнальных путей, тем самым, провоцируя дальнейший рост опухолевых клеток.

Частота мутаций в гене *KRAS* достигает 50 %, намного реже встречаются повреждения гена *NRAS* (до 5 %) [5]. Практически все (94,6 %) соматические мутации *KRAS* расположены в «горячих точках», преимущественно во 2-м экзоне (12, 13 кодона), реже — в 3-м экзоне (61 кодон) или в 4-м экзоне (146 кодон) [5]. Доминирующими являются мутации *KRAS*^{G12D} и *KRAS*^{G12V} (28,8 % и 21,1 % соответственно). Мутации в гене *NRAS* чаще всего затрагивают 12, 13 и 61 кодона. В редких ситуациях встречаются мутации вне «горячих точек». Ранее считалось, что мутации в генах *KRAS* и *NRAS* являются взаимоисключающими, однако в литературе описаны единичные случаи с двумя мутациями генов *RAS*, также опухоли с наличием мутаций в двух или трех кодонах гена *RAS* одновременно либо в сочетании с мутациями в генах *BRAF*, *HER2* [5].

Биология происхождения *KRAS*- и *NRAS*-мутантных клонов КРП отличается между собой [6]. Мутации в гене *KRAS* несколько чаще встречаются у женщин и в основном поражают левую половину ободочной кишки. Напротив, мутации в гене *NRAS* преобладают у мужчин и чаще локализуются в правых отделах толстой кишки (рисунок) [5, 6].

По данным анализа нескольких клинических исследований, присутствие мутаций в гене *KRAS* в целом ухудшает прогноз заболевания, однако прогностическое значение неодинаково



Преимущественное распределение мутаций в зависимости от первичной локализации опухоли
Predominant distribution of mutations depending on the primary localization of the tumor

для разных типов нуклеотидных замен [7]. Например, частые варианты G12D и G12V, по всей видимости, не оказывают очевидного влияния на выживаемость, замены в 13 кодоне связаны с относительно благоприятным исходом заболевания, а мутация G12C и A146V — с неблагоприятным [7–10]. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 21,2 мес. среди пациентов с *KRAS*^{G12C}-мутированным КРР и 31,6 мес. — у пациентов без этой мутации ($p = 0,003$). R. Ciampieri и соавт. не выявили связь с выживаемостью, но отметили почти двукратное снижение частоты объективного ответа при назначении стандартной химиотерапии и бевацизумаба в группе пациентов с заменой G12C (26,7 % и 52,4 % соответственно, $p = 0,017$) [8]. В многоцентровом проспективном исследовании, включавшем 419 пациентов с КРР и исходно нерезектабельными метастазами в печени, носители мутации *KRAS*^{A146V} имели худшую ОВ, по сравнению с пациентами-носителями мутаций в 12 кодоне *KRAS* (10,7 мес. и 26,4 мес. соответственно; $OR = 2,5$; $p = 0,003$); при наличии мутации A146V также отмечались более высокие уровни циркулирующей опухолевой ДНК (48 % и 19 % соответственно, $p = 0,017$) и большая опухолевая нагрузка (672 см³ и 74 см³ соответственно, $p = 0,036$) [11]. В недавнем крупном многоцентровом исследовании, включившем пациентов, которым была проведена циторедуктивная операция с последующей гипертермической интраперитонеальной химиотерапией (HIPEC) по поводу КРР с метастазами по брюшине, авторы в зависимости от функциональных характеристик выделили 2 класса мутаций *KRAS*. К первой группе *KRAS*^{MUT1} были отнесены варианты G12R, G13A, G13C, G13V, Q61H, K117N, A146V, а во вторую группу *KRAS*^{MUT2}, которая отличалась пониженной скоростью гидролиза GTP, вошли G12A, G12C, G12D, G12S, G12V, G13D, A59E, A59V, A146T [12]. Многовариантный анализ показал сходный прогноз заболевания в группе пациентов с *KRAS*^{MUT1} и *KRAS* wt опухолями, тогда как *KRAS*^{MUT2} опухоли ассоциировались с низкой выживаемостью (медиана ОВ: НД, 57,3 мес. и 31,2 мес. соответственно; $OR = 2,14$, 95 % ДИ: 1,50–3,07, $p < 0,001$).

Наличие мутации в гене *NRAS* считается прогностически неблагоприятным маркером. У этой когорты пациентов, в отличие от пациентов с *RAS* wt КРР или даже *KRAS* mut КРР, значительно короче медиана ОВ с момента появления вторичного очага (33 мес., 78 мес. и 47 мес. соответственно, $p < 0,001$; $OR = 2,0$, $p < 0,01$) [6]. Опухоли с мутациями в гене *NRAS*, так же, как и с мутациями *KRAS*, резистентны к терапии анти-EGFR препаратами.

Следует отметить, что в процессе лечения у некоторой части пациентов с КРР мутацией в генах *RAS* могут перестать детектироваться. Такой уникальный феномен получил название NeoRAS, что наблюдается, по разным данным, с частотой от 19 % до 33 % случаев [13, 14]. Шанс исчезновения мутаций в гене *RAS* в процессе лечения повышается среди пациентов, не имеющих метастазы в печени ($OR = 4,62$, $p = 0,019$), в опухолях с небольшим диаметром ($OR = 7,92$, $p = 0,012$), а также при наличии любой мутаций *RAS*, кроме повреждений во 2-м экзоне гена *KRAS* ($OR = 9,04$, $p = 0,026$) [13]. Более того, у предлеченных пациентов с NeoRAS риск смерти ниже на 71 % ($OR = 0,29$, $p = 0,007$), а медиана ОВ выше на 11 мес. (20 мес. и 9 мес. соответственно, $p = 0,08$) [14]. Пока неизвестно, является ли этот феномен истинным клональным сдвигом или ложноотрицательным результатом, обусловленным низкой аналитической чувствительностью некоторых анализаторов, а также может ли он носить транзиторный характер. Тем не менее, он создает предпосылки для назначения анти-EGFR терапии, о чем свидетельствуют несколько успешных клинических случаев [14].

Мутации в гене *BRAF*

Вторым по частоте типичным генетическим нарушением при КРР является мутация в гене *BRAF*. *BRAF* представляет собой протеинкиназу, расположенную ниже белка *RAS* в сигнальном каскаде MAPK/ERK. Большинство мутаций в гене *BRAF* приводят к его активации и, как следствие, к неопластической трансформации.

Частота мутаций в гене *BRAF* при КРР составляет 5–15 % случаев, причем в российской популяции она ниже, чем в западных странах [5, 15, 16]. Около 90 % всех мутаций затрагивают 600-й кодон *BRAF*, значительно реже вовлечены кодоны 594, 595 или 596.

Как и повреждения в гене *KRAS*, различные мутации *BRAF* отличаются по своим свойствам, что позволяет разделить их на 3 основные подгруппы в зависимости от молекулярных особенностей, онкогенной активности и способности активировать сигнальный путь MAPK/ERK [16]. К I классу относятся мутации с повышенной мономерной киназной активностью, а именно мутации *BRAF* V600 (V600E, V600K, V600D, V600M и V600R). Ко II классу относятся мутации с промежуточной киназой активностью, например, варианты *BRAF* L597Q/R/S/V, G464 V/E, G496A/V/R, K601E/N/T и P367 L/S. Эти мутации активируют нисходящий путь MAPK/ERK только после димеризации с другими белками *BRAF*. И наконец, к III классу относятся мутации с низкой киназой активностью и

без таковой. Наиболее известные представители этого класса — замены *BRAF* D594G, D594N, G466E и G466V. Отличительная особенность этих мутаций — зависимость от вышестоящей активации *RAS* и частое сочетание с вариантами в генах *RAS* [17].

Принято считать, что мутации *BRAF* при КРР наиболее характерны для пациентов женского пола, старшей возрастной группы и для правосторонних опухолей [5, 15]. Тем не менее, эти aberrации могут затрагивать любой отдел толстой кишки. В частности, в отечественном ретроспективном многоцентровом исследовании доля мутаций *BRAF*, обнаруженных в опухолях восходящего отдела ободочной кишки, прямой, слепой и сигмовидной кишки составила 22,9 %, 21,4 %, 17,6 % и 15,3 % соответственно [15].

Оказалось, что в отличие от мутаций в 600 кодоне *BRAF* (класс I), мутации, относящиеся ко II и III функциональному классу, чаще возникают в левой половине ободочной кишки, преимущественно у молодых пациентов и больных мужского пола [17]. Кроме того, в этих опухолях значительно меньше вероятность выявления MSI-H, чем в опухолях с мутацией в гене *BRAF*^{V600E} (6 % и 30 % соответственно) [17].

Наличие мутации в гене *BRAF* ассоциировано с неблагоприятным прогнозом: ОВ у таких пациентов составляет 10–11 мес., что в 3 раза ниже, чем у больных без мутаций [18, 19]. Недавний мета-анализ показал, что среди пациентов с метастазами в печени в случае мутации *BRAF* риск смерти почти в 3 раза выше (ОР = 2,56; 95 % ДИ: 2,04–3,22, $p < 0,01$), однако выполнение метастазэктомии позволяет повысить шансы на выживаемость (ОР = 0,44; 95 % ДИ: 0,33–0,59, $p < 0,01$) [20]. Аналогично было отмечено, что у пациентов с *BRAF*-позитивным КРР III стадии, у которых возникает рецидив после адьювантной химиотерапии, ОВ значимо ниже, чем у пациентов с *BRAF* wt КРР (14,5 мес. и 28,7 мес. соответственно; ОР = 2,45; 95 % ДИ: 1,85–3,25, $p < 0,0001$), вне зависимости от статуса MSI [21]. Вместе с тем в исследовании S. Karki и соавт. удалось продемонстрировать роль MSI-H в прогнозе *BRAF*-позитивного КРР III стадии: наименьшей ОВ оказалась именно у пациентов с MSI-H/*BRAF*^{V600E}, по сравнению с MSS/*BRAF*^{V600E}, MSS/*BRAF* wt и MSI-H/*BRAF* wt КРР (27 мес., 37 мес., 87 мес. и медиана не достигнута соответственно) [22].

Уникальную подгруппу представляют собой пациенты с сочетанием *BRAF*^{V600E} и мутаций в генах *BRCA1/2*. Данный феномен встречается в 0,6 % случаев, при этом у 3 из 4 пациентов дополнительно выявляется MSI-H [23]. В литературе описаны 3 пациента с сочетанием *BRAF*^{V600E} и соматических мутаций *BRCA1/2*

при MSS метастатическом КРР: у двух из них продолжительность жизни составила не менее 17 и 72 мес. соответственно [23]. В последнем клиническом случае немаловажную роль сыграла терапия ингибиторами контрольных точек и PARP-ингибиторами.

Гиперэкспрессия и/или амплификация гена *HER2*

Гиперэкспрессия *HER2* — еще одна активно изучаемая в контексте разных опухолей молекулярная мишень. Белок *HER2*, также известный как ERBB2, принимает участие в различных процессах, включая пролиферацию, ингибирование апоптоза и метастазирование. *HER2* входит в семейство рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), включающее также ERBB1 (EGFR), ERBB3 и ERBB4. Все 4 белка представляют собой рецепторные тирозинкиназы, состоящие из внеклеточного, трансмембранного и цитоплазматического доменов. В отличие от других рецепторов семейства EGFR, у *HER2* отсутствует лиганд-связывающий домен, и он находится в открытой конформации. Активация *HER2* происходит за счет гомодимеризации или гетеродимеризации, т. е. связывания с другими белками ERBB. При гиперэкспрессии *HER2*, что происходит в основном за счет амплификации и гораздо реже — за счет точечных мутаций, активируются нижележащие сигнальные пути, такие как PI3K, MAPK и JAK/STAT.

Амплификация гена *HER2* встречается при различных солидных опухолях, преимущественно при раке молочной железы, несколько реже — при раке желудка, эндометрия и желчевыводящих путей [24–27]. У пациентов с КРР амплификация гена *HER2* обнаруживается, по разным данным, с частотой от 1 % до 7 % случаев [5, 28, 29]. Данный феномен наиболее часто детектируется у пациентов без мутаций *RAS* (6,1 % и 1,1 % соответственно, $p < 0,0001$) и при левосторонней локализации опухоли (5,8 % и 2,7 % соответственно, $p = 0,03$) [28]. Кроме того, у пациентов с *HER2*-позитивным КРР чаще возникают метастазы в головном мозге [30].

С клинической точки зрения, определение *HER2*-статуса в опухоли у пациентов с диким типом *RAS/BRAF* имеет предиктивное значение, поскольку такие опухоли обладают резистентностью к анти-EGFR терапии. Так, K. Raghav и соавт. продемонстрировали значительное сокращение показателя выживаемости без прогрессирования (ВБП) в случае назначения химиотерапии в сочетании с цетуксимабом или панитумумабом во II-III линиях: медиана ВБП составила 2,8 и 8,1 мес. соответственно, ОР = 7,05; 95 % ДИ: 3,4–14,9, $p < 0,001$) [31]. Недавний мета-анализ

также показал, что назначение анти-EGFR терапии данной группе пациентов негативно влияет на показатели ВВП и ЧОО, но не на ОБ [32]. В свою очередь, точная прогностическая роль данной мутации остается спорной.

Статус MSI-H/dMMR

Репарация ошибочно спаренных оснований (MMR) — одна из систем, поддерживающих точность репликации ДНК и стабильность генома. Основные ее компоненты — белки MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2. В своем функциональном состоянии белки системы MMR образуют гетеродимеры: MLH1 образует комплекс с PMS2, а MSH2 — с MSH6. Повреждения в генах данной системы вызывают дефицит MMR (dMMR), который проявляется как накопление огромного числа мутаций в геноме. Для dMMR особенно характерно появление небольших инсерций/делеций в последовательностях ДНК, представляющих собой длинные повторы из 1-6 нуклеотидов (т. н. микросателлитные повторы) — микросателлитной нестабильности (MSI). Повышенное число мутаций при MSI способствует иммуногенности опухолей за счет продукции опухоль-специфических неоантигенов — потенциальных мишеней для Т-клеток.

Распространенность феномена MSI-H/dMMR варьирует в зависимости от стадии заболевания и составляет 7–20 % для пациентов с I–III стадией и 3–5 % — при IV стадии КРР [5, 33]. Дефицит системы MMR характерен для двух разных категорий пациентов. Первая группа — молодые пациенты с наследственным неполипозным раком толстой кишки (синдром Линча). Данный синдром обуславливает примерно 3 % всех случаев КРР и вызван герминальной мутацией в одном из генов системы MMR, преимущественно в генах MLH1 и MSH2 (90 %), реже — в MSH6, и крайне редко — в PMS2 [33]. Как правило, при синдроме Линча в опухолях не встречаются соматические мутации в гене *BRAF*. Ко второй группе относятся пациенты с ненаследственными опухолями, обычно старше 70 лет. В таких новообразованиях причиной MSI чаще всего является гиперметилирование промотора гена MLH1. Спорадические случаи MSI-позитивного КРР, в отличие от наследственных, часто содержат *BRAF*-мутации [33].

К известным клинко-морфологическим особенностям MSI-H/dMMR КРР относятся ассоциация с женским полом, локализация в правых отделах ободочной кишки, высокая мутационная нагрузка (ТМВ 10-100 Mut/Mb), выраженная лимфоцитарная инфильтрация опухоли, а также преобладание опухолей с низкой степенью дифференцировки, имеющих муцинозный и/или перстневидно-клеточный компонент [34, 35].

Неметастатический MSI-H/dMMR КРР ассоциируется с лучшим прогнозом, чем MSS/pMMR опухоли. Мета-анализ 32 исследований с включением 1 277 (16,7 %) пациентов с MSI-H КРР показал снижение риска смерти на 35 % (ОР = 0,65; 95 % ДИ: 0,59–0,71) [36]. Более того, в нескольких крупных исследованиях было отмечено отсутствие пользы от назначения адъювантной химиотерапии при II стадии заболевания [37, 38]. При IV стадии заболевания наблюдается принципиально иная ситуация. Объединенный анализ 4 проспективных клинических исследований III фазы показал, что MSI-H/dMMR является неблагоприятным прогностическим маркером (ОР = 1,35; 95 % ДИ: 1,13–1,61, $p = 0,001$) [39]. Присутствие мутаций *BRAF* у таких пациентов может быть связано с худшим прогнозом, по сравнению с dMMR/*BRAF* wt опухолями (ОБ: 11,7 мес. и 15,0 мес. соответственно; ОР = 1,51; 95 % ДИ: 0,93–2,46, $p = 0,155$) [39]. Необходимо учитывать, что исследования, оценивающие прогностическую ценность MSI-статуса, часто не обладают достаточной мощностью из-за малого количества пациентов с метастатическим MSI-H/dMMR КРР.

Мутации в гене *POLE*

Ген *POLE* кодирует самую крупную каталитическую субъединицу ДНК-полимеразы эпсилон (Pol ϵ). Белок *POLE* отвечает за синтез ведущей нити в процессе репликации ДНК, и при этом участвует в распознавании и исправлении ошибок, возникающих при репликации. Мутации в экзонуклеазном домене *POLE* приводят к нарушению репарации ошибочно вставленных в цепь ДНК нуклеотидов и, как следствие, к возникновению большого числа новых соматических мутаций (гипермутабельности). Опухоли с мутациями в экзонуклеазном домене *POLE* характеризуются ультравысокой мутационной нагрузкой (ТМВ > 100 Mut/Mb), выраженной лимфоцитарной инфильтрацией и чувствительностью к иммунотерапии [40–42]. Наиболее часто мутации *POLE* затрагивают 9-й экзон (P286R, S297F), 13-й экзон (V411L) и 14-й экзон (A456P, S459F) [43, 44]. Кроме того, несколько исследований подтвердили наличие патогенных мутаций и вне экзонуклеазного домена *POLE* [45, 46].

Частота патогенных соматических мутаций *POLE* при КРР составляет 0,4–2 % [40, 47]. Они чаще выявляются у пациентов мужского пола, младше 55 лет, а также в опухолях, расположенных в правой половине толстой кишки, и на ранних стадиях заболевания [47, 48]. Как правило, мутации *POLE* не сочетаются с повреждени-

ями в генах *RAS/BRAF* или с микросателлитной нестабильностью [49].

Прогноз заболевания у пациентов с мутациями *POLE* неясен. В одном исследовании были установлены меньший риск рецидива и лучшая выживаемость при II–III стадиях заболевания, по аналогии с MSI-H/dMMR фенотипом КРР [41]. В другой работе подобной взаимосвязи выявлено не было как во всей когорте пациентов (ОР = 1,35; 95 % ДИ: 0,82–2,25), так и в подгруппе пациентов с I–II стадией (ОР = 0,75; 95 % ДИ: 0,26–2,19) [43]. *POLE*-мутация оказалась неблагоприятным прогностическим фактором только для пациентов с КРР III–IV стадий, получивших химиотерапию (ОР = 1,87; 95 % ДИ: 1,02–3,44, $p = 0,044$) [50].

Транслокации генов *NTRK*

К редким клинически значимым молекулярным нарушениям, встречающимся для КРР, относятся транслокации с участием генов *NTRK*. Эти гены кодируют 3 основных рецептора семейства тропомиозинкиназы (TRK): TrkA (*NTRK1*), TrkB (*NTRK2*) и TrkC (*NTRK3*), участвующих в эмбриональном развитии нейронов. Внутрихромосомные или межхромосомные перестройки генов *NTRK* способны активировать митогенные сигналы и вызвать неконтролируемый рост и деление опухолевых клеток.

Транслокации генов *NTRK* относятся к агностическим молекулярным нарушениям. Их частота при КРР составляет не более 1 % [51]. Ввиду низкой распространенности установить связь с клинико-морфологическими характеристиками достаточно сложно. Тем не менее, известно, что встречаемость перестроек *NTRK* выше среди пациентов старше 50 лет, с правосторонней локализацией опухоли, в опухолях с высокой мутационной нагрузкой и/или наличием MSI-H/dMMR [51]. Среди MSI-H КРР частота транслокаций *NTRK*, по данным недавнего исследования, достигает 12,5 % (6/48) [52]. Общий прогноз таких пациентов не известен.

Транслокации гена *RET*

Другой агностической мишенью при КРР являются реарранжировки гена *RET*. В норме белок RET играет роль в развитии некоторых производных нервной ткани и почек, а также в сперматогенезе. Онкогенная активация гена *RET* может происходить за счет перестройки и/или точечных мутаций и приводит к индукции сигнальных путей RAS/RAF/MEK/MAPK и PI3K/AKT/mTOR.

Транслокации гена *RET* при КРР выявляются примерно с той же частотой, что и *NTRK*

[53]. В исследовании, сравнивавшем характеристики 24 пациентов с *RET*-позитивным и 291 пациентов с *RET*-негативным метастатическим КРР, были продемонстрированы ассоциации между перестройками RET и старшим возрастом (средний возраст: 66 и 60 лет соответственно, $p = 0,05$), с низким соматическим статусом (ECOG 1-2) (90 % и 50 % соответственно, $p = 0,02$), с правосторонней локализацией опухоли (55 % и 32 % соответственно, $p = 0,01$), исходно нерезектабельной первичной опухолью (58 % и 21 % соответственно, $p < 0,001$), отсутствием мутаций *RAS/BRAF* (100 % и 40 % соответственно, $p < 0,001$) и наличием MSI-H/dMMR (48 % и 7 % соответственно, $p < 0,001$) [53]. Общая выживаемость у пациентов с транслокациями RET в этом исследовании оказалась ниже, чем у больных без транслокаций (медиана ОБ составила 14,0 и 38,0 мес. соответственно ($p < 0,001$)).

Транслокации гена *ALK*

Транслокации гена *ALK* — наименее изученный феномен среди пациентов с КРР. Ген *ALK* является рецепторной тирозинкиназой из семейства инсулинзависимых рецепторов. Данный белок активно экспрессируется во время эмбриогенеза, регулируя пролиферацию нейронов. Фосфорилированный *ALK* способен активировать сигнальные пути, которые участвуют в передаче сигнала EGFR, т. е. пути RAS/RAF/MEK/MAPK, PI3K/AKT/mTOR и JAK/STAT.

В литературе описано всего несколько случаев *ALK*-позитивного КРР, что составляет около 0,05–2,5 % аденокарцином толстой кишки [54, 55]. Среди всех описанных случаев, *ALK*-реарранжировки чаще всего выявлялись у пожилых пациентов (медиана возраста: 72 года), у лиц женского пола (75 % и 25 % соответственно) и в опухолях с правосторонней локализацией без мутаций в генах *RAS/BRAF* (83 % и 17 % соответственно) [54]. Аналогично другим транслокациям, транслокации *ALK* часто сочетались с MSI-H фенотипом опухоли (83 % случаев). Влияние на прогноз заболевания в настоящее время остается не исследованным.

Сведения о распространенности основных клинических ассоциациях и прогностическом значении рассмотренных выше генетических маркеров суммированы в таблице.

Заключение

Мутационный профиль КРР тесно связан с прогнозом заболевания. Присутствие мутаций *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* в целом ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Вместе с тем

Распределение и основные свойства характерных для КРР соматических мутаций
Distribution and basic characteristics of CRC-associated somatic mutations

Ген/Gene	Распространенность/ Frequency	Пол/Gender	Сторона поражения/ Side of the lesion	Влияние на прогноз/ Impact on prognosis	Ссылки/ References
<i>KRAS</i>	≈ 50 %	Чаще у женщин/More often in women	Левая половина/Left side	Негативное/Negative	[5], [7-8], [10-12]
<i>NRAS</i>	≈ 5 %	Чаще у мужчин/More often in men	Правая половина/Right side	Негативное/Negative	[6-7]
<i>BRAF</i>	5–15 %	Чаще у женщин/More often in women	Правая половина (<i>BRAF^{V600}</i>)/ Right side (<i>BRAF^{V600}</i>) Левая половина (<i>BRAF^{nonV600}</i>)/ Left side (<i>BRAF^{nonV600}</i>)	Негативное/Negative	[7], [15-22]
<i>HER2</i>	1–7 %	—	Левая половина/Left side	Неизвестно/Unknown	[28-31]
<i>MSI-H</i>	7-20% (I-III стадия) 3-5% (IV стадия)	Чаще у женщин/More often in women	Правая половина/Right side	Позитивное при местно-распространённом и негативное – при метастатическом КРР/ Positive for locally advanced and negative for metastatic CRC	[18], [21-22], [33-36]
<i>POLE</i>	0,4–2 %	Чаще у мужчин/More often in men	Правая половина/Right side	Неизвестно/Unknown	[41-42], [44-48], [50]
<i>NTRK1-3</i>	< 1 %	—	Правая половина/Right side	Неизвестно/Unknown	[4], [51-52]
<i>RET</i>	1 %	—	Правая половина/Right side	Негативное/Negative	[4], [53]
<i>ALK</i>	0,05–2,5 %	Чаще у женщин/More often in women	Правая половина/Right side	Неизвестно/Unknown	[4], [54-55]

прогностическое значение отдельных вариантов *KRAS* или объединённых по функциональному признаку групп мутаций в этом гене может существенно отличаться. Микросателлитная нестабильность выявляется с большей частотой при опухолях ранних стадий и связана с хорошим прогнозом у таких больных. MSI/dMMR при метастатическом КРР, напротив, ассоциируется с худшими показателями общей выживаемости, по сравнению с микросателлит-стабильными опухолями. Влияние на прогноз таких факторов, как амплификация/гиперэкспрессия *HER2*, мутации *POLE*, транслокации *NTRK* и *ALK* пока недостаточно изучено. Присутствие перестроек *RET*, по предварительным данным, может быть сопряжено с меньшей продолжительностью жизни у пациентов с метастатическим КРР. При дальнейшем анализе прогностической роли транслокаций *NTRK*, *RET*, *ALK* необходимо учитывать, что они обычно сочетаются с MSI/dMMR. Особого внимания и дальнейшего изучения заслуживают случаи с сочетанием нескольких значимых молекулярных событий, а также феномен «исчезновения» мутаций *RAS* в процессе лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interests.

Финансирование

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23-15-00262.

Financing

The study was supported by Russian Science Foundation (grant No 23-15-00262).

Участие авторов

Телетаева Г.М. — идея публикации;

Дегтярёва Е.А. — поиск литературы, написание текста статьи;

Телетаева Г.М., Семенова А.И., Семиглазова Т.Ю., Малыгин А.Ю., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. — редактирование статьи.

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

Authors' contributions

Teletaeva G.M. — provided the idea for the publication;

Degtiareva E.A. — conducted literature research and drafted the article;

Teletaeva G.M., Semenova A.I., Semiglazova T.Yu., Malygin A.Yu., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. — edited the article.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hardiman K.M. Update on sporadic colorectal cancer genetics. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018; 31(3): 147-152.-DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602234>.
- Benson A.B., Venook A.P., Adam M., et al. Colon cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024; 22(2 D): e240029.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0029>.
- Ambrosini M., Rousseau B., Manca P., et al. Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2024; 35(7): 643-655.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.03.009>.
- Mulkiđjan R.S., Saitova E.S., Preobrazhenskaya EV, et al. *ALK, ROS1, RET* and *NTRK1-3* Gene fusions in colorectal and non-colorectal microsatellite-unstable cancers. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(17):13610.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241713610>.
- 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(5): 4868.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054868>.
- Cercek A., Braghiroli M.I., Chou J.F., et al. clinical features and outcomes of patients with colorectal cancers harboring *NRAS* mutations. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(16): 4753-4760.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0400>.
- Modest D.P., Ricard I., Heinemann V., et al. Outcome according to *KRAS*-, *NRAS*- and *BRAF*-mutation as well as *KRAS* mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol.* 2016; 27(9): 1746-53.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw261>.
- Giampieri R., Lupi A., Ziranu P., et al. Retrospective comparative analysis of *KRAS* G12C vs. other *KRAS* mutations in mCRC patients treated with first-line chemotherapy doublet + bevacizumab. *Front Oncol.* 2021; 11: 736104.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.736104>.
- Van de Haar J., Ma X., Ooft S.N., et al. Codon-specific *KRAS* mutations predict survival benefit of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. *Nat Med.* 2023; 29(3): 605-614.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02240-8>.
- Henry J.T., Coker O., Chowdhury S., et al. Comprehensive clinical and molecular characterization of *KRAS*^{G12C}-mutant colorectal cancer. *JCO Precis Oncol.* 2021; 5: PO.20.00256.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.20.00256>.
- Van 't Erve I., Wesdorp N.J., Medina J.E., et al. *KRAS* A146 mutations are associated with distinct clinical behavior in patients with colorectal liver metastases. *JCO Precis Oncol.* 2021; 5: PO.21.00223.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.21.00223>.
- Tonello M., Baratti D., Sammartino P., et al. Prognostic value of specific *KRAS* mutations in patients with colorectal peritoneal metastases. *ESMO Open.* 2024; 9(4): 102976.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102976>.
- Osumi H., Takashima A., Ooki A., et al. A multi-institutional observational study evaluating the incidence and the clinicopathological characteristics of NeoRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Transl Oncol.* 2023; 35: 101718.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2023.101718>.
- Albuquerque J., Neto da Silva D., Padrão T., et al. Loss of RAS mutations in liquid biopsies of patients with multi-treated metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2024; 29(3): e337-e344.-DOI: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad299>.
- Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.М., Демидова И.А., et al. Колоректальный рак с мутацией в гене *BRAF* в Российской Федерации: эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования. *Medical Council = Meditsinskiy sovet.* 2021; (4S): 52-63.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63>. [Fedyanin M.Yu., Elsnukaeva Kh.M., Demidova I.A., et al. Colorectal cancer with a mutation in the *BRAF* gene in the Russian Federation: epidemiology and clinical features. Results of a multicentre study. *Medical Council.* 2021; (4S): 52-63.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63>. (In Rus)].
- Sahin I.H., Klostergaard J. *BRAF* mutations as actionable targets: a paradigm shift in the management of colorectal cancer and novel avenues. *JCO Oncol Pract.* 2021; 17(12): 723-730.-DOI: <https://doi.org/10.1200/OP.21.00160>.
- Jones J.C., Renfro L.A., Al-Shamsi H.O., et al. ^{Non-V600} *BRAF* mutations define a clinically distinct molecular subtype of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(23): 2624-2630.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.4394>.
- Tran B., Kopet S., Tie J., et al. Impact of *BRAF* mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2011; 117(20): 4623-32.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.26086>.
- Yokota T., Ura T., Shibata N., et al. *BRAF* mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2011; 104(5): 856-62.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.19>.
- Petrelli F., Arru M., Colombo S., et al. *BRAF* mutations and survival with surgery for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2024; 50(6): 108306.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2024.108306>.
- Sinicrope F.A., Shi Q., Allegra C.J., et al. Association of DNA mismatch repair and mutations in *BRAF* and *KRAS* with survival after recurrence in stage III colon cancers: a secondary analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 2017; 3(4): 472-480.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5469>.
- Karki S., Sun W., Madan R., et al. Microsatellite instability with *BRAF* V600E associated with delayed presentation but poor survival in stage III colorectal cancer. *Fortune J Health Sci.* 2023; 6(2): 167-173.-DOI: <https://doi.org/10.26502/fjhs.112>.
- Cannon T.L., Randall J.N., Sokol E.S., et al. Concurrent *BRAF*V600E and *BRCA* mutations in MSS metastatic colorectal cancer: prevalence and case series of mCRC patients with prolonged OS. *Cancer Treat Res Commun.* 2022; 32:100569.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100569>.
- Miricescu D., Totan A., Stanescu-Spinu II, et al. *PI3K/AKT/mTOR* signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects. *Int J Mol Sci.* 2020; 22(1): 173.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22010173>.
- Van Cutsem E., Bang Y.J., Feng-Yi F., et al. *HER2* screening data from ToGA: targeting *HER2* in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer.* 2015; 18(3): 476-84.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0402-y>.
- Rottmann D., Snir O.L., Wu X., et al. *HER2* testing of gynecologic carcinomas: tumor stratification for potential targeted therapy. *Mod Pathol.* 2020; 33(1): 118-127.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0358-x>.
- Galdy S., Lamarca A., McNamara M.G., et al. *HER2/HER3* pathway in biliary tract malignancies; systematic review and

- meta-analysis: a potential therapeutic target? *Cancer Metastasis Rev.* 2017; 36(1): 141-157.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9645-x>.
28. Singh H., Kang A., Bloudek L., et al. Systematic literature review and meta-analysis of HER2 amplification, overexpression, and positivity in colorectal cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 2024; 8(1): pkad082.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkad082>.
 29. Ross J.S., Fakhri M., Ali S.M., et al. Targeting HER2 in colorectal cancer: The landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer.* 2018; 124(7): 1358-1373.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ncr.31125>.
 30. Tan R.Y.C., Camat M.D., Ng M., et al. HER2 positive rates are enriched amongst colorectal cancer brain metastases: a study amongst 1920 consecutive patients. *Ann Oncol.* 2018; 29(7): 1598-1599.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy156>.
 31. Raghav K., Loree J.M., Morris J.S., et al. Validation of HER2 amplification as a predictive biomarker for anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in metastatic colorectal cancer. *JCO Precis Oncol.* 2019; 3: 1-13.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.18.00226>.
 32. Bekaii-Saab T.S., Lach K., Hsu L.L., et al. Impact of anti-EGFR therapies on HER2-positive metastatic colorectal cancer: a systematic literature review and meta-analysis of clinical outcomes. *Oncologist.* 2023; 28(10): 885-893.-DOI: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad200>.
 33. Taieb J., Svrcek M., Cohen R., et al. Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: Diagnosis, prognosis and treatment. *Eur J Cancer.* 2022; 175: 136-157.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.020>.
 34. Mei W.J., Mi M., Qian J., et al. Clinicopathological characteristics of high microsatellite instability/mismatch repair-deficient colorectal cancer: A narrative review. *Front Immunol.* 2022; 13: 1019582.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1019582>.
 35. Keshinro A., Ganesh K., Vanderbilt C., et al. Characteristics of mismatch repair-deficient colon cancer in relation to mismatch repair protein loss, hypermethylation silencing, and constitutional and biallelic somatic mismatch repair gene pathogenic variants. *Dis Colon Rectum.* 2023; 66(4): 549-558.-DOI: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002452>.
 36. Popat S., Hubner R., Houlston R.S. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol.* 2005; 23(3): 609-18.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.086>.
 37. Sargent D.J., Marsoni S., Monges G., et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(20): 3219-26.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.1825>.
 38. Roth A.D., Delorenzi M., Tejpar S., et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(21): 1635-46.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djs427>.
 39. Venderbosch S., Nagtegaal I.D., Maughan T.S., et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(20): 5322-30.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0332>.
 40. San-Román-Gil M., Torres-Jiménez J., Pozas J., et al. Current landscape and potential challenges of immune checkpoint inhibitors in microsatellite stable metastatic colorectal carcinoma. *Cancers (Basel).* 2023; 15(3): 863.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15030863>.
 41. Bourdais R., Rousseau B., Pujals A., et al. Polymerase proofreading domain mutations: New opportunities for immunotherapy in hypermutated colorectal cancer beyond MMR deficiency. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 113: 242-248.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.027>.
 42. Garmezay B., Gheeya J., Lin H.Y., et al. Clinical and molecular characterization of POLE mutations as predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors in advanced cancers. *JCO Precis Oncol.* 2022; 6:e2100267.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.21.00267>.
 43. León-Castillo A., Britton H., McConechy M.K., et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol.* 2020; 250(3): 323-335.-DOI: <https://doi.org/10.1002/path.5372>.
 44. Mo S., Ma X., Li Y., et al. Somatic POLE exonuclease domain mutations elicit enhanced intratumoral immune responses in stage II colorectal cancer. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(2): e000881.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000881>.
 45. Briggs S., Tomlinson I. Germline and somatic polymerase ϵ and δ mutations define a new class of hypermutated colorectal and endometrial cancers. *J Pathol.* 2013; 230(2): 148-53.-DOI: <https://doi.org/10.1002/path.4185>.
 46. Dong S., Zakaria H., Hsiehchen D. Non-exonuclease domain POLE mutations associated with immunotherapy benefit. *Oncologist.* 2022; 27(3): 159-162.-DOI: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac017>.
 47. Kawai T., Nyuya A., Mori Y., et al. Clinical and epigenetic features of colorectal cancer patients with somatic POLE proofreading mutations. *Clin Epigenetics.* 2021; 13(1): 117.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01104-7>.
 48. Domingo E., Freeman-Mills L., Rayner E., et al. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1(3): 207-216.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30014-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30014-0).
 49. Fabrizio D.A., George T.J. Jr, Dunne R.F., et al. Beyond microsatellite testing: assessment of tumor mutational burden identifies subsets of colorectal cancer who may respond to immune checkpoint inhibition. *J Gastrointest Oncol.* 2018; 9(4): 610-617.-DOI: <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.05.06>.
 50. Stenzinger A., Pfarr N., Endris V., et al. Mutations in POLE and survival of colorectal cancer patients--link to disease stage and treatment. *Cancer Med.* 2014; 3(6): 1527-38.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.305>.
 51. Bando H., Ohtsu A., Yoshino T. Therapeutic landscape and future direction of metastatic colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023; 20(5): 306-322.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00736-1>.
 52. Romanko A.A., Mulikidjan R.S., Tiurin V.I., et al. Cost-efficient detection of NTRK1/2/3 gene fusions: single-center analysis of 8075 tumor samples. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(18): 14203.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241814203>.
 53. Pietrantonio F., Di Nicolantonio F., Schrock A.B., et al. RET fusions in a small subset of advanced colorectal cancers at risk of being neglected. *Ann Oncol.* 2018; 29(6): 1394-1401.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy090>.
 54. Lai A.Z., Schrock A.B., Erlich R.L., et al. Detection of an ALK fusion in colorectal carcinoma by hybrid capture-based assay of circulating tumor DNA. *Oncologist.*

2017; 22(7): 774-779.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0376>.

55. Lasota J., Chłopek M., Wasąg B., et al. Colorectal adenocarcinomas harboring ALK fusion genes: a clinicopathologic and molecular genetic study of 12 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*.

2020; 44(9): 1224-1234.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001512>.

Поступила в редакцию / Received / 28.08.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 17.09.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Гульфия Мидхатовна Телетаева / Gulfia M. Teletaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9365-8554>.
Екатерина Александровна Дегтярёва / Ekaterina A. Degtiareva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8533-1770>.
Анна Игоревна Семенова / Anna I. Semenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4538-8646>.
Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.
Артур Юрьевич Малыгин / Artur Yu. Malygin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3619-0750>.
Аглая Геннадиевна Иевлева / Aglaya G. Iyevleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>.
Евгений Наумович Имянитов / Evgeniy N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

