

© М.М. Бяхова<sup>1</sup>, Т.Г. Антонова<sup>1</sup>, А.А. Лебедева<sup>2,3</sup>, А.И. Кавун<sup>2,3</sup>,  
 К.Д. Кошкина<sup>2</sup>, А.Н. Тараскина<sup>2,3,4</sup>, Е.В. Белова<sup>2,3</sup>, О.А. Кузнецова<sup>2,5</sup>, В.А. Милейко<sup>2,3</sup>,  
 Е.С. Кузьмина<sup>1</sup>, М.А. Лядова<sup>1</sup>, Г.Г. Макиев<sup>5</sup>, А.Б. Семенова<sup>1</sup>, И.А. Покатаев<sup>1</sup>, А.А. Трякин<sup>5</sup>,  
 М.Ю. Федянин<sup>5,6,7</sup>, В.Н. Галкин<sup>1</sup>

## Молекулярно-генетический профиль пациентов с левосторонним колоректальным раком: первые результаты проспективного исследования

<sup>1</sup>Онкологический центр № 1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Общество с ограниченной ответственностью «ОнкоАтлас», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Федеральное государственное автономное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова Российской академии наук» (Институт полиомиелита), Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Mariya M. Byakhova<sup>1</sup>, Tatiana G. Antonova<sup>1</sup>, Alexandra A. Lebedeva<sup>2,3</sup>, Alexandra I. Kavun<sup>2,3</sup>,  
 Ksenia D. Koshkina<sup>2</sup>, Anastasiia N. Taraskina<sup>2,3,4</sup>, Ekaterina V. Belova<sup>2,3</sup>, Olesya A. Kuznetsova<sup>2,5</sup>,  
 Vladislav A. Mileyko<sup>2,3</sup>, Evgeniya S. Kuzmina<sup>1</sup>, Marina A. Lyadova<sup>1</sup>, Georgii G. Makiev<sup>5</sup>,  
 Anna B. Semenova<sup>1</sup>, Ilya A. Pokataev<sup>1</sup>, Alexey A. Tryakin<sup>5</sup>, Mikhail Yu. Fedyanin<sup>5,6,7</sup>,  
 Vsevolod N. Galkin<sup>1</sup>

## Molecular Genetic Profile of Patients with Left-Sided Colorectal Cancer: Preliminary Results of a Prospective Study

<sup>1</sup>City Clinical Oncological Hospital № 1, S.S. Yudin State Clinical Hospital, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>OncoAtlas LLC, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation

<sup>4</sup>Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Preparations of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute), Moscow, the Russian Federation

<sup>5</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

<sup>6</sup>Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow, the Russian Federation

<sup>7</sup>National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, the Russian Federation

**Введение.** В настоящее время для отбора пациентов, которым может быть показана терапия анти-EGFR моноклональными антителами при метастатическом колоректальном раке (мКРР), применяют анализ мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF p.V600*, а также микросателлитной нестабильности (MSI) и амплификации *HER2 (ERBB2)*. Однако данные исследований Valentino и PARADIGM показывают, что проведение мультигенного NGS исследования и более строгий отбор пациентов с учетом молекулярного профиля опухоли позволяют точнее прогнозировать эффективность анти-EGFR терапии.

**Цель.** Оценка встречаемости мутаций, потенциально ассоциированных с резистентностью к анти-EGFR тера-

**Introduction.** Current selection of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) for anti-EGFR monoclonal antibody therapy involves testing for *KRAS*, *NRAS*, and *BRAFp.V600* mutations, as well as microsatellite instability (MSI) and *HER2 (ERBB2)* amplification. However, data from the Valentino and PARADIGM studies indicate that multigene next-generation sequencing (NGS) and stricter patient selection based on comprehensive molecular profiling can more accurately predict the efficacy of anti-EGFR therapy.

**Aim.** To evaluate the incidence of mutations potentially associated with resistance to anti-EGFR therapy (“hyper-selec-

пии (мутации гиперселекции), у пациентов с левосторонним *RAS/BRAF*-отрицательным мКРР, включенных в проспективное исследование, и сравнение с ретроспективной выборкой.

**Материалы и методы.** В проспективное клиническое исследование III фазы (NCT06226857) были включены пациенты с морфологически подтвержденным левосторонним мКРР с отсутствием активирующих мутаций в генах *KRAS/NRAS/BRAF p.V600* по результатам ПЦР-тестирования. FFPE-образцы, полученные до начала терапии, были проанализированы с использованием тест-системы Соло-тест Драйвер (38 генов + MSI) на основе NGS. После NGS-тестирования, в зависимости от наличия нарушений в генах гиперселекции (HSG), пациенты были определены в соответствующую группу терапии. Также произведено сравнение данных с проведенным ранее ретроспективным NGS-анализом. Исследование зарегистрировано в базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov (NCT06226857).

**Результаты.** На момент публикации проанализированы 134 образца с использованием NGS. Суммарно 31 (23,1 %) пациент был определен как HSG+. Наиболее частыми нарушениями стали генетические варианты в генах *TP53* (77,6 %), *PIK3CA* (12,7 %) и *KRAS* (11,2 %). В 24 (18 %) образцах были выявлены клинически значимые варианты в генах *KRAS*, *NRAS* или *BRAF*. Полученные результаты по частоте встречаемости отдельных биомаркеров статистически значимо не различались по сравнению с ретроспективной выборкой, за исключением данных по *RAS/BRAF p.V600*, что может быть связано с различиями в методологии скрининга пациентов.

**Выводы.** Полученные с помощью NGS результаты проспективного исследования продемонстрировали высокую (18 %) встречаемость биомаркеров потенциальной первичной резистентности к анти-EGFR терапии. Чаще всего резистентность была обусловлена наличием редких мутаций в генах *RAS*, реже — альтерациями помимо *RAS/BRAF p.V600*.

**Ключевые слова:** левосторонний метастатический колоректальный рак; гены гиперселекции; резистентность к анти-EGFR терапии

**Для цитирования:** Бяхова М.М., Антонова Т.Г., Лебедева А.А., Кавун А.И., Кошкина К.Д., Тараскина А.Н., Белова Е.В., Кузнецова О.А., Милейко В.А., Кузьмина Е.С., Лядова М.А., Макиев Г.Г., Семёнова А.Б., Покатаев И.А., Трякин А.А., Федянин М.Ю., Галкин В.Н. Молекулярно-генетический профиль пациентов с левосторонним колоректальным раком: первые результаты проспективного исследования. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 00-00.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2491>

✉ Контакты: Лебедева Александра Артёмовна, [lebedeva\\_a\\_a\\_1@staff.sechenov.ru](mailto:lebedeva_a_a_1@staff.sechenov.ru)

## Введение

Оценка молекулярно-генетического профиля пациентов с распространенным или метастатическим колоректальным раком (мКРР), включающим в себя рак ободочной кишки, а также рак прямой кишки и ректосигмоидного соединения, широко применяется в клинической практике во всем мире. Одним из первых этапов является тестирование на активирующие мутации в генах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* — наиболее распространенные драйверные нарушения у пациентов с мКРР. Активирующие мутации *KRAS/NRAS* встречаются

в мутациях гиперселекции) в пациентах с левосторонним *RAS/BRAF*-wild-type мКРР, включенных в проспективное исследование, и сравнение с ретроспективной выборкой.

**Materials and Methods.** A prospective phase III clinical trial (NCT06226857) included patients with morphologically confirmed left-sided mCRC and no activating *KRAS/NRAS/BRAF p.V600* mutations, as determined by PCR. Pre-treatment FFPE tumor samples were analyzed using the NGS-based “Solo-Test Driver” panel (38 genes + MSI). Based on NGS results, patients were stratified into treatment groups according to the presence of abnormalities in hyper-selection genes (HSG). Data were compared with a prior retrospective NGS analysis. The study is registered with ClinicalTrials.gov (NCT06226857).

**Results.** As of publication, 134 samples were analyzed by NGS. In total, 31 patients (23.1 %) were classified as HSG-positive. The most frequent genetic alterations were found in *TP53* (77.6 %), *PIK3CA* (12.7 %), and *KRAS* (11.2 %). Clinically significant mutations in *KRAS*, *NRAS*, or *BRAF* genes were detected in 24 samples (18 %). The frequencies of individual biomarkers did not differ statistically from the retrospective cohort, with the exception of *RAS/BRAF p.V600* data, a discrepancy likely attributable to differences in patient screening methodologies.

**Conclusion.** The NGS results from this prospective study demonstrate a high incidence (18 %) of biomarkers indicative of potential primary resistance to anti-EGFR therapy. Resistance was most commonly due to rare *RAS* mutations, and less frequently to alterations outside the canonical *RAS/BRAF p.V600* pathway.

**Keywords:** left-sided metastatic colorectal cancer; hyper-selection genes; anti-EGFR therapy resistance

**For Citation:** Mariya M. Byakhova, Tatiana G. Antonova, Alexandra A. Lebedeva, Alexandra I. Kavun, Ksenia D. Koshkina, Anastasiia N. Taraschina, Ekaterina V. Belova, Olesya A. Kuznetsova, Vladislav A. Mileyko, Evgeniya S. Kuzmina, Marina A. Lyadova, Georgii G. Makiev, Anna B. Semёnova, Ilya A. Pokataev, Alexey A. Tryakin, Mikhail Yu. Fedyanin, Vsevolod N. Galkin. Molecular genetic profile of patients with left-sided colorectal cancer: preliminary results of a prospective study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 00-00.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2491>

в опухолях у приблизительно 35 % пациентов с мКРР [1], тогда как у еще 5–12 % пациентов обнаруживаются мутации гена *BRAF*; при этом частота наиболее распространенной миссенс-мутации *BRAF p.V600E* составляет до 95 % [2, 3, 4]. Отсутствие в опухоли данных драйверных мутаций является показанием для первой линии терапии пациентов с левосторонним мКРР комбинации химиотерапии и анти-EGFR моноклональных антител цетуксимаба или панитумумаба [5, 6, 7, 8, 9]. Однако, помимо мутаций в генах *RAS/BRAF*, иные соматические нарушения могут также вносить вклад в развитие устой-

чивости к терапии анти-EGFR моноклональными антителами. В ходе анализа клинических исследований Valentino (NCT02476045) [10] и PARADIGM (NCT02394795) [11] было показано, что тестирование на альтерации в дополнительных драйверных генах позволяет эффективнее отбирать пациентов с мКРП для получения анти-EGFR моноклональных антител. Аналогичным образом в метаанализе было показано влияние экспрессии/амплификации HER2 на ответ пациентов с мКРП [12]. Таким образом, отбор отрицательных, по результатам тестирования, пациентов был назван негативной гиперселекцией — подход, позволивший достичь достоверно лучших результатов как в выживаемости без прогрессирования, так и в общей выживаемости у гиперселектированных пациентов [10, 11].

На основании имеющихся литературных данных было проведено проспективное исследование для уточнения списка драйверных мутаций, ассоциированных с эффективностью терапии анти-EGFR моноклональными антителами у пациентов с *RAS/BRAF*-отрицательным мКРП при помощи секвенирования нового поколения (NGS).

### Материалы и методы

#### Исследуемая популяция

Дизайн исследования — проспективное клиническое исследование III фазы (NCT06226857), целью которого являлось изучение эффективности анти-EGFR препаратов у пациентов с левосторонним мКРП без мутаций *KRAS/NRAS/BRAF*. Включались пациенты с верифицированным диагнозом левосторонней аденокарциномы прямой/ободочной кишки (метастатическое нерезектабельное заболевание). Ключевым критерием включения являлось отсутствие активирующих генетических вариантов в генах *KRAS, NRAS, BRAF p.V600* по результатам ПЦП-тестирования. Пациенты, которым ранее проводилась системная терапия по поводу метастатического заболевания, не включались в исследование. В рамках исследования было проведено NGS-тестирование по материалу FFPE, полученному до начала лечения, на базе филиала Онкологического центра № 1 ГБУЗ «ГКБ им С.С. Юдина ДЗМ» города Москвы. По результатам NGS-тестирования пациенты были определены в группу терапии с использованием анти-EGFR препаратов (FOLFOX + цетуксимаб) либо в группу терапии без анти-EGFR препаратов (FOLFOX + бевацизумаб).

Результаты по встречаемости молекулярно-генетических нарушений, выявленных в проспективном исследовании, сравниваются с результатами, полученными в ретроспективной части исследования [13].

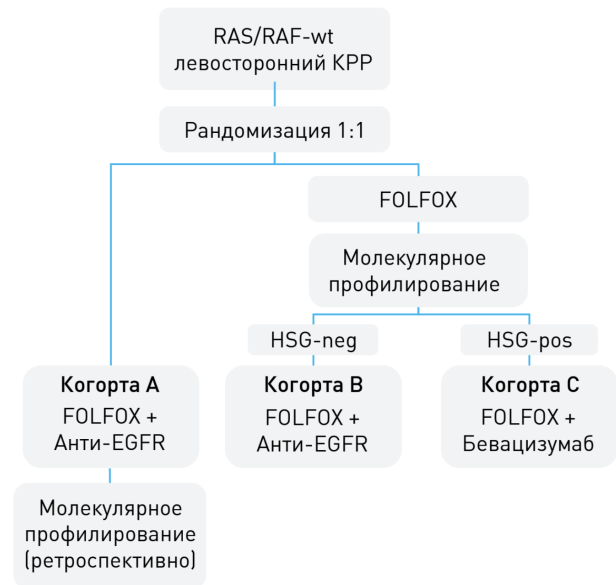


Рис. 1. Дизайн проспективного исследования. После рандомизации пациенты определялись в когорту В и С на основании результатов молекулярного профилирования с использованием NGS: в когорту В — при отсутствии клинически значимых альтераций в генах гиперселекции (HSG-neg), в когорту С — при наличии клинически значимых альтераций в генах гиперселекции (HSG-pos)

Fig. 1. Prospective study design. Following randomization, patients were stratified into cohorts B or C based on molecular profiling by NGS. Cohort B (HSG neg) comprised patients without clinically significant alterations in hyperselection genes, while cohort C (HSG pos) included those with such alterations

В данной статье описываются промежуточные результаты оценки молекулярного профиля больных, включенных в проспективное исследование, вне зависимости от когорты, куда они были определены.

#### ПЦП-тестирование

ПЦП-тестирование образцов FFPE для включения в проспективное исследование выполнялось с целью выявления вариантов *KRAS, NRAS, BRAF (p.V600)* для всех пациентов. Для определения вариантов *KRAS* использовались тест-системы cobas® *KRAS Mutation Test* (Roche, Швейцария) на приборе cobas z 480 (Roche, Швейцария) или тест-система Тест-*KRAS*-ткань (ТестГен, Россия) на приборе Bio-Rad CFX96 Touch™ (Bio-Rad, США). Тест-система cobas® *KRAS Mutation Test* позволяет определять варианты *KRAS* в 12 кодоне (*p.G12C, p.G12S, p.G12R, p.G12V, p.G12D, p.G12A*), 13 кодоне (*p.G13C, p.G13S, p.G13R, p.G13D, p.G13A, p.G13V*), 61 кодоне (*p.Q61K, p.Q61E, p.Q61P, p.Q61R, p.Q61L, p.Q16H*). Тест-система Тест-*KRAS*-ткань позволяет определять варианты 12 кодона *KRAS* (*p.G12S, p.G12R, p.G12C, p.G12D, p.G12A, p.G12V, p.G13D*). Для определения вариантов гена *NRAS* использовалась тест-система Тест-*NRAS*-ткань (ТестГен, Россия) на приборе Bio-Rad CFX96 Touch™ (Bio-Rad, США). Тест-система Тест-*NRAS*-ткань позволяет определять следующие

варианты гена *NRAS*: *p.G12D*, *p.G12C*, *p.G13D*, *p.G13R*, *p.G12S*, *p.Q61K*, *p.Q61L*, *p.Q61R*. Варианты *RAS* считались рутинными, если могли быть обнаружены по результатам ПЦР тестирования. В ином случае варианты считались добавочными.

Для определения вариантов *BRAF p.V600* использовалась тест-система cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test (Roche, Швейцария) на приборе Cobas z 480 (Roche, Швейцария), позволяющая детектировать варианты *p.V600E (c.1799T > A)*, *p.V600D (c.1799\_1800delinsAT)*, *V600E2 (c.1799\_1800delinsAA)*, *V600K (c.1798\_1799delinsAA)*.

Таким образом, исследованный спектр вариантов методом ПЦР не в полной мере соответствовал рекомендуемому в соответствии с практическими рекомендациями RUSSCO по лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки [6].

#### NGS-тестирование

ДНК была выделена из архивных FFPE-блоков с использованием набора для выделения cobas® DNA Sample Preparation Kit (Roche, Швейцария) в соответствии с инструкцией производителя.

NGS-исследование выполнено с использованием тест-системы Соло-тест Драйвер (РУ № РЗН 2025/25379 от 13.05.2025, ОнкоАтлас, Россия), позволяющей анализировать альтерации (генетические варианты, варианты числа копий) в 38 генах (*AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *ALK*, *ARAF*, *BRAF*, *EGFR*, *ERBB2*, *ERBB3*, *ERBB4*, *ESR1*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *H3F3A*, *HIST1H3B*, *HIST1H3C*, *HRAS*, *IDH1*, *IDH2*, *KIT*, *KRAS*, *MET*, *NRAS*, *POLE*, *PDGFRA*, *PIK3CA*, *PTEN*, *RAC1*, *RAF1*, *RIT1*, *ROS1*, *STK11*, *TP53*), а также микросателлитную нестабильность (MSI). Анализ данных секвенирования проводился с помощью программного обеспечения Solo AVES (ОнкоАтлас, РФ). При анализе данных использовалась геномная сборка GRCh37/hg19.

*Определение статуса по генам гиперселекции (HSG)*

По результатам NGS-тестирования образец был определен как отрицательный (HSG-; в случае, если не было выявлено альтераций, связанных с потенциальной резистентностью к анти-EGFR терапии) или положительный (HSG+ в случае, если была выявлена как минимум одна клинически значимая альтерация, связанная с потенциальной резистентностью к анти-EGFR терапии) по генам гиперселекции. Образцы считались HSG+, если обнаруживались альтерации, приводящие к активации сигнальных каскадов PI3K/AKT/mTOR и/или Ras/Raf/MAPK. Таким образом, молекулярные альтерации в следующих генах интерпретировались как HSG+:

*AKT1*, *AKT2*, *BRAF* (варианты I и II классов, амплификация), *EGFR* (варианты в эктодоме), *ERBB2*, *ERBB3*, *FGFR1*, *FGFR2*, *KRAS*, *MET*, *NRAS*, *PIK3CA* (варианты в 21 экзоне), *PTEN*, *RAC1*, *RAF1*, *RIT1*. Кроме того, наличие MSI или альтераций *POLE* (в частности, миссенс-вариантов в экзонуклеазном домене) также интерпретировалось как HSG+ [14, 15]. Выявленные генетические варианты считались клинически значимыми при любой частоте альтернативного аллеля (ЧАА) в связи с фокусом исследования на механизмах резистентности. Амплификации считались высокоуровневыми при семикратном увеличении копияности и более [16, 17].

#### Сравнение с ретроспективной выборкой

Перед началом проспективной части исследования был проведен ретроспективный NGS-анализ образцов пациентов с местнораспространенным или метастатическим левосторонним КРР, получавших анти-EGFR терапию, результаты которого опубликованы [13]. В ретроспективной части исследования ПЦР-тестирование проводилось локально, и информация об использованной тест-системе не всегда была доступна. В связи с этим варианты *RAS* определялись как рутинно встречающиеся или добавочные на основании информации о составе зарегистрированных тест-систем в РФ [18].

В данной статье проводится сравнение полученных результатов с ретроспективной выборкой.

#### Статистическая обработка и визуализация данных

Доверительные интервалы встречаемости маркеров рассчитывались исходя из предположения о биномиальном распределении положительных случаев. Сравнение частоты встречаемости нарушений проводилось с использованием теста Фишера. При  $p < 0,05$  результат считался статистически значимым. Визуализация данных проводилась с использованием библиотеки Matplotlib для Python v3.

## Результаты

#### Исследуемая популяция

Суммарно для 136 пациентов с левосторонним мКРР были получены результаты секвенирования, для 134 (98,6 %), из которых был успешно пройден контроль качества. Среднее покрытие образцов, прошедших контроль качества, составило 3375x (диапазон, 1029–8053x). Клинико-морфологические характеристики пациентов, включенных в проспективное исследование, приведены в онлайн-приложении 1.

#### Результаты секвенирования

У 113 (84,3 %) пациентов были выявлены какие-либо нарушения в исследованных генах.

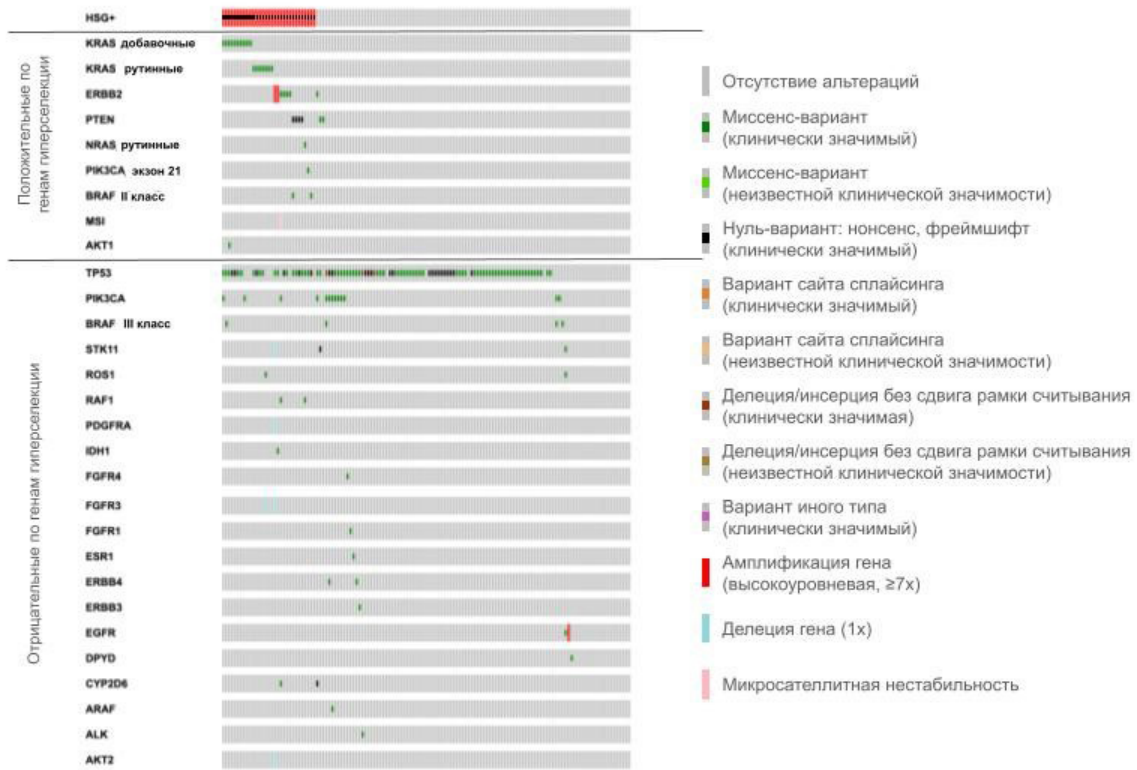


Рис. 2. Статистика по выявленным молекулярно-генетическим альтерациям в проспективной части исследования. Образцы, в которых были обнаружены альтерации в генах гиперселекции, обозначены как HSG+

Fig. 2. Statistics for identified molecular genetic alterations in the prospective cohort. Samples with detected alterations in hyperselected genes are designated as HSG+

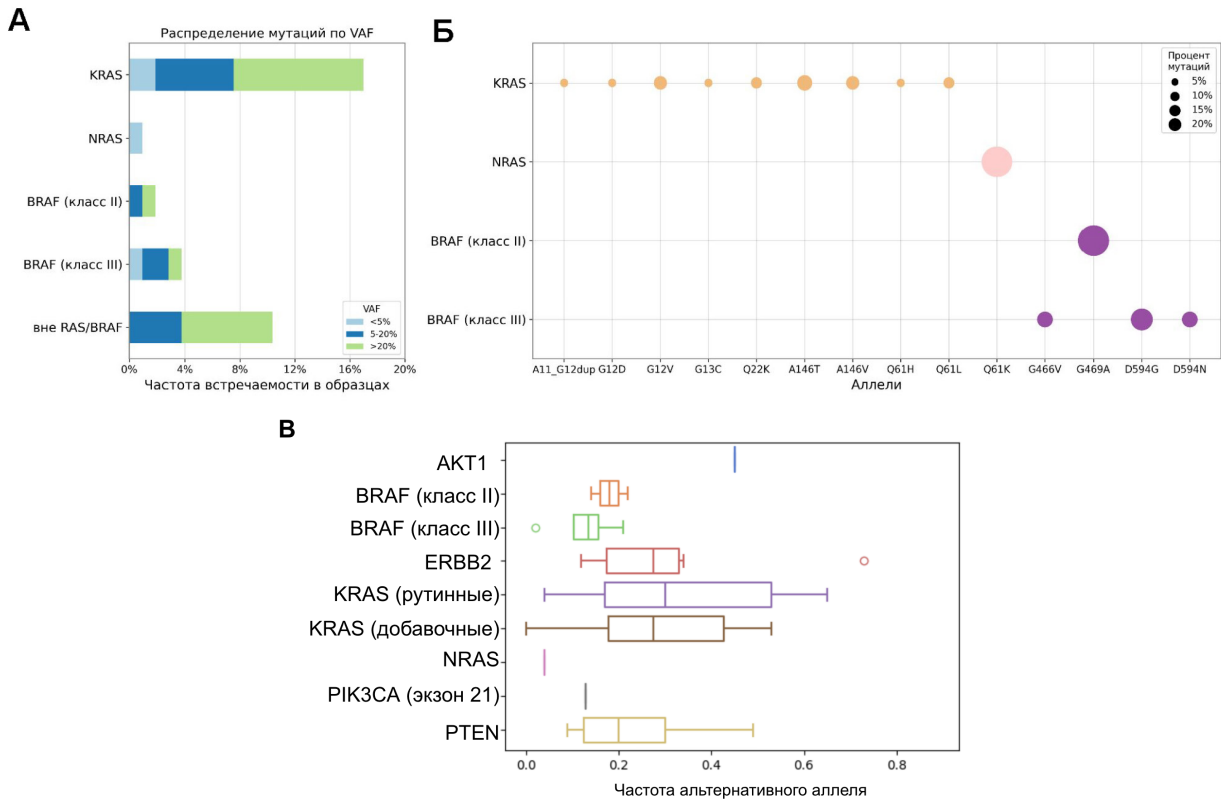


Рис. 3. Встречаемость вариантов в генах гиперселекции в проспективной когорте: (А) распределение вариантов по частоте альтернативного аллеля (ЧАА); (Б) частота отдельных вариантов *KRAS/NRAS/BRAF*; (В) распределение по ЧАА всех обнаруженных вариантов

Fig. 3. Frequency of variants in hyperselection genes in a prospective cohort: (A) Distribution of detected variants by variant allele frequency (VAF); (B) Prevalence of individual *KRAS/NRAS/BRAF* variants; (B) VAF distribution of all identified variants

Среднее количество нарушений на один образец составило 1,4 (диапазон 0–6). Суммарно 31 (23,1 %) пациент был определен как HSG+.

Генетические варианты или варианты числа копий ( $n = 188$ ) были выявлены в 26 генах, входящих в панель, дополнительно у одного пациента обнаружена MSI. Наиболее часто альтерированным геном был *TP53*, генетические варианты в котором были выявлены в 104 (77,6 %) образцах пациентов. Другими частыми нарушениями, обнаруженными у 17 (12,7 %) и 15 (11,2 %) пациентов соответственно, стали активирующие варианты *PIK3CA* и *KRAS* (рис. 2).

#### Альтерации генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*

По результатам NGS-тестирования в 24 (18 %) образцах были выявлены клинически значимые варианты в генах *KRAS*, *NRAS* или *BRAF*, при этом 21 (15,7 %) пациент определен как HSG+ на основании этих находок (рис. 2). Среди вариантов в генах *RAS* ( $n = 20$ ) 19 вариантов были выявлены в гене *KRAS* и один — в *NRAS*, при этом в одном образце было выявлено два активирующих варианта *KRAS* (*p.Gln61Leu*, ЧАА 52,3 % и *p.Gly13Cys*, ЧАА 0,5 %). Варианты в генах *RAS* выявлялись со средней ЧАА 31,7 % (диапазон, 0,5–64,8 %). Обнаруженные варианты в гене *KRAS* затрагивали 2-й (44,4 %), 3-й (16,7 %) и 4-й (38,9 %) экзоны. Суммарно было выявлено девять уникальных вариантов *RAS* (пять рутинных и четыре добавочных). Среди вариантов *RAS* суммарно в 10 образцах были выявлены добавочные к ПЦР варианты *KRAS*. Рутинные и добавочные варианты выявлялись с одинаковой средней ЧАА (29 % [диапазон, 0,5–53 %] против 33 % [4–65 %]) (рис. 3).

Все выявленные варианты в гене *BRAF* были отнесены к II ( $n = 2$ ) или III ( $n = 3$ ) классу, варианты в позиции *p.Val600* не выявлены. В обоих образцах с вариантом II класса обнаружен вариант *p.Gly469Ala*. Варианты, выявленные в гене *BRAF*, обнаруживались со средней ЧАА 14,4 % (диапазон, 2,3–22,4 %) (рис. 3).

NGS-тестирование позволило дополнительно определить трех (15,7 % от *RAS*-положительных) пациентов как *RAS*-положительные в дополнение к списку вариантов *KRAS/NRAS* RUSSCO. При этом все обнаруженные варианты *BRAF* входили в список рекомендованных RUSSCO к анализу вариантов [9].

#### Мутации в генах гиперселекции за пределами *RAS/BRAF*

По результатам NGS-исследования в проанализированной выборке дополнительно у 10 (7,5 % от общей популяции) пациентов, у которых не выявлено вариантов в генах *KRAS*, *NRAS* или *BRAF*, были выявлены клинически значимые альтерации в прочих генах гиперселекции.

Суммарно у этих пациентов было выявлено 10 альтераций: в шести образцах по одной альтерации, в то время как в одном образце было выявлено три альтерации. Альтерации в данной подгруппе больных включали активирующие варианты ( $n = 5$ ) или высокоуровневые амплификации ( $n = 2$ , 14x и 35x) гена *ERBB2*, нарушения ключевых компонентов сигнального пути PI3K/Akt/m (*PTEN*,  $n = 3$ ; *PIK3CA* экзон 21,  $n = 1$ ), а также MSI ( $n = 1$ ).

#### Сравнение результатов с ретроспективной выборкой

При сравнении результатов проспективной и ретроспективной выборок не было получено статистически значимых различий в частоте встречаемости отдельных биомаркеров за исключением рутинных вариантов *RAS*, частота которых была значительно выше в ретроспективной части исследования (6,8 против 20,7 %,  $p = 0,008$ ), а также вариантов I класса *BRAF* (0 против 3,6 %,  $p = 0,045$ ), что может быть связано с различиями в методологии скрининга пациентов (табл. 2).

Статистически значимой разницы между количеством пациентов с механизмами резистентности за пределами стандартных *RAS/BRAF* в проспективной и ретроспективной выборках не наблюдалось (7,6 против 9,9 %,  $p = 0,65$ ). Спектр генов, в которых в ходе проспективного и ретроспективного исследования были выявлены клинически значимые варианты, отличался наличием вариантов в гене *AKT1* в проспективном исследовании и вариантом в гене *ERBB3* в ретроспективном исследовании. В обеих выборках не было выявлено драйверных нарушений в генах *AKT2*, *EGFR* (варианты в эктодоме), *FGFR1*, *FGFR2*, *MET*, *RAC1*, *RAF1*, *RIT1*, *POLE* (варианты в экзонуклеазном домене). В то же время в проспективном исследовании было выявлено пять клинически значимых миссенс-вариантов *ERBB2*, в то время как в ретроспективном исследовании вариантов *ERBB2* выявлено не было, однако разница была статистически незначимой ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Частота встречаемости добавочных вариантов *RAS* не различалась в двух когортах. Среди добавочных вариантов *KRAS* наиболее часто, как в проспективной, так и в ретроспективной частях исследования встречались варианты, затрагивающие позицию *p.Alala46* (*p.Alala46Thr*; *p.Alala46Val*). Уникальными для проспективного исследования стали добавочные варианты *KRAS*, обнаруженные в единичных образцах, *p.Alala11\_Gly12dup*, *p.Gln22Lys*, для ретроспективного — вариант *p.Lys117Asn*.

Наконец, в проспективной когорте у 4 (2,9 %, 95 % ДИ, 0,08–7,5 %) пациентов было выявлено более одной альтерации в генах гиперселекции,

**Таблица 1. Сравнение результатов NGS-анализа проспективной и ретроспективной выборки. Нарушения в генах, информация по частоте встречаемости которых не приведена в табл., не встречались**

Биомаркер, потенциально ассоциированный с резистентностью к анти-EGFR	Количество пациентов с биомаркером в проспективной когорте (частота встречаемости, 95 % ДИ*) (n = 134)	Количество пациентов с биомаркером в ретроспективной когорте (n = 111) (частота встречаемости, 95 % ДИ*) [16]	p-value
<i>KRAS/NRAS</i> (драйверные варианты)	18 (13,4 %, 8,2–20,5 %)	27 (24,3 %, 16,6–33,4 %)	0,08
<i>KRAS/NRAS</i> (рутинные варианты)	9 (6,7 %, 3,1–12,5 %)	23 (20,7 %, 13,6–29,5 %)	0,008***
<i>KRAS/NRAS</i> (добавочные варианты)	9 (6,7 %, 3,1–12,5 %)	4 (3,6 %, 2,0–11,4 %)	0,39
<i>BRAF</i> (варианты класса I)	0	4 (3,6 %, 0,9–8,9 %)	0,045***
Варианты резистентности за пределами <i>RAS/BRAF p.V600E</i>	10 (7,5 %, 3,7–13,4 %)	11 (9,9 %, 5,1–17 %)	0,65
<i>BRAF</i> (варианты класса II)**	2 (1,5 %, 0,2–5,3 %)	1 (1,2 %, 0,03–6,6 %)	1
<i>PTEN</i> (драйверные варианты)**	3 (2,2 %, 0,5–6,5 %)	2 (2,4 %, 0,3–8,5 %)	1
<i>PIK3CA</i> (драйверные варианты в 21 экзоне)**	1 (0,7 %, 0,0–4,1 %)	2 (2,4 %, 0,3–8,5 %)	1
<i>ERBB2</i> (амплификации)**	2 (1,5 %, 0,2–5,3 %)	3 (3,7 %, 0,76–10,3 %)	1
<i>ERBB2</i> (драйверные варианты)**	5 (3,7 %, 1,2–8,6 %)	0	0,07
MSI**	1 (0,7 %, 0,0–4,1 %)	1 (1,2 %, 0,03–6,6 %)	1
<i>ERBB3</i> (драйверные варианты)**	0	1 (1,2 %, 0,03–6,6 %)	1

\*ДИ — доверительный интервал; \*\*среди пациентов, у которых не были выявлены варианты в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF p.V600* (n = 92 и n = 82 для проспективной и ретроспективных выборок соответственно); \*\*\*статистически значимые различия (при p < 0,05).

**Table 1. Comparison of NGS analysis results for the prospective and retrospective samples. Alterations in other genes not listed in the table were not observed in the cohorts**

Biomarker Potentially Associated with Anti-EGFR Resistance	Prospective Cohort Biomarker-Positive, n (%) [95 % CI]	Retrospective Cohort [16] Biomarker-Positive, n (%) [95 % CI*]	p-value
<i>KRAS/NRAS</i> (driver genetic variants)	18 (13.4 %, 8.2–20.5 %)	27 (24.3 %, 16.6–33.4 %)	0.08
<i>KRAS/NRAS</i> (routine genetic variants)	9 (6.7 %, 3.1–12.5 %)	23 (20.7 %, 13.6–29.5 %)	0.008***
<i>KRAS/NRAS</i> (additional genetic variants)	9 (6.7 %, 3.1–12.5 %)	4 (3.6 %, 2.0–11.4 %)	0.39
<i>BRAF</i> (class I genetic variants)	0	4 (3.6 %, 0.9–8.9 %)	0.045***
Resistance genetic variants beyond <i>RAS/BRAF p.V600E</i>	10 (7.5 %, 3.7–13.4 %)	11 (9.9 %, 5.1–17 %)	0.65
<i>BRAF</i> (class II genetic variants)**	2 (1.5 %, 0.2–5.3 %)	1 (1.2 %, 0.03–6.6 %)	1
<i>PTEN</i> (driver genetic variants)**	3 (2.2 %, 0.5–6.5 %)	2 (2.4 %, 0.3–8.5 %)	1
<i>PIK3CA</i> (driver genetic variants in exon 21)**	1 (0.7 %, 0.0–4.1 %)	2 (2.4 %, 0.3–8.5 %)	1
<i>ERBB2</i> (amplification)**	2 (1.5%, 0.2-5.3%)	3 (3.7%, 0.76–10.3%)	1
<i>ERBB2</i> (driver genetic variants)**	5 (3.7 %, 1.2–8.6 %)	0	0.07
MSI**	1 (0.7 %, 0.0–4.1 %)	1 (1.2 %, 0.03–6.6 %)	1
<i>ERBB3</i> (driver genetic variants)**	0	1 (1.2 %, 0.03–6.6 %)	1

\*Analyzed in patients without driver *KRAS*, *NRAS*, or *BRAFp.V600* mutations (prospective: n = 92; retrospective: n = 82) genes were not detected, \*\*\*Statistically significant difference (p < 0.05).

в то время как в ретроспективной когорте — у 11 (9,9 %, 95 % ДИ, 5,1–17 %) пациентов (p = 0,06).

### Обсуждение

На сегодняшний день выбор кандидатов для получения терапии на основе анти-EGFR моноклональных антител (панитумумаба, цетуксимаба) преимущественно основывается на опреде-

лении мутационного статуса генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, экспрессии *HER2/neu*, статуса MSI, а также на локализации опухоли [5, 7, 8]. Результаты международных клинических исследований демонстрируют, что подход, основанный на гиперселекции пациентов для получения анти-EGFR терапии по результатам NGS-анализа широкого спектра генов, нарушения в которых потенциально вносят вклад в развитие резистентности, приводит к улучшению клинических

показателей пациентов [19, 20]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в ретроспективной части исследования [13].

В данной статье представлены промежуточные результаты проспективного клинического исследования III фазы (NCT06226857), целью которого являлось изучение эффективности анти-EGFR терапии у пациентов с левосторонним мКРР-раком, касающееся частоты встречаемости альтераций в генах резистентности к анти-EGFR терапии при применении NGS после включения ~ 40 % пациентов. Ключевым критерием включения в исследование являлось отсутствие клинически значимых вариантов в генах *KRAS*, *NRAS*, а также вариантов *BRAF p.V600*. У всех пациентов *RAS/BRAF*-статус был определен согласно результатам рутинного ПЦР-тестирования, выполненного локально. В то же время исследование проспективной когорты показало, что NGS позволяет выявлять дополнительно у 13,5 % пациентов *RAS*-мутации, при этом примерно половина таких случаев связана с добавочными *RAS*-мутациями. При сравнении частоты встречаемости *RAS*-мутаций в проспективной и ретроспективной [13] когортах было отмечено, что в проспективной части исследования частота обнаружения *RAS*-мутаций, а также варианта *BRAF p.V600E* была значительно ниже. Наличие статистически значимой разницы может быть связано с особенностью селекции пациентов для проспективного исследования: всем пациентам проводилось ПЦР-тестирование в центральной лаборатории, в отличие от ретроспективного исследования. Кроме того, поскольку в ретроспективной когорте анализировались образцы пациентов, получавших анти-EGFR терапию, часть обнаруженных *RAS*-мутаций могли быть вторичными [21, 22].

Встречаемость биомаркеров потенциальной резистентности за пределами стандартных составила 5–6 %, что соотносится с литературными данными [23, 24]. Отсутствие в проанализированной выборке альтераций в генах *AKT1*, *AKT2*, *EGFR*, *FGFR1*, *FGFR2*, *MET*, *RAC1*, *RAF1*, *RIT1*, *POLE* может быть связано с тем, что альтерации в части этих генов (*AKT1*, *EGFR*, *MET*, *FGFR1/2/3/4*) могут являться вторичными событиями, возникшими как механизм приобретенной резистентности к анти-EGFR, либо являются крайне редким мутационным событием в опухоли (например, *POLE* мутации: частота встречаемости в проекте MSK MetTropism 0,2 % среди пациентов с КРР) [22, 23, 25].

К ограничениям текущей работы можно отнести промежуточный характер результатов, а также отсутствие данных по эффективности анти-EGFR терапии для пациентов с частыми и редкими механизмами резистентности. В рам-

ках будущих публикаций планируется привести анализ выживаемости пациентов и предоставить расширенные выводы о целесообразности применения мультигенного NGS для пациентов с левосторонним мКРР.

## Заключение

Результаты NGS-анализа материала пациентов с левосторонним мКРР без мутаций *RAS* по результатам рутинного ПЦР, включенных в проспективное исследование, демонстрируют, что у 18 % могут быть выявлены биомаркеры потенциальной первичной резистентности к анти-EGFR терапии. При этом чаще всего резистентность обусловлена наличием мутаций в генах *RAS* за пределами точек, анализируемых рутинным ПЦР (6,8 % от общей популяции), реже — альтерациями за пределами *RAS/BRAF p.V600* (7,6 %).

### Конфликт интересов

Лебедева А.А., Кавун А.И., Кошкина К.Д., Тараскина А.Н., Белова Е.В., Кузнецова О.А., Милейко В.А. являются сотрудниками ООО «ОнкоАтлас». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

Lebedeva A.A., Kavun A.I., Koshkina K.D., Taraskina A.N., Belova E.V., Kuznetsova O.A., Mileiko V.A. are employees of OncoAtlas LLC. The remaining authors declare that they have no conflicts of interest.

### Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Московского центра инноваций в здравоохранении (№ 2102–2/23).

### Funding

This study was financially supported by a grant from the Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare (Grant No. 2102–2/23).

### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ», протокол № 12 от 22.12.2023. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

### Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures involving human participants were performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was approved by the Ethics Committee of the City Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Health Department (Protocol No. 12, dated December 22, 2023). Written informed consent was obtained from all participants.

### Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Бяхова М.М., Покатаев И.А., Белова Е.В., Милейко В.А., Трякин А.А., Федянин М.Ю., Галкин В.Н. — дизайн исследования и контроль результатов исследования;

Бяхова М.М., Покатаев И.А., Антонова Т.Г., Семенова А.Б., Лядова М.А., Кузьмина Е.С., Кузнецова О.А., Кошкина К.Д., Тараскина А.Н., Макиев Г.Г. — сбор и обработка материалов исследования, проведение исследования;

Лебедева А.А., Бяхова М.М., Кавун А.И., Белова Е.В., Кошкина К.Д., Тараскина А.Н., Федянин М.Ю., Милейко В.А. — написание и редактирование текста.

Все авторы — анализ и интерпретация результатов.

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

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria.

Byakhova M.M., Pokataev I.A., Belova E.V., Mileyko V.A., Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu., Galkin V.N. — study design, and supervision;

Byakhova M.M., Pokataev I.A., Antonova T.G., Semenova A.B., Lyadova M.A., Kuzmina E.S., Kuznetsova O.A., Koshkina K.D., Taraskina A.N., Makiev G.G. — investigation, data acquisition, and curation;

Lebedeva A.A., Byakhova M.M., Kavun A.I., Belova E.V., Koshkina K.D., Taraskina A.N., Fedyanin M.Yu., Mileyko V.A. — manuscript drafting and editing.

All authors — data analysis and interpretation of the results. 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

1. Fernández-Medarde A., Santos E. RAS in cancer and developmental diseases. *Genes Cancer*. 2011; 2(3): 344-358.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1947601911411084>.
2. Davies H., Bignell G.R., Cox C., et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002; 417(6892): 949-954.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature00766>.
3. De Roock W., Claes B., Bernasconi D., et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*. 2010; 11(8): 753-762.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70130-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70130-3).
4. 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. *Медицинский Совет*. 2021; (4S): 52-63.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63>. [Fedyanin M.Yu., Ehlsnukaeva K.M., Demidova I.A., et al. Incidence and prognostic factors in patients (pts) with mutant BRAF (mBRAF) metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021; (4S): 52-63.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63> (In Rus)].
5. Benson A.B., Venook A.P., Adam M., et al. Colon Cancer. Version 4.2025, June 27, 2025. In: National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2025.-URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf) (29.08.2025).
6. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., et al. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. *Злокачественные опухоли*. 2023; 13(3s2-1): 425-482.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482>. [Fedyanin M.Y., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Malignant Tumors*. 2023; 13(3s2-1): 425-482.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482> (In Rus)].
7. Cervantes A., Adam R., Roselló S., et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023; 34(1): 10-32.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>.
8. Мамедли З.З., Гордеев С.С., Федянин М.Ю., et al. Рак ободочной кишки и ректосигмоидного перехода. Клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций: Минздрав России. 2025.-URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/396\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/396_4) (29.08.2025). [Mamedli Z.Z., Gordeev S.S., Fedyanin M.Y., et al. Clinical recommendations. Colon cancer and rectosigmoid junction cancer. Clinical guidelines. Clinical recommendations rubricator: Russian Ministry of Health. 2025.-URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/396\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/396_4) (29.08.2025) (In Rus)].
9. Morris V.K., Kennedy E.B., Baxter N.N., et al. Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023; 41(3): 678-700.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01690>.
10. Morano F., Corallo S., Lonardi S., et al. Negative hyperselection of patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer who received panitumumab-based maintenance therapy. *J Clin Oncol*. 2019; 37(33): 3099-3110.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01254>.
11. 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. *JAMA*. 2023; 329(15): 1271-1282.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.4428>.
12. Bekaii-Saab T.S., Lach K., Hsu L.I., 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>.
13. Лебедева А.А., Бяхова М.М., Покатаев И.А., et al. Биомаркеры резистентности к анти-EGFR терапии у пациентов с левосторонним колоректальным раком: ретроспективный NGS анализ. *Злокачественные опухоли*. 2024; 14(4): 58-69.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-030>. [Lebedeva A.A., Byakhova M.M., Pokataev I.A., et al. Biomarkers of resistance to anti-EGFR therapy in patients with left-sided colorectal cancer: a retrospective NGS analysis. *Malignant Tumours*. 2024; 14(4): 58-69.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-030> (In Rus)].
14. Innocenti F., Ou F.S., Qu X., et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. *J Clin Oncol*. 2019; 37(14): 1217-1227.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01798>.
15. Shitara K., Muro K., Watanabe J., et al. Baseline ctDNA gene alterations as a biomarker of survival after panitumumab and chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Nat Med*. 2024; 30(3): 730-739.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02791-w>.
16. Camidge D.R., Otterson G.A., Clark J.W., et al. Crizotinib in patients with MET-amplified NSCLC. *J Thorac Oncol*.

- 2021; 16(6): 1017-1029.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.02.010>.
17. Rodón J., Damian S., Furqan M., et al. Pemigatinib in previously treated solid tumors with activating FGFR1-FGFR3 alterations: phase 2 FIGHT-207 basket trial. *Nat Med.* 2024; 30(6): 1645-1654.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02934-7>.
  18. Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. 2025.-URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>. [State Register of Medical Devices and Organizations (Individual Entrepreneurs) Producing and Manufacturing Medical Devices. Federal Service for Surveillance in Healthcare. 2025.-URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch> (In Rus)].
  19. Morano F., Corallo S., Lonardi S., et al. Negative hyperselection of patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer who received panitumumab-based maintenance therapy. *J Clin Oncol.* 2019; 37(33): 3099-3110.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01254>.
  20. Pietrantonio F., Bergamo F., Rossini D., et al. Negative hyperselection of elderly patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer receiving initial panitumumab plus FOLFOX or 5-FU/LV. *Eur J Cancer.* 2023; 195: 113396.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113396>.
  21. Misale S., Yaeger R., Hobor S., et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature.* 2012; 486(7404): 532-536.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11156>.
  22. Van Emburgh B.O., Arena S., Siravegna G., et al. Acquired RAS or EGFR mutations and duration of response to EGFR blockade in colorectal cancer. *Nat Commun.* 2016; 7: 13665.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms13665>
  23. Nguyen B., Fong C., Luthra A., et al. Genomic characterization of metastatic patterns from prospective clinical sequencing of 25,000 patients. *Cell.* 2022; 185(3): 563-575.e11.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.003>.
  24. Lebedeva A.A., Kavun A.I., Belova E.V., et al. Pathway directed mechanisms of anti-EGFR resistance in colorectal cancer (review). *Research Results in Biomedicine.* 2025; 11(1): 5-30.-DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-1>.
  25. Topham J.T., O'Callaghan C.J., Feilotter H., et al. Circulating tumor DNA identifies diverse landscape of acquired resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2023; 41(3): 485-496.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00364>.

Поступила в редакцию / Received / 12.09.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 07.10.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

#### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

- Мария Михайловна Бяхова / Mariya M. Vyakhova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5296-0068>.  
 Татьяна Галяутдиновна Антонова / Tatiana G. Antonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-6646-7454>.  
 Александра Артёмовна Лебедева / Alexandra A. Lebedeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1920-5076>.  
 Александра Ивановна Кавун / Alexandra I. Kavun / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3861-5281>.  
 Ксения Дмитриевна Кошкина / Ksenia D. Koshkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-2109-0025>.  
 Анастасия Николаевна Тараскина / Anastasiia N. Taraskina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1952-9783>.  
 Екатерина Владимировна Белова / Ekaterina V. Belova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7701-8765>.  
 Олеся Алексеевна Кузнецова / Olesya A. Kuznetsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>.  
 Владислав Айкович Милейко / Vladislav A. Mileyko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0272-1747>.  
 Евгения Сергеевна Кузьмина / Evgeniya S. Kuzmina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>.  
 Марина Александровна Лядова / Marina A. Lyadova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>.  
 Георгий Георгиевич Макиев / Georgii G. Makiev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9732-4033>.  
 Анна Борисовна Семенова / Anna B. Semenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8433-0837>.  
 Илья Анатольевич Покатаев / Ilya A. Pokataev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>.  
 Алексей Александрович Трякин / Alexey A. Tryakin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>.  
 Михаил Юрьевич Федянин / Mikhail Yu. Fedyanin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>.  
 Всеволод Николаевич Галкин / Vsevolod N. Galkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>.

