

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-1-32-43>

Клинико-эпидемиологические и генетические особенности колоректального рака

А.М. Куканова¹, А.Т. Бекишева^{1,2}, А.К. Макишев^{1,2}¹ НАО «Медицинский университет «Астана»; Казахстан, 010000 Астана, ул. Бейбитшилик, 49а;² Многопрофильный медицинский центр акимата г. Астаны; Казахстан, 010009 Астана, ул. Манаса, 17**Контакты:** Асия Куканова kukanova.a@amu.kz

Введение. Заболеваемость колоректальным раком за 2020 г. составила 1931 590 случаев, что составляет 10 % всех новых случаев заболеваемости раком, а смертность от КРР, по данным Globocan 2020, занимает 2-е место среди всех случаев смерти от рака – 935 173 случая (9,4 %). По данным статистики КазИОР на 2019–2020 гг., колоректальный рак занимает 3-е место в структуре онкопатологии как по заболеваемости, так и по смертности. Возникновение колоректального рака связано с взаимодействиями между наследственными, экологическими и индивидуальными факторами на разных уровнях. Важным является понимание его молекулярной основы, поскольку оно может выявить факторы, которые инициируют развитие, поддерживают прогрессирование и определяют реакцию на противораковые агенты или устойчивость к ним.

Цель. Описать основные генетические мутации и их влияние на прогноз лечения, диагностику и течение колоректального рака.

Материалы и методы. Проведен систематический обзор литературы научных баз данных Cochrane, PubMed, MedLine, Elsevier. Сформулированы основные поисковые термины: колоректальный рак, мутации при колоректальном раке, молекулярно-генетические исследования при колоректальном раке, мутация гена *KRAS*. Временной диапазон поиска составлял не более 5 лет, т. е. в анализ вошли все статьи, опубликованные с 2017 г. по настоящее время.

Результаты. Основными молекулярными изменениями при колоректальном раке являются хромосомная нестабильность, микросателлитная нестабильность и аномальное метилирование ДНК. Гены-супрессоры, такие как *Ras*, *EGFR* (*Erb-B1*), *Erb-B2*, *TGF-альфа* и *TGF-бета1*, тоже имеют большое значение.

Заключение. Исследования, которые способствуют пониманию молекулярной основы колоректального рака, помогают в ранней диагностике семейного рака, прогнозе лечения и индивидуальном подходе к лечению пациентов.

Ключевые слова: колоректальный рак, ген *KRAS*, таргетная терапия

Для цитирования: Куканова А.М., Бекишева А.Т., Макишев А.К. Клинико-эпидемиологические и генетические особенности колоректального рака. Хирургия и онкология 2024;14(1):32–43.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-1-32-43>

Введение

Секвенирование генома человека позволило определять генетические изменения при раке с ранее неслыханной точностью. Ключевую роль для методического изучения этих изменений играл порядок генов, кодирующих белки человека, каждый из которых выполняет в организме специфическую функцию [1]. Из-за генетической гетерогенности колоректального рака (КРР) сложно оценить клиническую значимость некоторых мутаций. Некоторые авторы ошибочно полагают, что редкие мутации при КРР на самом деле чрезвычайно распространены и могут быть связаны с развитием других злокачественных новообразований [2, 3]. Эти результаты дали начало новым направлениям в исследованиях биологии опухолей и установили новые цели для диагностических и терапевтических подходов [4]. Стабильность генома необходима для поддержания здоровья клеток. КРР прогрессирует

из-за появления дополнительных мутаций, связанных с фенотипом опухоли и потерей геномной стабильности. За последние 15 лет были обнаружены многочисленные генетические изменения, влияющие на гены, которые регулируют созревание и пролиферацию клеток, что указывает на генетический компонент рака.

Материалы и методы

Был проведен систематический обзор литературы научных баз данных Cochrane, PubMed, MedLine, Elsevier. Для основного поиска сформулированы следующие основные поисковые термины: колоректальный рак, мутации при КРР, молекулярно-генетические исследования при КРР, мутация гена *KRAS*. Временной диапазон поиска составлял не более 5 лет, т. е. в анализ включались все статьи, опубликованные с 2017-го по настоящее время. Далее диапазон вводимых ключевых слов был расширен. Найдено 7620 публикаций. После

удаления дублирующих статей, клинических исследований, тезисов конференций и описаний единичных клинических случаев осталась 151 статья. В результате прочтения всех статей из обзора были также исключены клинические рекомендации для врачей, а также статьи одних и тех же авторов с дублирующейся информацией. Всего в анализ для обзора вошло 35 статей.

Результаты

Хромосомная нестабильность, микросателлитная нестабильность и аномальное метилирование ДНК — 3 вида геномной нестабильности, которые были выявлены при КРР.

Хромосомная нестабильность (CIN)

Является самым распространенным видом геномной нестабильности, который приводит к различным изменениям формы и числа хромосом [5]. Примерно в 85 % случаев КРР мутации происходят в гене *APC* (Adenomatous colon polyposis), задействованном в сигнальном пути WNT/-катенин, что приводит к отсутствию соответствующего белка и возникновению гистологически аномальных очагов опухоли [6]. Хромосомная нестабильность приводит к потере аллелей дикого типа, таких как *APC*, *P53* и *SMAD4*, что часто останавливает развитие опасного фенотипа [7]. Несмотря на то что при большинстве колоректальных опухолей имеется хромосомная нестабильность (CIN), было обнаружено исключительно мало факторов, которые активируют этот фенотип и не влияют на какой-либо общий компонент, поддерживающий функционирование этих злокачественных новообразований. Для того чтобы методически отличить соматические мутации по характеристикам с потенциалом CIN при КРР, T.D. Barber и соавт. секвенировали 102 человеческих гомолога из 96 известных признаков. В 132 случаях КРР было выявлено 11 соматических мутаций с 5 различными признаками. Впоследствии было установлено, что эти изменения приводят к хромосомной неустойчивости и аномалиям сцепления хроматина в клетках человека [8]. Молекулярные изменения, вызванные хромосомной нестабильностью, играют решающую роль в возникновении, развитии и распространении опухоли. На этот процесс влияют естественные факторы, наследственные и приобретенные существенные изменения эпителия толстой кишки.

Микросателлитная нестабильность (MSI)

Исследование несоответствий оснований ДНК у пациентов с КРР показало, что гены, ответственные за репарацию, инактивированы. Эти функции (mismatch repairs, MMRs) названы по их способности устранять несоответствия в молекуле ДНК и восстанавливать ее структуру. Инактивация может быть вызванной или приобретенной (наследственный неполипозный

рак). В случае так называемой микросателлитной нестабильности это связано с утратой функции репарации несоответствий ДНК. Изменения количества моно-, би-, три- и тетраплоидных нуклеотидов, регулярно повторяющихся в геномной ДНК (микросателлитах) или в трансляции белков, называют микросателлитной нестабильностью, или MSI [9]. Появляются изменения продуктов генов *MLH 1*, *MSH 2*, *MSH 6* и *PMS 2*, как, например, при синдроме Линча, что повышает риск развития рака [10]. Большая часть этих злокачественных новообразований обычно поражает пожилых людей и обнаруживается в проксимальном отделе толстой кишки. У этих пациентов достаточно часто одновременно инактивируются гены-супрессоры опухолей [11]. Ежегодно более миллиона пациентов проходят обследование на КРР, из них у 3 % имеется синдром Линча, что увеличивает вероятность развития наследственного неполипозного КРР (Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer, HNPCC). Генетическая нестабильность оказывает сильное влияние на вероятность развития рака в случаях, когда КРР развивается через 36 мес после отрицательного результата колоноскопии [12]. Обычный возраст возникновения рака — 45 лет, локализация в 70–80 % случаев — вблизи селезеночного изгиба. Таким образом, таким пациентам предлагается проводить колоноскопию ежегодно в возрасте от 25 до 40 лет или каждые 2 года в течение длительного времени. Из-за критической вероятности синхронного и/или метакронного рака этим пациентам может быть необходима субтотальная колэктомия. Кроме того, рекомендуется профилактическая гистерэктомия, поскольку у 40–60 % пациенток существует риск развития рака эндометрия [9, 10, 12]. На рис. 1 представлен график риска изменения типичного эпителия с хромосомной и микросателлитной нестабильностью при КРР. Вне этого сигнального пути дефект оси *APC*/бета-катенин приводит к началу трансформации типичного эпителия в раннюю аденому. Для развития аденомы с дисплазией необходим дефект на сигнальном пути *KRAS*/*BRAF*. Утрата или инактивация разнообразных ингибиторов опухоли в конечном итоге способствует переходу к поздней аденоме, а затем и к раку. В рамках сигнального пути CIN переход к раку связан с инактивацией опухолевого супрессора *TP53*, который необходим для контроля репарации ДНК, клеточного цикла, старения, апоптоза и системы пищеварения в ответ на сигналы стресса. Таким образом, данное расстройство способствует развитию устойчивости к лекарствам и образованию поврежденной ДНК в клетках женщин, расширяя набор мутаций. Трансформация *TP53* или его дефекты подробно описаны в 50–75 % случаев КРР и связаны с динамикой и развитием рассеянного КРР [13–15].

Метилирование aberrантной ДНК

В последовательностях CpG млекопитающих могут изменяться паттерны метилирования цитозина

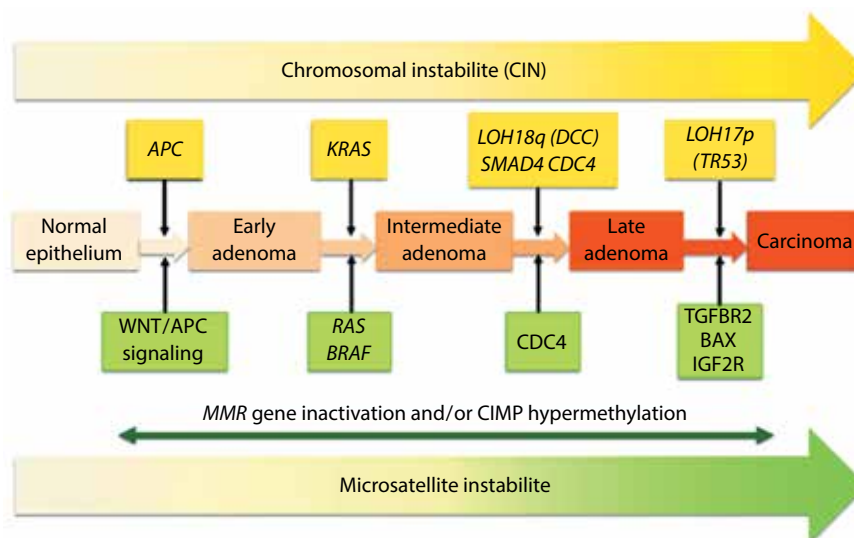


Рис. 1. Схематическое изображение прогрессирования колоректального рака по 3 различным сигнальным путям в соответствии с моделью Фирона и Фогельштейна (адаптировано из [13])

в 5-м положении пиримидинового кольца. В типичных клетках CpG-островки не метилированы, хотя отдельные динуклеотиды CpG метилируются по всей оставшейся части генома. По мере взросления профиль метилирования постоянно меняется, приводя к метилированию CpG-островков и в целом к сбоям метилирования; это изменение особенно заметно на ходе онкогенеза. При КРР наблюдаются пониженное метилирование цитозина, а также необычно высокое метилирование CpG-островков, связанных с определенными промоторами. При КРР с микросателлитной нестабильностью соматическая эпигенетическая инактивация препятствует экспрессии *MLH-1* [16].

Прогрессия опухоли

Одним из наиболее точных показателей стадии рака по-прежнему является риск прогрессирования КРР. Возникновение мутаций, которые способствуют развитию опухолевого фенотипа путем выбора вариантов с лучшей выживаемостью, ростом и инвазией колоний раковых клеток, является основой динамики, с помощью которой аденома трансформируется в рак [17].

Гены-супрессоры опухолей и онкогены, связанные с колоректальным раком

Онкогены — это гены, экспрессия которых тесно связана с развитием раковых клеток из нормальных клеток. Гены-супрессоры опухолей — это гены, которые производят белки, необходимые для сохранения нормальной активности клеток. *Ras*, *EGFR (Erb-B1)*, *Erb-B2*, *TGF-альфа* и *TGF-бета1* являются онкогенами, имеющими, как известно, связь с КРР. Примерами генов-супрессоров являются *APC*, *p53*, *p27*, *MSI*, *LOH 18q*, потеря аллеля 5q и гиперметилирование ДНК [1].

Мутация гена *Ras*

Сообщается, что 40–50 % всех случаев КРР содержат мутации гена *Ras* [16, 17]. Онкогены семейства *Ras* продуцируют белки, которые связывают гуаниновые нуклеотиды и проявляют ГТФазную активность на внутренней поверхности плазматической мембраны. Онкогены *Ras* активно участвуют в клеточном цикле, который считается ранним этапом развития КРР [18], создавая триггерные сигналы для пролиферации клеток. Для оценки влияния на прогнозирование результатов химиотерапии были исследованы мутации *KRAS*. В отличие от пациентов без данной мутации пациенты с КРР и мутациями *KRAS* демонстрировали худшие ответы на адъювантную терапию 5-ФУ [19, 20].

APC действует как ингибитор для бета-катенина; передача сигналов гена *APC* активируется неправильно [21, 22]. Наиболее частой мутацией при КРР является потеря функции гена *APC*. Семейный аденоматозный полипоз (САП), аутосомно-доминантное заболевание, при котором образуются сотни или тысячи аденоматозных полипов толстой кишки, обусловленных изменениями Wnt-сигнального пути при мутации в гене *APC*, что приводит к почти 100 % вероятности развития КРР в течение жизни при отсутствии частичной колэктомии [1].

Ген *TP53*

Является геном-супрессором опухолей и, поскольку при солидных злокачественных новообразованиях часто наблюдается его повреждение, его считают «хранителем генома». Его повреждение способствует онкогенезу, оно обнаруживается на хромосоме 17 у 50 % пациентов со спорадическим КРР [20]. Исследование гомозиготных клеточных линий по мутации p53 выявило высокий уровень устойчивости к лучевой терапии и некоторым видам химиотерапии, в том числе 5-ФУ,

с точки зрения влияния состояния p53 на вероятность достижения противоопухолевого ответа [23].

Существуют и другие изменения в биологии опухолевых клеток.

Аберрантная регуляция передачи сигналов простагландинами

Колоректальный рак характеризуется активацией факторов роста. Передача сигналов простагландинов является критической стадией роста аденом. Фермент ЦОГ-2 отвечает за выработку простагландина E2, связанную с КРР. Уровни ЦОГ повышены примерно в 2/3 случаев КРР. В клинических исследованиях было показано, что нестероидные противовоспалительные препараты, ингибируют ЦОГ-2, что останавливает рост новых аденом [24–27].

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR)

Растворимая протеинтирозинкиназа, известная как рецептор эпидермального фактора роста, обычно называемая EGFR, ErbB-1 или HER 1, контролирует недостаток белка Numb в клетках кишечника. Белок клеточной поверхности EGFR присутствует и активируется путем связывания с несколькими лигандами, такими как эпидермальный фактор роста. Злокачественные новообразования, в основном рак легкого и КРР, связаны с генетическими аномалиями, которые приводят к сверхэкспрессии EGFR. Согласно клиническим данным при лечении КРР с этой мутацией применение анти-EGFR средств неэффективно [28, 29].

Фактор роста сосудов (VEGF)

Фактор роста сосудов, или VEGF, является причиной ангиогенеза и развития сосудистых опухолей. Этот фактор тесно связан с течением КРР. По сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию, пациенты, получавшие антитела к VEGF (бевацизумаб), жили дольше [30].

Молекулярная диагностика колоректального рака

Создание методов молекулярной диагностики для выявления рака на ранней стадии представляет собой важное применение данных генетики КРР в медицинской практике. Для выявления рака на ранних стадиях (72 % на стадии I/II, 43,7 % на стадии III/IV) разработаны методы выявления специфических мутаций при КРР и аберрантного метилирования ДНК в выделенной ДНК из фекалий больных КРР или с запущенными аденомами, чувствительность которых составляет 46–77 %. С помощью таргетных мультигенных панелей обычно обнаруживаются изменения в генах *APC*, *p53*, *KRAS*, *BAT-26* (маркере микросателлитной нестабильности) и маркере аберрантного апоптоза [31]. Исследования монозиготных близнецов и генетическая эпидемиология показали, что 35–100 % аденом и колоректальных злокачественных новообразований встречаются у людей с наследственной

предрасположенностью. Кроме того, в некоторых семьях наблюдается синдром, напоминающий HNPCC, без мутации гена репарации или несоответствий структуры ДНК [32, 33].

Обсуждение

Разработка новых терапевтических подходов к лечению КРР, вызванного нестабильностью генома, возможна благодаря знанию их молекулярных основ. В настоящее время мутация гена *KRAS* может быть блокирована. Одно из самых ранних исследований показало, что блокирование сигнальной оси иммунных контрольных точек, например, путем воздействия на PD-L1 (лиганд запрограммированной гибели клеток 1) или его рецептор PD-1, приводит к ремиссии различных видов рака [34]. Однако из-за их низкой иммуногенности большинство пациентов с КРР, за исключением тех, у кого высокий уровень MSI или недостаточной репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR), не получают эффект от иммунотерапии [35]. Кроме того, при *KRAS*-мутантном КРР подавляются многочисленные иммунные пути, включая сигнальный путь интерферона [36]. Таким образом, эти результаты могут указывать на более иммуносупрессивную микросреду при КРР с мутацией *KRAS*, что значительно ограничивает использование ингибиторов иммунных контрольных точек в качестве монотерапии у этой подгруппы пациентов с КРР [34].

Следующим шагом стала разработка адаптивной клеточной терапии. Неоантигены, полученные из вариантов *KRAS*, считаются «чужеродными» иммунной системой и могут распознаваться антигенспецифическими Т-клетками, что делает их потенциальной мишенью для иммунотерапии. У пациента с метастатическим КРР, мутантным по *KRAS*^{G12D}, CD8+ Т-клетки с Т-клеточными рецепторами с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA) – C*08:02 (TCR) специфически распознают мутант *KRAS*^{G12D}. После культивации *ex vivo* пациентам вводили инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL), содержащие примерно 75 % *KRAS*^{G12D}-специфичных CD8+ Т-клеток. Впоследствии все 7 метастатических поражений легких регрессировали, и у пациента наблюдался частичный терапевтический ответ (PR), длившийся 9 мес [37]. Данный подход в настоящее время используется в двух клинических исследованиях для лечения пациентов с развитыми солидными опухолями с мутацией *KRAS*^{G12D} или *KRAS*^{G12V}, включая КРР (NCT03745326, NCT03190941).

На данный момент в Казахстане также проводятся исследования по блокированию мутации гена *KRAS* путем индукции окислительного стресса.

Выводы

Исследования, направленные на углубление понимания КРР на молекулярном уровне, позволили получить данные, используемые для генетического тестирования

семейных форм, выявления прогностических маркеров для отбора пациентов, восприимчивых к определенным видам терапии, и разработки молекулярно-диагностических тестов для выявления раннего неинвазивного рака.

Были идентифицированы новые биологические пути, которые привели к открытию и совершенство-

ванию новых терапевтических агентов. Понимание сигналов, определяющих метастатический фенотип, предоставит необходимую информацию для разработки новых лекарственных средств для предотвращения и контроля прогрессирования и распространения заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Munteanu I., Mastalier B. Genetics of colorectal cancer. *Journal of Medicine and Life* 2014;7(4):507–11. PMID: 25713610; PMID: PMC4316127.
2. Markowitz S.D., Bertagnolli M.M. Molecular Basis of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2009;361:2449–60. DOI: 10.1056/NEJMra0804588
3. Parsons D.W., Jones S., Zhang X. et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008;321(5897):1807–12. DOI: 10.1126/science.1164382
4. Sjoblom T., Jones S., Wood L.D. et al. The Consensus Coding Sequences of human Breast and Colorectal Cancers. *Science* 2006;313(5797):268–74. DOI: 10.1126/science.1133427
5. Yan H., Yuan W., Velculescu V. et al. Allelic Variation in Human Gene Expression. *Science* 2002;297(5584):1143. DOI: 10.1126/science.1072545
6. Venugopal A., Carethers J.M. Epidemiology and biology of early onset colorectal cancer. *EXCLI J* 2022;21:162–82. PMID: 35221839; PMID: PMC8859644. DOI: 10.17179/excli2021-4456
7. Kinzler K.W., Vogelstein B. Colorectal tumors. In: Vogelstein B., Kinzler K.W. *The genetic basis of human cancer*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2002. Pp. 583–612.
8. Barber T.D., Mc Manus K., Yen K.W. et al. Chromatid cohesion defects may underlie chromosome instability in human colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(9):3443–8. DOI: 10.1073/pnas.0712384105
9. Chen W.S., Chen J.Y., Liu J.M. et al. Microsatellite instability in sporadic colon cancer patients with and without liver metastases. *Int J Cancer* 1997;74(4):470–4.
10. Hampel H., Frankel W.L., Martin E. et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352(18):1851–60. DOI: 10.1056/NEJMoa043146
11. Linch H.T., Linch J.F., Linch P.M., Attard T. Hereditary colorectal cancer syndromes; molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Fam Cancer* 2008;7(1):27–39. DOI: 10.1007/s10689-007-9165-5
12. Jävinen H.J., Aarnio M., Mustonen H. et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118(5):829–34.
13. Cerrito M.G., Grassilli E. Identifying Novel Actionable targets in colon cancer. *Biomedicine* 2021;9:579. DOI: 10.3390/biomedicine9050579
14. Hafner A., Bulky M.L., Jambhekar A., Lahav G. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019;20: 199–210.
15. Carethers J.M., Jung B.H. Genetics and genetic biomarkers in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology* 2015;149:1177–90.e3.
16. Weisenberger D.J., Siegmund K.D., Campan M. et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006;38(7):787–93.
17. Huerta S. Recent Advances in the molecular diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2008;8(3):277–88.
18. Elnatan J., Goh H.S., Smith D.R. C-KI-RAS activation and the biological behavior of proximal and distal colonic adenocarcinomas. *Eur J Cancer* 1996;32A(3):491–7.
19. Fearon E.R., Vogelstein B. The genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61(5):759–67.
20. Kahlenberg M.S., Sullivan J.M., Witmer D.D., Petrelli N.J. Molecular prognostics in colorectal cancer. *Surg Oncol* 2003;12(3):173–86.
21. Wadler S., Bajaj R., Neuberg D. et al. Prognostic implications of the Ki-ras mutations in patients with advanced colorectal cancer treated with 5-fluorouracil and interferon: a study of the Eastern Cooperative Oncology group (EST 2292) *Cancer J Sci Am* 1996;171(1):41–6.
22. Yavropoulou M.P., Yovos J.G. The role of the Wnt signaling pathway in osteoblast commitment and differentiation. *Hormones (Athens)* 2007;6(4):279–94.
23. Lowe S.W., Ruley H.E., Jacks T., Housman D.E. P-53-dependent apoptosis modulate the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell* 1993;74(6):957–67.
24. Chan A.T., Ogino S., Fuchs C.S. Aspirin use and risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. *N Engl J Med* 2007;356:2131–42.
25. Lynch H.T., Trudy G. Show practical genetics of colorectal cancer. *Chin Clin Oncol* 2013;2(2):12. DOI: 10.3978/J-issn.2304-3865
26. Ewing L., Hurley J.J., Josephides E., Millar A. The molecular genetics of colorectal cancer. *Frontline Gastroenterology* 2014;5:26–30. DOI: 10.1136/flgastro-2013-100329
27. Bertagnolli M.M., Eagle C.J., Zauber A.G. et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355:873–84.
28. Fearon E.R. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* 2011;6:479–507. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130235
29. Amado R.G., Wolf M., Peeters M. et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626–34.
30. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus Irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335–42.
31. Mastalier B., Simion S., Brătucu E. Surgical treatment results in rectal cancer-experience of last 10 years. *J Med Life* 2011; IV(special issue):68–78.
32. Mastalier B. *Cancerul de rect*. Editura Universitară Carol Davila, 2011.
33. Migliore L., Migheli F., Spisni R., Coppede F. Genetics, cytogenetics and epigenetics of colorectal cancer. *J Biomed Biotechnol* 2011. DOI: 10.1155/2011/792362
34. Bogaert J., Prenen H. Molecular genetics of colorectal cancer. *Ann Gastroenterol* 2014;27(1):1–6.
35. Zhu G., Pei L., Xia H. et al. Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Mol Cancer* 2021;20(1):143. DOI: 10.1186/s12943-021-01441-4
36. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500(7463):415–21. DOI: 10.1038/nature12477
37. Tran E., Robbins P.F., Lu Y.C. et al. T-cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer. *N Engl J Med* 2016;375(23):2255–62. DOI: 10.1056/NEJMoa1609279

Вклад авторов

А.М. Куканова: разработка концепции и дизайна исследования, проведение исследования, интерпретация данных исследования, написание статьи;

А.Т. Бекишева: разработка дизайна исследования, интерпретация данных исследования, написание статьи;

А.К. Макишев: разработка дизайна исследования, написание статьи.

ORCID авторов

А.М. Куканова: <https://orcid.org/0000-0001-6775-2993>

А.Т. Бекишева: <https://orcid.org/0000-0001-7292-8033>

А.К. Макишев: <https://orcid.org/0000-0001-9874-4005>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.