МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПОДТИПОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

О.И.Кит, Е.А.Дженкова, Э.А.Мирзоян*, Ю.А.Геворкян, А.Б.Сагакянц, Н.Н.Тимошкина,
О.Ю.Каймакчи, Д.О.Каймакчи, Р.Е.Толмах, А.В.Дашков, В.Е.Колесников,
А.Г.Милакин, С.И.Полуэктов

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день колоректальный рак (КРР) является актуальной проблемой онкологии, занимая третье место в структуре общей онкологической заболеваемости. Несмотря на все современные диагностические возможности, показатели запущенности неуклонно растут. Доказано, что КРР развивается вследствие поэтапного диспластического изменения слизистой толстой кишки, молекулярно-генетических изменений, которые определяют молекулярную биологию опухоли, её свойства, морфологию, прогноз заболевания и ответ на проводимую терапию. Выделяют следующие механизмы опухолевой прогрессии при КРР: хромосомная нестабильность, микросателлитная нестабильность, «метилирующий» фенотип, зубчатый (serrated) путь развития аденокарцином. В последние годы перспективным направлением стало использование молекулярных методов диагностики. Это привело к разработке молекулярно-генетической классификации, включающей в себя 4 подтипа КРР, которые отличаются между собой не только по молекулярно-генетическим характеристикам, но и по клиническому течению и ответу на проводимую терапию.

Ключевые слова:

колоректальный рак, молекулярная биология, молекулярно-генетические подтипы, паттерн-распознающие рецепторы, толл-подобные рецепторы, лимфогенное метастазирование, хирургическое лечение.

Для корреспонденции:

Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант 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: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., Геворкян Ю.А., Сагакянц А.Б., Тимошкина Н.Н., Каймакчи О.Ю., Каймакчи Д.О., Толмах Р.Е., Дашков А.В., Колесников В.Е., Милакин А.Г., Полуэктов С.И. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(2): 50-56.
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>

Получено 22.01.2021, Рецензия (1) 26.01.2021, Рецензия (2) 24.04.2021, Опубликовано 18.06.2021

MOLECULAR GENETIC CLASSIFICATION OF COLORECTAL CANCER SUBTYPES: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

O.I.Kit, E.A.Dzhenkova, E.A.Mirzoyan*, Yu.A.Gevorkyan, A.B.Sagakyants, N.N.Timoshkina, O.Yu.Kaymakchi, D.O.Kaymakchi, R.E.Tolmakh, A.V.Dashkov, V.E.Kolesnikov, A.G.Milakin, S.I.Poluektov

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

ABSTRACT

Today, colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer and therefore an urgent problem of oncology. Despite all modern diagnostic capabilities, the rates of advanced cases are growing steadily. CRC was proven to be a result of a phased dysplastic change in the colon mucosa, molecular genetic changes that determine the molecular biology of the tumor, its properties, morphology, disease prognosis and response to therapy. The following mechanisms of CRC tumor progression are distinguished: chromosomal instability, microsatellite instability, "methylator" phenotype, and serrated pathway of adenocarcinoma development. Application of molecular and diagnostic methods has become a promising direction in recent years. This led to the development of a molecular genetic classification with 4 CRC subtypes differing not only in their molecular genetic characteristics, but also in clinical course and response to therapy.

Keywords:

colorectal cancer, molecular biology, molecular and genetic subtypes, pattern-recognition receptors, Toll-like receptors, lymphogenous metastasis, surgical treatment.

For correspondence:

Ellada A. Mirzoyan – PhD student National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

Information about funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kit O.I., Dzhenkova E.A., Mirzoyan E.A., Gevorkyan Yu.A., Sagakyants A.B., Timoshkina N.N., Kaymakchi O.Yu., Kaymakchi D.O., Tolmakh R.E., Dashkov A.V., Kolesnikov V.E., Milakin A.G., Poluektov S.I. Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2(2): 50-56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>

В течение последних десятилетий колоректальный рак (КРР) остается актуальной проблемой онкологии как в России, так и за рубежом, занимая третье место в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности населения от злокачественных новообразований (ЗНО). Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн. новых случаев заболевания КРР, примерно с одинаковой распространенностью у мужчин и женщин [1]. Среди мужского населения показатель заболеваемости достигает 11,4 %, занимая третье место после злокачественных новообразований трахеи, бронхов, легких (17,8 %), предстательной железы (14,4 %). Среди женского населения данный показатель равен 11,7 %, занимая третье место после опухолей молочной железы (20,9 %) и кожи (14,6 %). В 2015 году в России зарегистрировано более 68 тысяч случаев рака толстой кишки.

Сегодня доказано, что КРР развивается вследствие поэтапного диспластического изменения слизистой толстой кишки, молекулярно-генетических изменений, которые определяют молекулярную биологию опухоли, её свойства, морфологию, прогноз заболевания и ответ на проводимую терапию [2, 3].

Выделяют следующие механизмы опухолевой прогрессии при КРР:

1. Хромосомная нестабильность (90 %), которая приводит к анеуплоидии и абберациям хромосом. Данный механизм связан с мутациями гена-супрессора опухолевого роста APC (ген аденоматозного полипоза толстой кишки) и с мутациями других генов – SMAD2 и SMAD4, участвующих во внутриклеточном проведении сигнала TGF- β , а также гена KRAS. Клинически ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [4, 5].
2. Микросателлитная нестабильность (20 %) связана с нарушением репарации ДНК в процессе репликации в результате мутаций в генах одного из белков системы репарации ошибок репликации (Mismatch repair system, MRS). На сегодняшний день известно 7 генов, мутации которых приводят к микросателлитной нестабильности при КРР – MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 и PMS2 [6].
3. «Метилаторный» фенотип (CpG island methylator phenotype, CIMP) (15 %) обусловлен наличием гиперметилированных промотерных сайтов (CpG island), при котором наблюдается инактивация генов-супрессоров опухолевого роста и, как правило, у пациентов часто выявляются мутации в генах KRAS, BRAF и TP53 [7, 8].

4. Зубчатый (serrated) путь развития аденокарциномы: существуют 2 молекулярных пути развития КРР из зубчатого полипа. Первый путь – последовательность зубчатый полип-рак, возникающий в результате BRAF-мутации, что приводит к инактивации генов MMR (mismatch repair system – система репарации неспаренных оснований ДНК), к низкому и высокому уровням микросателлитной нестабильности (MSI-H, MSI-L).

Второй путь предполагает возникновение опухоли из традиционной зубчатой аденомы (traditional serrated adenoma, TSA), приводящий к низкому уровню микросателлитной нестабильности (MSI-L) или микросателлитно-стабильным (MSS) зубчатым образованиям. Данные опухоли содержат KRAS мутации [9, 10].

Первые попытки создания классификации КРР были предприняты несколькими группами. Но они не пришли к единому мнению, и это не привело к формированию единой классификации [11, 12].

Впоследствии международные эксперты после анализа 18 различных генных экспрессий при КРР в более чем 4000 образцов пришли к соглашению и описали четыре молекулярных подтипа КРР (consensus molecular subtypes, CMS). Примерно 87 % из 4151 образцов, которые были проанализированы шестью группами экспертов, были подразделены на 4 молекулярных подтипа (CMS), а остальные 13 % случаев остались «неклассифицированными».

Дополнительные данные, включающие мутации, соматическую копийность, статус метилирования, а также биологические характеристики коррелируют с подтипами КРР [13, 14] (табл. 1).

1. CMS1 (MSI, иммунный, 14 %) развивается из-за дефектного восстановления с помощью микросателлитной нестабильности (MSI) и подавления экспрессии MLH1, высокого метилирования (фенотип CpG-островного метилиатора, CIMP-высокий). Характеризуются мутациями в гене BRAF и низким уровнем соматической копийности. Пациенты с ранней стадией опухоли CMS1 (с MSI) имеют лучший прогноз по сравнению с пациентами, у которых обнаружена микросателлитная стабильность (MSS) опухоли. CMS1 имеет хороший прогноз при обнаружении до прогрессирования заболевания, в частности, из-за наличия специфических популяций Т-лимфоцитов и естественных клеток-киллеров. Тем не менее, пациенты с опухолями CMS1, которые наиболее часто имеют правостороннюю лока-

лизацию, имеют очень плохую выживаемость после выявления рецидива [15].

2. CMS2 (канонический, 37 %) возникает вследствие последовательного перехода эпителия толстой кишки в аденому и в дальнейшем в карциному, с активацией сигнального пути WNT- β catenin и MYC. CMS2 чаще имеет левостороннюю локализацию (59 %) и характеризуется самой высокой пятилетней общей выживаемостью при всех стадиях по сравнению с остальными подтипами KPP [14].
3. CMS3 (метаболический, 13 %) имеет меньше соматической копийности (SCNAs) и содержит больше гетерогенных опухолей (MSI), чем при CMS2 и CMS4. Хотя мутации в гене KRAS присутствуют во всех молекулярных подтипах, они наиболее распространены в CMS3 (в 68 %) [11, 13, 14]. Для метаболического подтипа характерна более высокая частота мутаций KRAS, что сказывается на терапии анти-эпидермальный фактор роста (EGFR) моноклональные антителами [15-17].
4. Опухоли CMS4 (мезенхимальные, 23 %) демонстрируют повышенную экспрессию генов, вовлеченных в эпителиально-мезенхимальный переход и свидетельствуют об активации трансформирующего фактора роста- β , с экспрессией генов, вовлеченных в воспаление, связанное с комплементом, ремоделирование матрикса, стромальную инвазию и ангиогенез. Опухоли

CMS4 демонстрируют очень низкие уровни гипермутации, статуса MSS и очень высокий уровень соматической копийности. KPP CMS4 проявляется мезенхимальным фенотипом и воспалительным микроокружением с клетками врожденного иммунитета [13]. Пациенты с CMS4 подтипом, часто диагностируются на поздних стадиях, имеют худшую общую выживаемость и худшую безрецидивную выживаемость, чем у пациентов в других группах KPP [11, 14, 15].

Как видно из вышесказанного, молекулярные подтипы KPP отличаются между собой не только по молекулярным особенностям, но также по своему клиническому течению и по чувствительности к химио-лучевой терапии.

Наряду с развитием молекулярной классификации была предпринята попытка внедрить ее в клиническую практику. В работе Sadanandam et al. выявлена связь между молекулярными подтипами рака и возможным ответом на назначенное лечение. У пациентов с генерализованной формой заболевания процент ответа на химиотерапию первой линии по схеме FOLFIRI составлял 71 %. Ответ на терапию цетуксимабом оценивали в группе из 80 пациентов по молекулярному подтипу, который наблюдался у 54 % пациентов. Были выделены две группы: чувствительные и устойчивые к цетуксимабу [18].

Результаты исследований Okita et al. указывают на связь между молекулярным подтипом KPP

Таблица 1. Молекулярные подтипы KPP

Характеристики	CMS1 Иммунный (микросателлитно нестабильный)	CMS2 (канонический)	CMS3 (метаболический)	CMS4 (мезенхимальный)
Частота встречаемости	14 %	37 %	13 %	23 %
Молекулярная характеристика	Повышенная экспрессия генов MSI	Эпителиальная дифференцировка; активация сигнального пути WNT и MYC; высокая соматическая копийность	Гетерогенны по MSI; метаболическая дисрегуляция; низкая соматическая копийность	Активация TGF- β ; эпителиально-мезенхимальный переход; высокая соматическая копийность
Наличие BRAF/KRAS мутации	BRAF мутации		KRAS мутации	
Локализация опухоли	Правосторонняя локализация	Левосторонняя локализация	Смешанная локализация	Левосторонняя локализация
Клиническое течение, прогноз	Благоприятное течение	Более высокие показатели выживаемости после рецидива		Худшая выживаемость после рецидива

и эффективностью проводимой терапии. Более 193 пациентов с генерализованной формой КРР были разделены по подтипам: CMS1 (N=21), CMS2 (N=53), CMS3 (N=69) и CMS4 (N=50). Затем был проведен анализ эффективности химиотерапии на основе иринотекана и оксалиплатина, а также анти-EGFR-терапии в конкретных молекулярных подтипах. В анализируемой группе более длительная выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость (ОВ) были отмечены у пациентов, получавших иринотекан в качестве химиотерапии первой линии, по сравнению с терапией оксалиплатином ($p<0,01$). Процент объективных ответов был выше в группе, получавшей иринотекан (для подтипа CMS4 он составлял 80 %). Самый низкий процент ответа на проводимую терапию был отмечен в подтипе CMS1 [19].

Выводы Marta Frąckowiak et al. соответствуют результатам, представленным Fontan и Sandals на конференции ASCO GI (2018). В группе пациентов с «диким типом» RAS объективный ответ на анти-EGFR-терапию был дифференцирован в зависимости от подтипа: CMS1-20 %, CMS2-76 %, CMS3-23 % и CMS4-88 % [20].

Существует мнение, что существует связь между молекулярными подтипами, локализацией первичной опухоли и прогнозом. В ходе исследования FIRE-3, CRYSTAL было доказано, что локализация первичной опухоли в проксимальном отделе толстой кишки является неблагоприятным прогностическим фактором [21].

Ретроспективный анализ данных 728 пациентов, участвовавших в исследовании CALGB/SWOG 80405 (сравнение бевацизумаба и цетуксимаба в сочетании с химиотерапией первой линии при метастатическом КРР) показал, что пациенты с левосторонней локализацией имеют значительно более высокую выживаемость, чем пациенты с правосторонней. Медиана ОВ для левосторонней локализации составила 32,9 месяца по сравнению с 19,6 месяцами для правостороннего ($p<0,0001$). У пациентов с «диким» типом KRAS/BRAF, получавших цетуксимаб, ОВ была больше при левосторонней локализации, чем при правой (40,3 мес. и 18,4 мес. соответственно, $p=0,003$). В группе с мутацией BRAF, получавших бевацизумаб, результаты были более благоприятными для правосторонней локализации (23,7 мес. и 12,0 мес. соответственно, $p=0,035$). Из случаев левостороннего расположения опухоли большинство составляли подтипы

CMS2 и CMS4, а из случаев правостороннего расположения – CMS1 и CMS3 [22].

Результаты исследования Sagawa et al. показали, что в группе пациентов, получавших цетуксимаб, ОВ была лучше у пациентов с левосторонней опухолью (50,6 мес. и 10,5 мес., $p=0,0004$) [23].

В дополнительном анализе, проведенном в рамках проекта FIRE-3 (AIO KRK-0306), в котором сравнивалась эффективность использования цетуксимаба и бевацизумаба в сочетании с химиотерапией первой линии по схеме FOLFIRI в зависимости от подтипа, отмечена связь между ОВ и подтипом КРР и типом проводимого лечения. В группе CMS4 эта связь была статистически значимой, а медиана ОВ для цетуксимаба и бевацизумаба составила 41,3 мес. и 22,3 мес. соответственно ($p=0,016$) [24].

Наличие молекулярно-генетических исследований, используемых в настоящее время при других типах рака, может быть предпосылкой для таргетной терапии конкретных подтипов КРР. Примерно 3 % CMS3 и 5 % CMS4 имеют высокую экспрессию белка рецептора HER2. В этих случаях могут быть активны антитела против HER2 или ингибиторы тирозинкиназы, например лапатиниб и нератиниб. Попытки использовать иммунотерапию ингибиторами контрольных точек (в частности, пембролизумабом и ниволумабом) могут быть наиболее эффективными при CMS1 [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-генетическая классификация подтипов КРР имеет прогностическое значение и может влиять на подбор оптимального лечения. По данным анализа литературы, отмечено преимущество бевацизумаба при CMS3 и цетуксимаба при CMS4 и CMS2. Преимущества терапии иринотеканом были в основном отмечены у пациентов с CMS3 и CMS4, а при CMS2 он менее эффективен.

Оптимальной в терапии CMS1 является комбинация комбинация оксалиплатина с бевацизумабом, CMS2-цетуксимаб в сочетании с оксалиплатином или иринотеканом, CMS3-оксалиплатин с цетуксимабом и CMS4-иринотекан с цетуксимабом.

Молекулярно-генетическая классификация подтипов КРР важна для прогнозирования клинического течения заболевания и адекватного подбора схем лекарственной терапии и на сегодняшний день требует дальнейшего изучения.

Участие авторов:

Кит О.И., Дженкова Е.А., Геворкян Ю.А., Сагалянц А.Б., Тимошкина Н.Н. – научное редактирование.

Мирзоян Э.А. – написание текста, обработка материала.

Каймакчи О.Ю., Каймакчи Д.О., Толмах Р.Е., Дашков А.В., Колесников В.Е., Милакин А.Г., Полуэктов С.И. – сбор, анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии.

Список литературы

1. The editorial board of the cancer statistics in Japan. Cancer statistics in Japan. 2015, 129 с. Доступно по: https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2015/cancer_statistics_2015.pdf. Дата обращения: 15.01.2021.
2. Al-Hajeili M, Shields AF, Hwang JJ, Wadlow RC, Marshall JL. Molecular Testing to Optimize and Personalize Decision Making in the Management of Colorectal Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017 Apr 15;31(4):301–312.
3. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *J Mol Diagn*. 2017 Mar;19(2):187–225. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.11.001>
4. Muller MF, Ibrahim AEK, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch*. 2016 Aug;469(2):125–134. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-1956-3>
5. Bosman F, Yan P. Molecular pathology of colorectal cancer. *Pol J Pathol*. 2014 Dec;65(4):257–266. <https://doi.org/10.5114/pjp.2014.48094>
6. Setaffy L, Langner C. Microsatellite instability in colorectal cancer: clinicopathological significance. *Pol J Pathol*. 2015 Sep;66(3):203–218. <https://doi.org/10.5114/pjp.2015.54953>
7. Nazemalhosseini Mojarad E, Kuppen PJ, Aghdaei HA, Zali MR. The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013;6(3):120–128.
8. Rhee Y-Y, Kim K-J, Kang GH. CpG Island Methylator Phenotype-High Colorectal Cancers and Their Prognostic Implications and Relationships with the Serrated Neoplasia Pathway. *Gut Liver*. 2017 Jan 15;11(1):38–46. <https://doi.org/10.5009/gnl15535>
9. Агейкина Н.В., Дуванский В.А., Князев М.В., Мальков П.Г., Данилова Н.В., Харлова О.А. Альтернативный путь развития колоректального рака. Гистогенетические и молекулярные особенности зубчатых поражений. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;(7(107)):4–12.
10. Мозеров С.А., Комин Ю.А., Новиков Н.Ю., Южаков В.В., Пашкин С.Б., Мозерова Е.С. Опухолевый ответ на неоадьювантную терапию при колоректальном раке. *Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке*. 2018;20(4):99–108. <http://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-4-99-108>
11. Muller MF, Ibrahim AEK, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch*. 2016 Aug;469(2):125–134. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-1956-3>
12. Budinska E, Popovici V, Tejpar S, D'Ario G, Lapique N, Sikora KO, et al. Gene expression patterns unveil a new level of molecular heterogeneity in colorectal cancer. *J Pathol*. 2013 Sep;231(1):63–76. <https://doi.org/10.1002/path.4212>
13. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson 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>
14. Thanki K, Nicholls ME, Gajjar A, Senagore AJ, Qiu S, Szabo C, et al. Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer and their Clinical Implications. *Int Biol Biomed J*. 2017;3(3):105–111.
15. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017 Feb;17(2):79–92. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.126>
16. 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>
17. Zhao Y, Butler EB, Tan M. Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics. *Cell Death Dis*. 2013 Mar 7;4:e532. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.60>
18. Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homicsko K, Collisson EA, Gibb WJ, Wulschleger S, et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med*. 2013 May;19(5):619–625. <https://doi.org/10.1038/nm.3175>
19. Okita A, Takahashi S, Ouchi K, Inoue M, Watanabe M, Endo M, et al. Consensus molecular subtypes classification of colorectal cancer as a predictive factor for chemotherapeutic efficacy against metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2018 Apr 10;9(27):18698–18711. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24617>
20. Fontana E, Nyamundanda G, Cunningham D, Ragulan C, Sciafani F, Eason K, et al. Molecular subtype assay to reveal

anti-EGFR response sub-clones in colorectal cancer (CRC). JCO. 2018 Feb 1;36(4_suppl):658–658.

https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.4_suppl.658

21. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients with RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. JAMA Oncol. 2017 Feb 1;3(2):194–201. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3797>

22. Venook AP, Ou F-S, Lenz H-J, Kabbarah O, Qu X, Niedzwiecki D, et al. Primary (1°) tumor location as an independent prognostic marker from molecular features for overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB / SWOG 80405 (Alliance). JCO. 2017 May 20;35(15_suppl):3503–3503.

https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3503

23. Sagawa T, Hamaguchi K, Sakurada A, Tamura F, Hayashi T, Fujikawa K, et al. Primary tumor location as a prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with chemotherapy plus cetuximab: A retrospective analysis. JCO. 2017 Feb 1;35(4_suppl):711–711.

https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.4_suppl.711

24. Stintzing S, Wirapati P, Lenz H-J, Neureiter D, Fischer von Weikersthal L, Decker T, et al. Consensus molecular subgroups (CMS) of colorectal cancer (CRC) and first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in the FIRE3 (AIO KRK-0306) trial. JCO. 2017 May 20;35(15_suppl):3510–3510. https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3510

25. Boland PM, Ma WW. Immunotherapy for Colorectal Cancer. Cancers (Basel). 2017 May 11;9(5).

<https://doi.org/10.3390/cancers9050050>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

Дженкова Елена Алексеевна – д.м.н., доцент, ученый секретарь ученого совета ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, ResearcherID: K-9622-2014, Scopus Author ID: 6507889745

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

Геворкян Юрий Артушевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1957-7363>, SPIN: 8643-2348, AuthorID: 711165

Сагакянц Александр Борисович – к.б.н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Тимошкина Наталья Николаевна – к.б.н. заведующая лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>, SPIN: 9483-4330, AuthorID: 633651

Каймаки Олег Юрьевич – д.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. AuthorID: 335064

Каймаки Дмитрий Олегович – врач-хирург отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7556-9897>, SPIN: 4803-6558, AuthorID: 793912

Толмах Роман Евгеньевич – к.м.н., врач-хирург отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 4559-2047, AuthorID: 733791

Дашков Андрей Владимирович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3867-4532>, SPIN: 4364-9459, AuthorID: 308799

Колесников Владимир Евгеньевич – д.м.н., врач-хирург отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 9915-0578, AuthorID: 705852

Милакин Антон Григорьевич – врач-онколог отделения торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7661-1340>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Полуэктов Сергей Игоревич – врач-хирург отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 4267-3840, Author ID: 842869