

ПОКАЗАТЕЛЬ КОПИЙНОСТИ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ КАК МАРКЕР КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ

А. А. Маслов, Л. Х. Чалхяхян✉, С. А. Малинин, Г. В. Каминский, Э. А. Мирзоян

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ gabo80.80@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

Аномальная копийность генов – особый типом генетических полиморфизмов, является отличительной чертой большинства солидных опухолей, включая колоректальный рак.

Аномальная копийность генов приводит к специфическому для опухоли геномному дисбалансу, который проявляется уже в предраковых поражениях-предшественниках. Целью данного обзора стала систематизация разобцненных данных о наблюдаемых при колоректальном раке изменениях копийности генов и их влиянии на исход заболевания и ответ на терапию. Были проанализированы данные 58 исследований по изменению числа копий генов и их экспрессии в первичных карциномах, клеточных линиях и экспериментальных моделях. В данном обзоре рассмотрен спектр генетических изменений, которые приводят к колоректальному раку, описаны наиболее частые изменения количества копий генов на разных стадиях заболевания, и изменения количества копий генов, которые потенциально могут повлиять на исход болезни отдельных пациентов или их ответ на проводимую терапию. Фактически, аберрантная копийность генов как форма хромосомного дисбаланса затрагивает целый ряд генов, обеспечивающих метаболическое избирательное преимущество для опухолевой клетки. Изменения числа копий генов у больных колоректальным раком не только положительно коррелируют с изменениями их экспрессии, но также влияют на уровни транскрипции генов в масштабе всего генома. Аберрантная копийность генов тесно связана с исходом заболевания и ответом на лечение 5-фторурацилом, иринотеканом, цетуксимабом и бевацизумабом. Тем не менее, возможность трансляции показателя копийности генов в клиническую практику требует дальнейших исследований.

Ключевые слова:

колоректальный рак, показатель копийности генов, экспрессия генов, биомаркеры, общая выживаемость, ответ на терапию

Для корреспонденции:

Чалхяхян Лусеген Хачатурович – к.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: gabo80.80@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8397-4393>

SPIN: 6534-5911, AuthorID: 794696

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Маслов А. А., Чалхяхян Л. Х., Малинин С. А., Каминский Г. В., Мирзоян Э. А. Показатель копийности генов у больных колоректальным раком как маркер клинического исхода заболевания и ответа на терапию. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(2): 52-64. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-6>

Статья поступила в редакцию 28.01.2022; одобрена после рецензирования 07.04.2022; принята к публикации 21.06.2022.

© Маслов А. А., Чалхяхян Л. Х., Малинин С. А., Каминский Г. В., Мирзоян Э. А., 2022

GENES COPY NUMBER VARIATION IN COLORECTAL CANCER PATIENTS AS A MARKER OF THE DISEASE CLINICAL OUTCOME AND RESPONSE TO THERAPY

A. A. Maslov, L. Kh. Chalkhakhyan✉, S. A. Malinin, G. V. Kaminsky, E. A. Mirzoyan

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ gabo80.80@inbox.ru

ABSTRACT

Abnormal gene copies, a special type of genetic polymorphism, is a hallmark of most solid tumors, including colorectal cancer. Abnormal copy number of genes leads to tumor-specific genomic imbalance, which manifests itself already in precancerous precursor lesions. The aim of this review was to systematize the scattered data on changes in gene copy number observed in colorectal cancer and their impact on the outcome of the disease and response to therapy. The data from 58 studies was analyzed on gene copy number changes and their expression in primary carcinomas, cell lines and experimental models. This review examines the spectrum of genetic changes that lead to colorectal cancer, describes the most frequent changes in the number of gene copies at different stages of the disease, and changes in the number of gene copies that can potentially affect the outcome of the disease of individual patients or their response to therapy. In fact, aberrant gene copy number as a form of chromosomal imbalance affects a number of genes that provide a metabolic selective advantage for a tumor cell. Changes in the genes copy number in colorectal cancer patients not only positively correlate with changes in their expression, but also affect the levels of gene transcription at the genome-wide scale. Aberrant gene copy numbers are closely related to disease outcome and response to treatment with 5-fluorouracil, irinotecan, cetuximab and bevacizumab. Nevertheless, the possibility of translating the genes copy number index into clinical practice requires further research.

Keywords:

colorectal cancer, gene copy number, gene expression, biomarkers, overall survival, response to therapy

For correspondence:

Lusegen Kh. Chalkhakhyan – Cand. Sci. (Med.), surgeon at the abdominal oncology department No. 2, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: gabo80.80@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8397-4393>

SPIN: 6534-5911, AuthorID: 794696

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Maslov A. A., Chalkhakhyan L. Kh., Malinin S. A., Kaminsky G. V., Mirzoyan E. A. Genes copy number variation in colorectal cancer patients as a marker of the disease clinical outcome and response to therapy. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(2): 52-64. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-6>

The article was submitted 28.01.2022; approved after reviewing 07.04.2022; accepted for publication 21.06.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире. По данным ВОЗ каждый год регистрируется около 1 млн. новых случаев. По числу диагностированных случаев и числу умерших пациентов эта патология уступает лишь раку легкого, желудка и молочной железы. В настоящее время, несмотря на достигнутые успехи в диагностике этих опухолей, их часто выявляют на поздних стадиях [1].

КРР характеризуется aberrantным поведением клеток, которые разрушают уже существующие ткани, как локально в органе происхождения, так и на расстоянии, в нишах метастазирования. Aberrantное поведение опухолевых клеток обусловлено изменениями в биологии клетки и влияет на критические процессы, такие как пролиферация, инвазия, уклонение от апоптоза и иммунной системы [2]. Эти изменения в клеточной биологии, в свою очередь, являются результатом эволюционного процесса, в результате которого генные мутации и изменения числа копий (CNV) накапливаются и приводят к селективному преимуществу клеточных клонов, несущих эти изменения.

Генетические изменения при раке бывают разных видов: небольшие нуклеотидные вариации (SNV), небольшие вставки или делеции (Indels), структурные варианты (SV) и вариации числа копий генов (CNV). Роль CNV в онкогенезе долгое время недооценивалась. Новаторская работа Фогельштейна с сотрудниками в начале 90-х годов 20 века показала, что накопление изменений в генах, участвующих в ключевых сигнальных путях, приводит к неопластическим изменениям нормальных эпителиальных клеток толстой кишки, в конечном итоге трансформирующимся в рак [3]. Соответственно, ранним решающим событием в развитии КРР является нарушение функционирования сигнального пути WNT, ведущее к образованию аденомы, и это происходит в большинстве случаев за счет изменений в гене APC. Далее происходит накопление мутаций в гене KRAS (участвует в сигнальном пути MAPK), крупные делеции на длинном плече хромосомы 18 (влияющие на сигнальный путь TGF-β), и делеция короткого плеча хромосомы 17 (17p), где расположен TP53, что в итоге приводит к образованию рака [4].

Вариации числа копий генов (CNV) являются особым типом генетических полиморфизмов, приводящих к изменению количества копий определенного

гена и, следовательно, к изменению уровня экспрессии продукта этого гена – протеина или некодирующей РНК [5]. С появлением сравнительной геномной гибридизации (CGH) стало возможным анализировать CNV по всему геному. Этот молекулярный подход подтвердил и уточнил результаты, полученные с помощью анализа кариотипа [6], позволил тщательно охарактеризовать CNV, наблюдаемые в микросателлитно стабильном КРР – в основном амплификации хромосом 7, 8q, 13 и 20q, а также делеции 8p, 17p и 18 [7]. В 2012 г. в TCGA была внесена информация по показателям количества копий генов в 276 образцах КРР. Было подтверждено, что CNV при КРР затрагивают участки хромосом 1q, 7, 8q, 13q и 20q и 1p, 4, 5q, 8p, 14q, 15q, 17p и 18q [8].

Большой вклад в изучение роли CNV в малигнизации различных тканей, ответе на терапию в том числе лучевую, прогнозировании течения заболевания и выживаемости больных, внесли сотрудники ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в серии работ, выполненных в 2014–2021 гг. Так были получены данные свидетельствующие о важной роли изменения копийности генов *BAX*, *CASP3*, *CASP83*, *OCT4*, *C-MYC*, *SOX2*, *BCL2*, *NANOG*, *CASP9*, *NFKB1*, *HV2*, *ACTB*, *MKI67*, *IL-10*, *GSTP1* и *P53* в малигнизации тканей желудка [9], была исследована копийность генетических локусов, ответственных за регуляцию апоптоза (*BAX*, *BCL2*, *C-FLAR*, *P53*, *MDM2*, *BFAR*, *SEMA3B*, *RASSF1A*, *CASP9*, *CASP3*, *CASP83*), пролиферацию (*SOX2*, *OCT4*, *NANOG*, *PIK3* и *MKI67*), окислительное фосфорилирование (*HV2*), ответ на гипоксию (*HIF1A1*), репарацию ДНК (*XRCC1*), разрушение межклеточного матрикса (*MMP1*), поддержание длины теломер (*TERT*), регуляцию адгезионных межклеточных контактов (*CTNNB1*) и ангиогенеза (*VEGFA*), функционирование сигнального пути EGFR (*KRAS*, *EGFR*, *GRB2*, *SOS1*, *MAPK1*, *STAT1*, *BRAF*) в нормальных и опухолевых клетках легких у 90 пациентов с аденокарциномой легких [10]. Также было проведено исследование особенностей копийности генов *BAX*, *BCL2*, *TP53*, *MDM2*, *CASP9*, *CASP3*, *CASP7*, *CASP83*, *PRKCI*, *SOX2*, *OCT4*, *PIK3*, *PTEN*, *C-MYC*, *SOX18*, *AKT1*, *NOTCH1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *EXO1*, *SCNN1A*, *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *CYP19A*, *ESR1*, *ESR2*, *GPER*, *STS*, *SULT1A*, *SULT1E1* в опухолевых и нормальных клетках серозной аденокарциномы яичников высокой и низкой степени злокачественности [11]. Установлена роль копийности ряда генов (*RBBP8*, *BRCA2*, *H2AX* и *BCL2*) в ответе злокачественных опухолей предстательной железы и прямой кишки на лучевую терапию [12].

Таким образом, становится очевидной важная роль показателя копийности генов в качестве биомаркеров онкологических заболеваний и эффективности их терапии. В базе данных NCBI содержится информация о большом количестве исследований по изменению копийности генов при КРР и их ассоциации с теми или иными клиническими характеристиками, однако все представленные данные крайне разнородны и требуют обобщения для формирования единого представления о роли CNV при КРР.

Поэтому целью данного обзора стала систематизация разобщенных данных о наблюдаемых при колоректальном раке изменениях копийности генов и их влиянии на исход заболевания и ответ на терапию.

Молекулярная классификация колоректального рака

При КРР наблюдаются два основных пути геномной нестабильности: хромосомная нестабильность (CIN) – 85 % случаев – и микросателлитная нестабильность (MSI) – 15 % случаев [4; 13]. CIN характеризуется большими хромосомными абберациями, в то время как MSI характеризуется мутациями на уровне одного нуклеотида в повторяющихся областях (микросателлитах) [14].

КРР также можно классифицировать на основании данных по уровню гиперметилирования промотора (CpG Island Methylator Phenotype; CIMP) на КРР с высоким и с низким уровнем CIMP. Существует сильная ассоциация фенотипа MSI с CIMP из-за гиперметилирования гена hMLH1 [15]. Предложена также и другая классификация, основанная на транскриптоме, включающая 4 подтипа КРР (CMS) [16], которые не являются полностью дискретными классами, поскольку существует некоторая степень перекрытия, отражающая непрерывность транскриптомов КРР [17]. За исключением CMS1 (MSI КРР), все остальные 3 группы CMS (CMS2–4) представляют в определенной степени более высокую / низкую степень CIN-КРР [17]. Перенос системы классификации CMS на доклинические модели и клиническую практику открывает перспективы для таргетной терапии [18].

Формирование CNV в процессе онкогенеза

Нарушение в функционировании сигнального пути WNT и приобретение хромосомной анеуплоидии (например, дополнительной копии хромосомы 7) может привести к образованию аденомы, которая прогресси-

рует в карциному за счет накопления дополнительных генетических и эпигенетических изменений. Различные поражения с разной морфологией могут привести к развитию КРР. Это могут быть обычные (полиповидные, плоские) аденомы или зубчатые полипы. Хотя общее количество CNV в аденомах низкое по сравнению с карциномами, необходимо учитывать наличие хромосомных анеуплоидий и геномных изменений в таких предраковых поражениях, что способствует достижению относительно высоких уровней генетической гетерогенности [19]. Кроме того, различия в паттернах CNV могут наблюдаться между различными морфологиями, а именно полиповидными и непалиповидными аденомами. При сравнении большой серии непалиповидных с полиповидными аденомами было показано, что у первых чаще представлены делеции 5q и реже делеции 1p, 10q, 17p и 18q по сравнению со вторыми [20]. Другие предшественники КРР, такие как зубчатые полипы [21], прогрессируют в злокачественную опухоль по MSI пути и, следовательно, не обнаруживают общих CNV с опухолями, возникающими из полиповидных аденом [22].

Несмотря на то, что хромосомные анеуплоидии могут наблюдаться при предраковых поражениях, их появление чаще встречается на более поздних стадиях перехода к злокачественному новообразованию [23]. Несколько исследований показали, что с таким переходом связаны CNV в определенных участках хромосом – 8q, 13q, 20q, 8p, 15q, 17p и 18q [24].

Колоректальные аденомы – очень частая находка у пожилых людей (распространенность 35 %) [4]. Однако считается, что только около 5 % полипов толстой кишки, удаленных во время эндоскопии, могли развиться в рак. Действительно, гистопатологические особенности, связанные с наличием очагового рака в аденомах, включают размер ≥ 10 мм, дисплазию высокой степени и гистологию ворсинок. Наличие хотя бы одной из этих гистопатологических особенностей приводит к прогрессированию аденомы в рак [4]. Однако точность этих показателей для выявления аденом, которые могут прогрессировать в рак, невысока [25]. Необходимы новые маркеры, которые более точно отражают естественное течение болезни и более конкретно определяют аденомы с высоким риском развития рака [26].

Стратегии и подходы к анализу изменений числа копий генов при раке

Молекулярные цитогенетические методы, включая подходы, связанные с FISH и CGH, улучшили анализ хромосомных аббераций в опухолях различных

локализаций [4]. CGH позволил картировать геномный дисбаланс в опухолях до беспрецедентного уровня путем сравнения геномной ДНК, выделенной из образца опухоли, с эталонным геномом без необходимости в препаратах метафазных хромосом. Это позволило использовать фиксированный формалином и залитый парафином материал (FFPE-блоки) для цитогенетических анализов. Применение CGH предоставило доказательства того, что геномный дисбаланс ответственен за прогрессирование опухоли от диспластических поражений до инвазивного заболевания. Позже ДНК-микрочипы позволили одновременно измерить количество копий многих полиморфных локусов в геноме, что привело к обнаружению с высоким разрешением LOH, обычного явления в онкогенезе [27].

Развитие массового параллельного секвенирования привело к разработке множества инструментов для анализа CNV всего экзона (WES) или полного генома (WGS). Согласованный анализ данных секвенирования стал возможен отчасти благодаря инструменту Genome Analysis Toolkit (GATK) [28]. Были описаны 4 вычислительных подхода секвенирования генома для обнаружения структурных вариантов:

1) парное прочтение (сравнивается расстояние между картированными считываниями и средним размером геномной вставки);

2) разделенное прочтение (обнаружение небольших вставок и делеций посредством анализа выравнивания на референсный геном);

3) метод сборки (вычисляется безреференсная реконструкция всего генома из набора считываний и сравнивается с эталонным геномом с применением нескольких программ);

4) подсчет количества прочтений или глубины покрытия (самый последний подход, который учитывает количество считываний, отображаемых для каждой области в геноме, и предполагает единообразный процесс секвенирования, поэтому количество прочтений в конкретной области будет пропорционально количеству ее копий) [29].

Далее нами была предпринята попытка сравнить несколько методов, дополнительно подчеркнув различия между инструментами [30–34]. Такие инструменты, как GISTIC 2.0 [35], ConVaQ [36] или CNApp [37] позволяют исследователям интегрировать геномные данные CNV с дополнительными молекулярными и клиническими характеристиками и раскрывать новые функциональные возможности и последствия для этих геномных событий (табл. 1).

Сигнатуры CNV

В определенной степени SNV и CNV в геноме злокачественных клеток представляют след от

Таблица 1. Биоинформационные инструменты и методы для обнаружения CNV с использованием платформ массового параллельного секвенирования.

Название	Платформа секвенирования	Язык программирования
CNVkit	WES/WGS	Python
ExomeDepth	WES	R
VarScan2	WES/WGS	Java
ControlFreeC	WES/WGS	C++
ExomeCNV	WES	R
XHMM	WES	C++
CoNIFER	WES	Python
Delly	WGS	C++
XCAVATOR	WGS	Perl, bash, R, Fortran
CNVnator	WGS	C++
CNV-seq	WGS	R, perl
Pindel	WGS	C++
CONTRA	WES	Python/R

Примечание: WES – полноэкзомное секвенирование; WGS – полногеномное секвенирование.

неисправленных генетических изменений, которые накопились в течение жизни опухоли. Исследования SNV выявили мутационные паттерны, возникающие в результате различных типов нуклеотидных изменений в данном типе опухоли и определяемые как мутационные сигнатуры [38]. В отличие от SNV, только наличие или отсутствие определенной хромосомы в опухолевых клетках было хорошо описано в литературе, но не описаны механизмы, лежащие в основе таких паттернов. Были предприняты попытки идентифицировать сигнатуры числа копий генов с учетом различных подходов. Так, с использованием моделей неотрицательной матричной факторизации к 32 ранжированным подклассам данных по раку груди, полученных при секвенировании всего генома, были извлечены 6 сигнатур, основанных на их ассоциации с гомологичной рекомбинацией, опосредованными микрогомологией [39]. Аналогичным образом 8 сигнатур числа копий генов, основанные на структурных особенностях, были идентифицированы с помощью секвенирования всего генома при серозном раке яичников [40]. Эти авторы показали корреляцию сигнатур CNV с прогнозом и ответом на лечение, показали их важность в качестве клинических биомаркеров. Наконец, «рап-сапсер» исследования выявили 9 сигнатур, определяющих этиологию структурных вариантов, предполагая, что механизмы, основанные на репликации ДНК, генерируют различные хромосомные структуры в разных типах опухолей, включая KPP [41].

Изменения количества копий генов и их транскрипционная активность

В работе Ried и соавторов [42] было установлено, что для каждого типа опухоли существует специфический CNV-ландшафт отражающий геномный дисбаланс. Как упоминалось ранее, при KPP наблюдается следующий профиль CNV-увеличение копийности в области хромосом 7, 8q, 13, 20q и уменьшение копийности в области 8p, 17p и 18. Такие наблюдения вызывают вопрос, каково их влияние на уровни транскрипции генов на пораженных участках хромосом. Фактически, среди нескольких гипотез относительно того, почему на транскрипционные программы влияют CNV, основная часть литературы указывает, что CNV напрямую влияют на экспрессию большинства генов в измененном геномном сегменте, однако степень, в которой гены, отличные от онкогенов и супрессоров опухолей,

способствуют злокачественной трансформации или сохранению трансформированного состояния остается неясной. Биологические последствия подобной анеуплоидии не ограничиваются пораженной хромосомной областью, но могут быть связаны с воздействием на транскрипционную активность генов, находящихся в других областях генома. Естественно, третья возможность состоит в том, что эти анеуплоидии нацелены только на ограниченное количество генов, дающих избирательное преимущество для раковой клетки [4].

Клеточные линии, полученные из первичных карцином, широко используются для измерения влияния геномных CNV на экспрессию генов. Анализ 15 клеточных линий KPP, включая линии с эффективными и дефектными системами репарации, показал положительную корреляцию по всему геному между CNV и соответствующей экспрессией генов [4]. Такие корреляции подтверждены для многих других типов опухолей, например, рака простаты и рака шейки матки [43].

Корреляция числа копий генов и среднего уровня экспрессии генов также применима к первичным опухолям. Фактически, несколько авторов показали влияние CNV на уровни экспрессии генов в предраковых поражениях и карциномах различного происхождения [44; 45]. В этих исследованиях авторы рассмотрели несколько групп образцов рака прямой и толстой кишки и сопоставили нормальную слизистую оболочку, и определили, что повышенная экспрессия была у тех генов, которые расположены на хромосомах 7, 13 и 20, то есть хромосомах, на которых наблюдаются амплификации, в то время как гены с пониженной экспрессией располагались на хромосомах 18, 14 и 15, в которых обычно наблюдаются CNV-делеции при KPP. Данные, полученные при полногеномном секвенировании и представленные консорциумом Cancer Genome Atlas, были использованы для картирования соматических структурных изменений, включая CNV, в 600 опухолях различного происхождения, показали их вклад в измененную экспрессию генов при KPP [46].

Положительная корреляция между CNV и экспрессией генов привела к открытию новых генов, связанных с раком. В частности, при KPP амплификация участков хромосомы 13 и связанная с ними сверхэкспрессия множества генов предоставили уникальный шанс раскрыть несколько генов, связанных с онкогенезом, включая *CDK8*, *CDX2* и *LNK2*, для которых избыточная экспрессия была связана

Таблица 2. Изменение показателя копийности генов и исход заболевания					
Хромосомная область	Тип CNV	Гены	Размер выборки, n	Клиническая значимость	Ссылка
1p36.33 – p36.32	Амплификация	<i>SKI</i>	159	У пациентов с амплификацией <i>SKI</i> были худшие ОВ и БРВ	[52]
5p14.3 – p13.3	Амплификация	<i>RNASEN, C5orf22, GOLPH3, MTMR12, ZFR, SUB1 и TARS</i>	111	Амплификация была связана с более короткой ВБП	[53]
5q12.1 – q12.3	Делеция	<i>SFRS12IP1, SDCCAG10, CENPK, PPWD1 и SFRS12</i>	105	Делеция была связана с более короткой ВБП	[53]
5q34	Делеция	<i>CCNG1</i>	133	Делеция была связана с более короткой ВБП	[53]
6q16.1 – q16.3	Амплификация	<i>KIAA0776, C6orf66, C6orf167, FBXL4, SFRS18, CCNC, ASCC3, ATG5, QRSL1, 6orf203, PDSS2, LACE1, CD164, SMPD2 и ZBTB24</i>	111	Амплификация была связана с более короткой ВБП	[53]
7p11.2	Амплификация	<i>EGFR</i>	44	Пациенты с амплификацией <i>EGFR</i> достигли высокого процента частичной ремиссии, в то время как пациенты без увеличения копийности <i>EGFR</i> имели прогрессирующее заболевание. Кроме того, пациенты с высоким числом копий <i>EGFR</i> имели более длительный период времени до прогрессирования.	[4]
7q22.1	Амплификация	<i>GAEC1</i>	79	Связан с перфорацией опухоли и более поздней стадией Т	[53]
17q21 – q21.3	Делеция	<i>PSMB3, PIP4K2B, CCDC49, RPL23, LASP1, RPL19, FBXL20, MED1, CRKRS, NEUROD2, STARD3, TOP2A, SMARCE1, TMEM99, KRTAP3-3, KRTAP1-1, EIF1, NT5C3L, KLHL11, ACLY2 MLX, EZH1, VPS25, CCDC56, BECN1, PSME3, RUND1, RPL27, BRCA1, NBR2, NBR1, DUSP3, TMEM101, LSM12, TMUB2, GPATCH8, CCDC43, EFTUD2, NMT1 и MAP3K14</i>	133	Делеция связана с более коротким ВБП	[53]
18p11.32	Делеция	<i>USP14, THOC1, C18orf56, TYMS, ENOSF1 и YES1</i>	111	Делеция была связана с более длительным ВБП	[53]
18p11.32 – p11.21	Делеция	<i>METTL4, NDC80, SMCHD1, EMILIN2, LPIN2, MRCL3, MRLC2, ZFP161, RAB12, KIAA0802, NDUFV2, ANKRD12, TWSG1, RALBP1, PPP4R1, VAPA и NAPG</i>	133	Делеция была связана с более длительным ВБП	[53]
18p11.21	Делеция	<i>CHMP1B, MPPE1, IMPA2, TUBB6, AFG3L2, CEP76, PSMG2, PTPN2, SEH1L, CEP192, C18orf19 и RNMT</i>	133	Делеция была связана с более длительным ВБП	[53]

Таблица 2. Изменение показателя копийности генов и исход заболевания

Хромосомная область	Тип CNV	Гены	Размер выборки, n	Клиническая значимость	Ссылка
18q11.2	Делеция	<i>LAMA3</i>	133	Делеция была связана с более длительным ВБП	[53]
18q21.2	Делеция	<i>SMAD4</i>	147	Связано с прогрессированием опухоли	[4]
18q21.33 – q22	Делеция	<i>MYO5B, MBD1, CXXC1, C18orf24, ME2, ELAC1, SMAD4, MEX3C, MBD2, POLI, RAB27B, CCDC68, TXNL1, WDR7, FECH, NARS, ATP8B1, ALPK2, MALT1, SEC11C, KIP2A, PF2A1, PF2A14, PF2A1, PF2A1, PF2A1 TNFRSF11A, ZCCHC2, PHLPP, BCL2, KDSR, VPS4B, SERPINB8, TMX3, RTTN, SOCS6, C18orf55 и CNDP2</i>	111	Делеция была связана с более длительным ВБП	[53]
20q11 – q13.3	Амплификация	<i>BCL2L1, ASXL1, SRC, DNMT3b, Gnas, TOP1, AURKA, PTPRT, и NCOA3</i>	354	Амплификация связана с более лучшей ОБ	[55]
20q11.21 – q13.33	Амплификация	<i>PTK6 и EEFIA2</i>	269	Значительно связано с улучшением общей выживаемости при опухолях III стадии	[4]
20q13.2	Амплификация	<i>CSE1L, NABC1, ZNF217 и STK15</i>	146	Увеличение количества копий связано с худшей общей выживаемостью и более быстрым прогрессированием опухоли	[4]

Примечание: БРВ – безрецидивная выживаемость; ОБ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования заболевания.

с WNT-активностью и онкогенными функциями [46]. Помимо этого, несколько других генов, связанных с раком (*AHCU, TPX2, POFUT1, Rpn2, AURKA, TH1L, MTUS1, PPP2CB, ARGLU1, UGGT2, CES2, FUT10, PAOX* и *PRPF6*), показали значительную линейную корреляцию дозы гена (CNV) и его экспрессии [48; 49].

Чтобы изучить влияние CNV на экспрессию генов, было разработано несколько моделей клеточных линий или животных. Эти исследования также показали, что CNV влияют на экспрессию не только генов, расположенных на анеуплоидном участке, но также на множество других генов по всему геному, которые в свою очередь влияют на экспрессию белка [50].

CNV как биомаркеры клинического исхода и ответа на терапию

Только несколько генетических биомаркеров в настоящее время используются в клинической практике, связанной с КРР. К ним относятся мутации в генах *RAS*, которые обычно используется

у пациентов с КРР для назначения терапии против EGFR. Точно так же мутация *BRAF V600E* является биомаркером плохого прогноза у пациентов с метастатическим КРР. Другой прогностический маркер, используемый в клинике – это статус MSI [4].

На сегодняшний день потребности онкологов в определенных областях лечения КРР все еще остаются неудовлетворенными, в частности, это касается прогнозирования у пациентов с раком толстой кишки II стадии вероятности рецидивирования [51]. Фактически, большинство современных прогностических биомаркеров применяются только к пациентам с КРР IV стадии. КРР по-прежнему не имеет адекватных прогностических биомаркеров по сравнению с другими видами рака, такими как меланома, лейкемия, рак молочной железы, яичников, простаты и легких [4]. Поскольку молекулярные цитогенетические методологии, а также методы на основе секвенирования следующего поколения для оценки CNV могут быть применены к архивному фиксированному формалином материалу (FFPE),

анализ больших серий КРР с хорошо аннотированными клиническими данными стал возможным, что позволило провести анализ прогностической ценности определенных CNV. Биомаркеры-кандидаты с их соответствующей клинической значимостью приведены в таблице 2.

При запущенном КРР увеличенное количество копий *EGFR* связано с плохой выживаемостью и может быть независимой прогностической переменной [4]. Что касается *PTEN*, то здесь необходимы более тщательные исследования [4]. Увеличение копийности гена *STRAP* показано в 22 % случаев КРР II и III стадий [52]. Этот ген расположен на хромосоме 12 и кодирует белок, связанный с рецептором серин / треонинкиназы. Интересно, что пациенты, не получавшие адъювантную терапию, показали лучший прогноз при увеличении копийности гена *STRAP*. В другой когорте из 354 пациентов с КРР (стадия IV) как увеличение копийности генов *SRC*, *AURKA*, *TPX2* и *BCL2L1* [55].

Уменьшение количества копий гена *CD226*, расположенного на хромосоме 18q, который кодирует гликопротеин, экспрессируемый на поверхности NK-клеток, тромбоцитов, моноцитов и субпопуляции Т-клеток, является биомаркером плохого прогноза для 5-летней общей и безрецидивной выживаемости [55]. В той же когорте КРР уменьшение числа копий *CDH-7* было биомаркером хорошего результата в отношении 5-летней общей и безрецидивной выживаемости [55].

Недавно Ли и его коллеги показали, что *GAEC1*, предполагаемый онкоген, расположенный на хромосоме 7, был амплифицирован в 24 % когорты больных КРР [54]. Более того, увеличение количества копий было связано с худшим прогнозом из-за повышенной агрессивности опухоли. Другой прогностический CNV – это *SKI*, расположенный на хромосоме 1. В когорте из 533 случаев КРР II и III стадий число копий гена *SKI* можно было успешно измерить у 159 пациентов [52]. Амплификация *SKI* была связана с худшими общей и безрецидивной выживаемостью по сравнению с пациентами без увеличения числа копий или делеций этого гена [52].

В 2002 г. исследование когорты ранней стадии КРР ($n = 180$) изучало аллельный дисбаланс хромосом 8p и 18q в отношении рецидива заболевания. Пациенты с опухолями стадии А (по Dukes), показывающими аллельный дисбаланс в обоих хромосомных плечах, с большей вероятностью имели рецидив по сравнению с пациентами Dukes В без аллельного дисбаланса. Очаговые хромосомные

CNV также можно использовать в прогнозировании метастазов у пациентов с КРР. Так было показано, что как амплификации в области 8q и 20q чаще присутствуют в опухолях с метастазами [4].

Ряд CNV ассоциирован с ответом на лечение при КРР. Увеличение копийности гена *TYMS* было показано на выборке пациентов с КРР резистентных к терапии на основе 5-фторурацила (5-FU) [56]. Напротив, уменьшение числа копий отрицательного прогностического маркера *CD226* связано с лучшей общей выживаемостью после терапии на основе 5-ФУ [4]. Бесс и его коллеги [52] сообщили об исследовании пациентов с КРР II и III стадий и продемонстрировали, что амплификация *STRAP* приводит к худшему ответу на терапию на основе 5-FU, которая наблюдалась у пациентов, у которых был более высокий уровень рецидивов и смертности по сравнению с пациентами без амплификации этого гена. Среди больных КРР с диким типом *KRAS* только 17 % получают пользу от монотерапии против *EGFR* [57]. При этом у этих пациентов повышенное количество копий *EGFR* связано с улучшенным ответом на терапию иринотеканом-цетуксимабом и более длительным временем до прогрессирования [4]. В 2013 г. Цзян и его коллеги провели метаанализ 13 исследований, включивших 1174 пациента с КРР, получавших цетуксимаб или панитумумаб. Их результаты показали, что увеличение числа копий *EGFR* в этой выборке было связано с улучшением общей и безрецидивной выживаемости [58].

При всестороннем анализе CNV в 349 опухолях, удаленных у пациентов, участвовавших в клинических испытаниях CAIRO и CAIRO2, было обнаружено, что изменения в определенных хромосомных областях, в основном увеличение копийности генов в области 6q и делеции в области 18q, были связаны со значительной разницей в выживаемости без прогрессирования между группами лечения с иринотеканом и без него [53]. Кроме того, ван Дейк и его коллеги показали, что потеря участка хромосомы 18q11.2 – q12.1 у пациентов с КРР является показателем хорошего прогноза, поскольку эти пациенты характеризовались лучшей общей выживаемостью и лучшим ответом на терапию бевацизумабом [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данном обзоре показана положительная корреляция между уровнями CNV и экспрессией генов при КРР, приводящей к массивной

дерегуляции клеточных сигнальных путей. Однако современная литература не позволила ответить нам на ряд вопросов: 1) все ли гены затронуты такой положительной корреляцией или некоторые гены избегают этой зависимости? 2) функционируют ли те транскрипционные сети генов, которые определены при КРР, в предраковых поражениях? То есть, необходимо выяснить, как именно CNV формируют транскриптом опухолевых клеток и почему

эти клетки нуждаются в таких специфичных дерегулированных транскрипционных сетях.

С точки зрения трансляции показателя CNV в клиническую практику требуются дальнейшие исследования. В конце концов, углубленное понимание роли CNV при КРР позволит стратифицировать пациентов на основе биологических и генетических особенностей для улучшения прогноза заболевания и определения терапевтических стратегий.

Список источников

1. Кит О. И., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Тимошкина Н. Н., Харагезов Д. А., Каймакчи Д. О. и др. Современные прогностические факторы при колоректальном раке. Колопроктология. 2021;20(2):42–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
3. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990 Jun 1;61(5):759–767. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90186-i](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90186-i)
4. Ried T, Meijer GA, Harrison DJ, Grech G, Franch-Expósito S, Briffa R, et al. The landscape of genomic copy number alterations in colorectal cancer and their consequences on gene expression levels and disease outcome. *Mol Aspects Med*. 2019 Oct;69:48–61. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.07.007>
5. Кошелева Н. Г., Гусарева М. А., Удаленкова И. А., Фаткина Н. Б., Легостаев В. М., Шляхова О. В. и др. Показатель копийности генов во внеклеточной ДНК плазмы крови как маркер для малоинвазивной оценки эффективности лучевой терапии опухолей прямой кишки. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(6):167. <https://doi.org/10.17513/spno.30396>
6. Bardi G, Johansson B, Pandis N, Bak-Jensen E, Orndal C, Heim S, et al. Cytogenetic aberrations in colorectal adenocarcinomas and their correlation with clinicopathologic features. *Cancer*. 1993 Jan 15;71(2):306–314. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930115\)71:2<306::aid-cnrcr2820710207>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930115)71:2<306::aid-cnrcr2820710207>3.0.co;2-c)
7. Camps J, Armengol G, del Rey J, Lozano JJ, Vauhkonen H, Prat E, et al. Genome-wide differences between microsatellite stable and unstable colorectal tumors. *Carcinogenesis*. 2006 Mar;27(3):419–428. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgi244>
8. Takahashi Y, Sheridan P, Niida A, Sawada G, Uchi R, Mizuno H, et al. The AURKA/TPX2 axis drives colon tumorigenesis cooperatively with MYC. *Ann Oncol*. 2015 May;26(5):935–942. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv034>
9. Kit OI, Vodolazhsky DI, Kutilin DS, Gudueva EN. Changes in the number of copies of genetic loci in gastric cancer. *Mol Biol (Mosk)*. 2015 Aug;49(4):658–697. <https://doi.org/10.7868/S0026898415040096>
10. Кутилин Д. С., Айрапетова Т. Г., Анистратов П. А., Пыльцин С. П., Лейман И. А., Карнаухова Н. С. и др. Изменение копийности генов в опухолевых клетках и внеклеточной ДНК у больных аденокарциномой легкого. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;167(6):731–738.
11. Кутилин Д. С., Цандекова М. Р., Порханова Н. В. Особенности копийности некоторых генов в опухолевых клетках у больных серозной аденокарциномой яичника. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;170(9):325–333.
12. Кутилин Д. С., Зинькович М. С., Гусарева М. А., Фаенсон А. В., Карнаухова Е. А., Розенко Л. Я. и др. Копийность генов как фактор устойчивости опухолевых клеток предстательной железы к облучению. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(4):82. <https://doi.org/10.17513/spno.29866>
13. Трякин А. А., Хакимова Г. Г., Заботина Т. Н., Борунова А. А., Малихова О. А. Современные иммунологические биомаркеры рака толстой кишки. *Злокачественные опухоли*. 2018;8(4):50–58. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-4-50-58>
14. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2073–2087. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.064>

15. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012 Jul 18;487(7407):330–337. <https://doi.org/10.1038/nature11252>
16. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Sonesson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015 Nov;21(11):1350–1356. <https://doi.org/10.1038/nm.3967>
17. Ma X, Ezer D, Adryan B, Stevens TJ. Canonical and single-cell Hi-C reveal distinct chromatin interaction sub-networks of mammalian transcription factors. *Genome Biol*. 2018 Oct 25;19(1):174. <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1558-2>
18. Sveen A, Bruun J, Eide PW, Eilertsen IA, Ramirez L, Murumägi A, et al. Colorectal Cancer Consensus Molecular Subtypes Translated to Preclinical Models Uncover Potentially Targetable Cancer Cell Dependencies. *Clin Cancer Res*. 2018 Feb 15;24(4):794–806. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1234>
19. Cross W, Kovac M, Mustonen V, Temko D, Davis H, Baker A-M, et al. The evolutionary landscape of colorectal tumorigenesis. *Nat Ecol Evol*. 2018 Oct;2(10):1661–1672. <https://doi.org/10.1038/s41559-018-0642-z>
20. Voorham QJM, Carvalho B, Spiertz AJ, van Grieken NCT, Mongera S, Rondagh EJA, et al. Chromosome 5q loss in colorectal flat adenomas. *Clin Cancer Res*. 2012 Sep 1;18(17):4560–4569. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2385>
21. IJspeert JEG, Medema JP, Dekker E. Colorectal neoplasia pathways: state of the art. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015 Apr;25(2):169–182. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2014.11.004>
22. Bettington M, Walker N, Rosty C, Brown I, Clouston A, McKeone D, et al. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. *Gut*. 2017 Jan;66(1):97–106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310456>
23. Saito T, Niida A, Uchi R, Hirata H, Komatsu H, Sakimura S, et al. A temporal shift of the evolutionary principle shaping intra-tumor heterogeneity in colorectal cancer. *Nat Commun*. 2018 Jul 23;9(1):2884. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05226-0>
24. Carvalho B, Postma C, Mongera S, Hopmans E, Diskin S, van de Wiel MA, et al. Multiple putative oncogenes at the chromosome 20q amplicon contribute to colorectal adenoma to carcinoma progression. *Gut*. 2009 Jan;58(1):79–89. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.143065>
25. Løberg M, Kalager M, Holme Ø, Hoff G, Adami H-O, Bretthauer M. Long-term colorectal-cancer mortality after adenoma removal. *N Engl J Med*. 2014 Aug 28;371(9):799–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315870>
26. Carvalho B, Diosdado B, Terhaar Sive Droste JS, Bolijn AS, Komor MA, de Wit M, et al. Evaluation of Cancer-Associated DNA Copy Number Events in Colorectal (Advanced) Adenomas. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2018 Jul;11(7):403–412. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-17-0317>
27. Torabi K, Erola P, Alvarez-Mora MI, Díaz-Gay M, Ferrer Q, Castells A, et al. Quantitative analysis of somatically acquired and constitutive uniparental disomy in gastrointestinal cancers. *Int J Cancer*. 2019 Feb 1;144(3):513–524. <https://doi.org/10.1002/ijc.31936>
28. McKenna A, Hanna M, Banks E, Sivachenko A, Cibulskis K, Kernytzky A, et al. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res*. 2010 Sep;20(9):1297–1303. <https://doi.org/10.1101/gr.107524.110>
29. Magi A, Pippucci T, Sidore C. XCAVATOR: accurate detection and genotyping of copy number variants from second and third generation whole-genome sequencing experiments. *BMC Genomics*. 2017 Sep 21;18(1):747. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4137-0>
30. Alkodsai A, Louhimo R, Hautaniemi S. Comparative analysis of methods for identifying somatic copy number alterations from deep sequencing data. *Brief Bioinform*. 2015 Mar;16(2):242–254. <https://doi.org/10.1093/bib/bbu004>
31. Kadalayil L, Rafiq S, Rose-Zerilli MJJ, Pengelly RJ, Parker H, Oscier D, et al. Exome sequence read depth methods for identifying copy number changes. *Brief Bioinform*. 2015 May;16(3):380–392. <https://doi.org/10.1093/bib/bbu027>
32. Nam J-Y, Kim NKD, Kim SC, Joung J-G, Xi R, Lee S, et al. Evaluation of somatic copy number estimation tools for whole-exome sequencing data. *Brief Bioinform*. 2016 Mar;17(2):185–192. <https://doi.org/10.1093/bib/bbv055>
33. Trost B, Walker S, Wang Z, Thiruvahindrapuram B, MacDonald JR, Sung WWL, et al. A Comprehensive Workflow for Read Depth-Based Identification of Copy-Number Variation from Whole-Genome Sequence Data. *Am J Hum Genet*. 2018 Jan 4;102(1):142–155. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.12.007>
34. Zare F, Dow M, Monteleone N, Hosny A, Nabavi S. An evaluation of copy number variation detection tools for cancer using whole exome sequencing data. *BMC Bioinformatics*. 2017 May 31;18(1):286. <https://doi.org/10.1186/s12859-017-1705-x>
35. Mermel CH, Schumacher SE, Hill B, Meyerson ML, Beroukhir R, Getz G. GISTIC2.0 facilitates sensitive and confident localization of the targets of focal somatic copy-number alteration in human cancers. *Genome Biol*. 2011;12(4):R41. <https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-4-r41>

36. Larsen SJ, do Canto LM, Rogatto SR, Baumbach J. CoNVaQ: a web tool for copy number variation-based association studies. *BMC Genomics*. 2018 May 18;19(1):369. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4732-8>
37. Franch-Exposito S, Bassaganyas L, Vila-Casadesús M, Hernández-Illán E, Esteban-Fabro R, Díaz-Gay M, et al. CNApp, a tool for the quantification of copy number alterations and integrative analysis revealing clinical implications. *Elife*. 2020 Jan 15;9:e50267. <https://doi.org/10.7554/eLife.50267>
38. Nestic K, Wakefield M, Kondrashova O, Scott CL, McNeish IA. Targeting DNA repair: the genome as a potential biomarker. *J Pathol*. 2018 Apr;244(5):586–597. <https://doi.org/10.1002/path.5025>
39. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*. 2016 Jun 2;534(7605):47–54. <https://doi.org/10.1038/nature17676>
40. Macintyre G, Goranova TE, De Silva D, Ennis D, Piskorz AM, Eldridge M, et al. Copy number signatures and mutational processes in ovarian carcinoma. *Nat Genet*. 2018 Sep;50(9):1262–1270. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0179-8>
41. Li Y, Roberts ND, Weischenfeldt J, Wala JA, Shapira O, Schumacher SE, et al. Patterns of structural variation in human cancer. *bioRxiv*. 2017 Jan 1;181339. <https://doi.org/10.1101/181339>
42. Ried T, Hu Y, Difilippantonio MJ, Ghadimi BM, Grade M, Camps J. The consequences of chromosomal aneuploidy on the transcriptome of cancer cells. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Jul;1819(7):784–793. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2012.02.020>
43. Yan D, Yi S, Chiu WC, Qin LG, Kin WH, Kwok Hung CT, et al. Integrated analysis of chromosome copy number variation and gene expression in cervical carcinoma. *Oncotarget*. 2017 Dec 12;8(65):108912–108922. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22403>
44. Fehrmann RSN, Karjalainen JM, Krajewska M, Westra H-J, Maloney D, Simeonov A, et al. Gene expression analysis identifies global gene dosage sensitivity in cancer. *Nat Genet*. 2015 Feb;47(2):115–125. <https://doi.org/10.1038/ng.3173>
45. Ortiz-Estevéz M, De Las Rivas J, Fontanillo C, Rubio A. Segmentation of genomic and transcriptomic microarrays data reveals major correlation between DNA copy number aberrations and gene-loci expression. *Genomics*. 2011 Feb;97(2):86–93. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2010.10.008>
46. Alaei-Mahabadi B, Bhadury J, Karlsson JW, Nilsson JA, Larsson E. Global analysis of somatic structural genomic alterations and their impact on gene expression in diverse human cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Nov 29;113(48):13768–13773. <https://doi.org/10.1073/pnas.1606220113>
47. Camps J, Pitt JJ, Emons G, Hummon AB, Case CM, Grade M, et al. Genetic amplification of the NOTCH modulator LNX2 up-regulates the WNT/ β -catenin pathway in colorectal cancer. *Cancer Res*. 2013 Mar 15;73(6):2003–2013. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-3159>
48. Loo LWM, Tiirikainen M, Cheng I, Lum-Jones A, Seifried A, Church JM, et al. Integrated analysis of genome-wide copy number alterations and gene expression in microsatellite stable, CpG island methylator phenotype-negative colon cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2013 May;52(5):450–466. <https://doi.org/10.1002/gcc.22043>
49. Ali Hassan NZ, Mokhtar NM, Kok Sin T, Mohamed Rose I, Sagap I, Harun R, et al. Integrated analysis of copy number variation and genome-wide expression profiling in colorectal cancer tissues. *PLoS One*. 2014;9(4):e92553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092553>
50. Wangsa D, Braun R, Stuelten CH, Brown M, Bauer KM, Emons G, et al. Induced Chromosomal Aneuploidy Results in Global and Consistent Deregulation of the Transcriptome of Cancer Cells. *Neoplasia*. 2019 Jul;21(7):721–729. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2019.04.009>
51. Dimitriou N, Arandjelović O, Harrison DJ, Caie PD. A principled machine learning framework improves accuracy of stage II colorectal cancer prognosis. *NPJ Digit Med*. 2018;1:52. <https://doi.org/10.1038/s41746-018-0057-x>
52. Buess M, Terracciano L, Reuter J, Ballabeni P, Boulay J-L, Laffer U, et al. Amplification of SKI is a prognostic marker in early colorectal cancer. *Neoplasia*. 2004 Jun;6(3):207–212. <https://doi.org/10.1593/neo.03442>
53. Haan JC, Labots M, Rausch C, Koopman M, Tol J, Mekenkamp LJM, et al. Genomic landscape of metastatic colorectal cancer. *Nat Commun*. 2014 Nov 14;5:5457. <https://doi.org/10.1038/ncomms6457>
54. Lee KT-W, Gopalan V, Islam F, Wahab R, Mamoori A, Lu C-T, et al. GAEC1 mutations and copy number aberration is associated with biological aggressiveness of colorectal cancer. *Eur J Cell Biol*. 2018 Apr;97(3):230–241. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2018.03.002>
55. Ptashkin RN, Pagan C, Yaeger R, Middha S, Shia J, O'Rourke KP, et al. Chromosome 20q Amplification Defines a Subtype of Microsatellite Stable, Left-Sided Colon Cancers with Wild-type RAS/RAF and Better Overall Survival. *Mol Cancer Res*. 2017 Jun;15(6):708–713. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-16-0352>

56. Watson RG, Muhale F, Thorne LB, Yu J, O'Neil BH, Hoskins JM, et al. Amplification of thymidylate synthetase in metastatic colorectal cancer patients pretreated with 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2010 Dec;46(18):3358–3364. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.07.011>
57. Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, Sassi F, Torti D, Isella C, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Discov*. 2011 Nov;1(6):508–523. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0109>
58. Jiang Z, Li C, Li F, Wang X. EGFR gene copy number as a prognostic marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab or panitumumab: a systematic review and meta analysis. *PLoS One*. 2013;8(2):e56205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056205>
59. Van Dijk E, Biesma HD, Cordes M, Smeets D, Neerinx M, Das S, et al. Loss of Chromosome 18q11.2-q12.1 Is Predictive for Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2052–2060. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.1782>

Информация об авторах:

Маслов Андрей Александрович – д.м.н., профессор, главный врач ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>, SPIN: 5963-5915, AuthorID: 817983

Чалхакхан Лусеген Хачатурович ✉ – к.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8397-4393>, SPIN: 6534-5911, AuthorID: 794696

Малинин Сергей Андреевич – к.м.н., онколог отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1220-7143>, SPIN: 7229-1610, AuthorID: 794691

Каминский Геннадий Владимирович – к.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-4977>, SPIN: 3308-4107, AuthorID: 794670

Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Вклад авторов:

Маслов А. А. – научное редактирование, анализ данных;

Чалхакхан Л. Х., Малинин С. А., Каминский Г. В., Мирзоян Э. А. – написание текста, техническое редактирование, оформление списка литературы.