

УДК 616.345-006

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ОТВЕТА НА ИММУНОТЕРАПИЮ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Димаков Н.В.

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (ВМА)

Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

**Актуальность.** Колоректальный рак (КРР) остается одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний. Иммунотерапия, в частности ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), демонстрирует эффективность преимущественно у пациентов с микросателлитной нестабильностью (MSI-H) или дефицитом репарации неспаренных оснований (dMMR), что составляет лишь 5–15% случаев. Однако поиск дополнительных предикторов ответа на лечение остается критически важным для расширения круга пациентов, получающих пользу от иммунотерапии. Современные исследования выделяют несколько ключевых биомаркеров: инфильтрацию опухоли лимфоцитами (TILs), уровень экспрессии PD-L1, опухолевую мутационную нагрузку (TMB), мутации в генах POLE и BRAF, а также классификацию консенсусных молекулярных подтипов (CMS).

**Цель –** провести анализ современных данных о ведущих биомаркерах и их роли в патогенезе колоректального рака.

**Материалы и методы.** Данный обзор основан на анализе научных публикаций, посвященных предикторам ответа на иммунотерапию при КРР и исследованиям, охватывающим широкий спектр прогностических и предиктивных биомаркеров ответа на иммунотерапию.

**Результаты.** Колоректальный рак (КРР) представляет собой гетерогенное заболевание, что осложняет поиск универсальных предикторов ответа на иммунотерапию. На сегодняшний день наиболее значимым биомаркером остается микросателлитная нестабильность (MSI-H) или дефицит репарации неспаренных оснований (dMMR). Эти состояния связаны с накоплением мутаций из-за нарушений в системе восстановления ДНК, что приводит к генерации большого количества неоантител. Эти неоантитела распознаются иммунной системой, создавая предпосылки для эффективного ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ). Ключевые клинические исследования, такие как KEYNOTE-177 и CheckMate-142, продемонстрировали, что пациенты с MSI-H/dMMR опухолями имеют значительно более высокую выживаемость без прогрессирования при лечении пембролизумабом или комбинацией ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с традиционной химиотерапией. Однако даже в этой подгруппе около 20–30% случаев проявляют первичную резистентность к терапии, что указывает на необходимость дополнительной стратификации. Например, исследования с изучением транскриптома опухоли выявили, что пациенты с низкой экспрессией генов, ассоциированных с презентацией антигена (HLA класс I), хуже отвечают на ИКТ, подчеркивая роль иммунного редактирования опухоли в формировании резистентности.

**Заключение.** Иммунотерапия при КРР остается эффективной преимущественно для MSI-H/dMMR пациентов, однако интеграция новых биомаркеров расширяет возможности лечения.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, иммунотерапия, микросателлитная нестабильность, опухолевые инфильтрирующие лимфоциты, PD-L1, опухолевая мутационная нагрузка.

Димаков Никита Вячеславович – оператор научной роты, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург. E-MAIL: VIRKO-VIKTOR@MAIL.RU.

УДК 616.345-006

## PATHOMORPHOLOGICAL AND MOLECULAR GENETIC PREDICTORS OF RESPONSE TO IMMUNOTHERAPY IN COLORECTAL CANCER

DIMAKOV N.V.

S.M. KIROV MILITARY MEDICAL ACADEMY

194044, 6, ST. AKADEMICHESKAYA LEBEDEV, ST. PETERSBURG, RUSSIAN FEDERATION

**RELEVANCE.** COLORECTAL CANCER (CRC) REMAINS ONE OF THE LEADING CAUSES OF CANCER-RELATED DEATHS. IMMUNOTHERAPY, PARTICULARLY IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS (ICIs), DEMONSTRATES EFFICACY PRIMARILY IN PATIENTS WITH MICROSATELLITE INSTABILITY (MSI-H) OR MISMATCH REPAIR DEFICIENCY (DMMR), WHICH ACCOUNTS FOR ONLY 5–15% OF CASES. HOWEVER, THE SEARCH FOR ADDITIONAL PREDICTORS OF TREATMENT RESPONSE REMAINS CRITICAL TO EXPANDING THE RANGE OF PATIENTS WHO BENEFIT FROM IMMUNOTHERAPY. CURRENT RESEARCH HIGHLIGHTS SEVERAL KEY BIOMARKERS: TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES (TILs), PD-L1 EXPRESSION, TUMOR MUTATIONAL BURDEN (TMB), MUTATIONS IN THE POLAR AND BRAF GENES, AND THE CONSENSUS MOLECULAR SUBTYPE (CMS) CLASSIFICATION.

**OBJECTIVE:** TO ANALYZE CURRENT DATA ON LEADING BIOMARKERS AND THEIR ROLE IN THE PATHOGENESIS OF COLORECTAL CANCER.

**MATERIALS AND METHODS.** THIS REVIEW IS BASED ON AN ANALYSIS OF SCIENTIFIC PUBLICATIONS DEVOTED TO PREDICTORS OF RESPONSE TO IMMUNOTHERAPY IN COLORECTAL CANCER (CRC) AND STUDIES COVERING A WIDE RANGE OF PROGNOSTIC AND PREDICTIVE BIOMARKERS OF IMMUNOTHERAPY RESPONSE.

**RESULTS.** COLORECTAL CANCER (CRC) IS A HETEROGENEOUS DISEASE, COMPLICATING THE SEARCH FOR UNIVERSAL PREDICTORS OF RESPONSE TO IMMUNOTHERAPY. CURRENTLY, THE MOST SIGNIFICANT BIOMARKER REMAINS MICROSATELLITE INSTABILITY (MSI-H) OR MISMATCH REPAIR DEFICIENCY (DMMR). THESE CONDITIONS ARE ASSOCIATED WITH THE ACCUMULATION OF MUTATIONS DUE TO DEFECTS IN THE DNA REPAIR SYSTEM, LEADING TO THE GENERATION OF A LARGE NUMBER OF NEOANTIGENS. THESE NEOANTIGENS ARE RECOGNIZED BY THE IMMUNE SYSTEM, CREATING THE PREREQUISITES FOR AN EFFECTIVE RESPONSE TO IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS (ICIs). KEY CLINICAL TRIALS SUCH AS KEYNOTE-177 AND CHECKMATE-142 HAVE DEMONSTRATED THAT PATIENTS WITH MSI-H/DMMR TUMORS HAVE SIGNIFICANTLY HIGHER PROGRESSION-FREE SURVIVAL WHEN TREATED WITH PEMBROLIZUMAB OR A COMBINATION OF NIVOLUMAB AND IPILIMUMAB COMPARED TO TRADITIONAL CHEMOTHERAPY. HOWEVER, EVEN IN THIS SUBGROUP, APPROXIMATELY 20–30% OF CASES EXHIBIT PRIMARY RESISTANCE TO THERAPY, INDICATING THE NEED FOR ADDITIONAL STRATIFICATION. FOR EXAMPLE, STUDIES EXAMINING THE TUMOR TRANSCRIPTOME HAVE FOUND THAT PATIENTS WITH LOW EXPRESSION OF GENES ASSOCIATED WITH ANTIGEN PRESENTATION (HLA CLASS I) HAVE A POORER RESPONSE TO ICIs, HIGHLIGHTING THE ROLE OF TUMOR IMMUNE EDITING IN THE DEVELOPMENT OF RESISTANCE.

**CONCLUSION.** IMMUNOTHERAPY FOR COLORECTAL CANCER REMAINS EFFECTIVE PRIMARILY FOR MSI-H/DMMR PATIENTS, BUT THE INTEGRATION OF NEW BIOMARKERS EXPANDS TREATMENT OPTIONS.

**KEYWORDS:** COLORECTAL CANCER, IMMUNOTHERAPY, MICROSATELLITE INSTABILITY, TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES, PD-L1, TUMOR MUTATIONAL LOAD.

---

DIMAKOV NIKITA V. – RESEARCH COMPANY OPERATOR, S.M. KIROV MILITARY MEDICAL ACADEMY, ST. PETERSBURG, RUSSIAN FEDERATION. EMAIL: VIRKO-VIKTOR@MAIL.RU.

---

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место по распространенности и второе по смертности среди онкологических заболеваний. Несмотря на прогресс в химиотерапии и таргетной терапии, эффективность лечения метастатических форм остается ограниченной. Иммунотерапия, основанная на блокировании контрольных точек (PD-1/PD-L1, CTLA-4), определила новые подходы к лечению MSI-H/DMMR опухолей, демонстрируя длительные ответы у части пациентов. Однако большинство случаев КРР (85–95%) относятся к микросателлитно-стабильным (MSS) и не отвечают на монотерапию ИКТ. Это подчеркивает необходимость поиска новых биомаркеров, способных идентифицировать пациентов с иммуногенным фенотипом, вне зависимости от статуса MSI/DMMR. Современные исследования сосредоточены на комплексной оценке опухолевого микроокружения, геномных изменений и взаимодействия с микробиотой, что открывает пути для персонализированного подхода.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данный обзор основан на анализе научных публикаций, посвященных предикторам ответа на иммунотерапию при КРР и исследованиям, охватывающим широкий спектр прогностических и предiktивных биомаркеров ответа на иммунотерапию. В работе систематизированы данные о роли MSI/DMMR, TILs, PD-L1, TMB, мутаций *POLE* и *BRAF*, классификации CMS, а также новых направлений, включая жидкую биопсию и микробиоту. Использованы методы сравнительного анализа, интеграции молекулярных и клинических данных, а также оценка перспективности биомаркеров для клинического применения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Важным элементом прогноза при колоректальном раке является состав опухолевого микроокружения, в частности, наличие и плотность опухолевых инфильтри-

рующих лимфоцитов (TILs). Высокая инфильтрация CD8+ Т-клетками коррелирует с улучшенной выживаемостью и ответом на терапию, как показали метаанализы и исследования в рамках NICHE [3]. Однако данные неоднозначны: в исследовании ATEZO-TRIBE добавление атезолизумаба к химиотерапии привело к меньшей пользе у пациентов с низким уровнем TILs [13]. Это противоречие может объясняться гетерогенностью субпопуляций лимфоцитов. Например, регуляторные Т-клетки (FoxP3+) способны подавлять противоопухолевый иммунитет, что снижает эффективность ИКТ. Таким образом, оценка TILs должна учитывать не только количественные, но и качественные параметры, такие как соотношение эффекторных и супрессорных клеток.

Для стандартизации оценки иммунного ответа была разработана система IMMUNOSCORE, которая количественно определяет плотность CD3+ и CD8+ лимфоцитов в опухолевой зоне и инвазивном крае. В исследованиях NICHE-2 у пациентов с DMMR-опухолями, получавших неoadьювантную терапию ИКТ, высокий IMMUNOSCORE предсказывал почти 100% ответ [7]. Интересно, что даже в подгруппе PMMR/MSS пациентов с высоким IMMUNOSCORE наблюдались частичные ответы, что открывает возможности для расширения показаний к иммунотерапии. Однако применение этой системы ограничено техническими сложностями, включая необходимость стандартизации методов иммуногистохимии и учета внутриопухолевой гетерогенности, особенно в метастатических очагах [15].

Экспрессия PD-L1, ключевого лиганда для рецептора PD-1, традиционно считается предиктором ответа на ИКТ. Однако в КРР ее роль менее однозначна, чем, например, при немелкоклеточном раке легкого. В MSI-H опухолях ответ на пембролизумаб не зависит от уровня PD-L1, что подтверждается данными KEYNOTE-177 [3]. В то же время экспрессия PD-L1 и наличие TILs может усиливать эффективность терапии, как показано в исследованиях, комбинации ИКТ с химиопрепаратами [16]. Проблема стандартизации оценки PD-L1 остается актуальной: различные платформы и критерии интерпретации (например, использование разных антител

или пороговых значений) затрудняют сравнение данных между исследованиями.

Опухолевая мутационная нагрузка (TMB) отражает количество соматических мутаций в геноме и косвенно указывает на уровень неоантителов. Высокий TMB ( $>10$  мутаций/Мб) ассоциирован с улучшенным ответом на ИКТ при MSI-H опухолях, однако в MSS-случаях эта корреляция отсутствует [6]. Исключением являются опухоли с мутациями в гене POLE, которые, несмотря на MSS-статус, демонстрируют гипермутированный фенотип. Мутации POLE, нарушающие экзонуклеазную активность, приводят к накоплению ошибок репликации ДНК и повышению иммуногенности. Пациенты с такими мутациями (1–3% случаев КРР) имеют лучший прогноз и повышенную чувствительность к ИКТ, особенно при наличии специфических вариантов, таких как P286R или V411L [17]. Однако низкая распространенность POLE-мутаций требует разработки целевых скрининговых протоколов.

Еще одним важным генетическим маркером является мутация BRAF V600E, которая ассоциирована с агрессивным течением и резистентностью к анти-EGFR терапии. Однако в подгруппе MSI-H пациентов BRAF-мутированные опухоли демонстрируют ответ на ИКТ, сопоставимый с BRAF-диким типом [9]. Это противоречие может объясняться различиями в микрокружении: BRAF-мутации часто сочетаются с активацией провоспалительных путей, что усиливает иммунную инфильтрацию. Комбинация ингибиторов BRAF (энкорафениб) и EGFR (цетуксимаб) показала эффективность в преодолении резистентности, однако требует дальнейшей оптимизации доз и схем введения [9].

Классификация консенсусных молекулярных подтипов (CMS) предоставляет инструмент для стратификации пациентов на основе транскриптомных профилей. CMS1 («иммунный» подтип) характеризуется активацией интерферонового сигналинга, высокой экспрессией генов, связанных с иммунным ответом, и обогащением CD8+ Т-клетками. CMS4 («мезенхимальный» подтип), напротив, отличается преобладанием стромальных клеток, активацией TGF-β и иммуносупрессивным микрокружением [8]. Интересно, что CMS4-опухоли, несмотря на низкую иммуноген-

ность, могут отвечать на комбинированную терапию, нацеленную на стромально-иммунные взаимодействия. Например, ингибиторы ангиогенеза (бевацизумаб) в сочетании с ИКТ способны модулировать микрокружение, усиливая проникновение лимфоцитов.

Микробиота кишечника отмечена как новый игрок в прогнозировании ответа на иммунотерапию [10, 14]. Дисбиоз, вызванный антибиотиками, снижает эффективность иммунотерапии. Антибиотикорезистентность также может являться важным фактором эффективности развития иммунного ответа и формирования дисбиоза, в то время как присутствие определенных бактериальных таксонов (например, LACHNOSPIRACEAE) коррелирует с улучшенными исходами [1]. Механизмы этого взаимодействия включают модуляцию цитокинового профиля, активацию дендритных клеток и усиление презентации антигенов. В исследовании ATEZO-TRIBE у пациентов, получавших атезолизумаб, обилие LACHNOSPIRACEAE в микробиоте ассоциировалось с лучшим ответом, тогда как преобладание VEILLONELLACEAE и FUSOBACTERIUM NUCLEATUM — с резистентностью [13]. Эти данные легли в основу клинических испытаний, исследующих комбинацию ИКТ с пробиотиками или трансплантацией фекальной микробиоты.

Жидкая биопсия, основанная на анализе циркулирующей опухолевой ДНК (цтДНК), открывает новые возможности для динамического мониторинга. TMB, определенный по цтДНК, коррелирует с тканевым TMB и может служить неинвазивным маркером отбора пациентов для ИКТ [16]. Кроме того, исчезновение мутантных аллелей в цтДНК после неоадьюванной терапии ассоциировано с полным патологическим ответом, как показано в исследовании NICHE-2. Однако ограничения метода включают низкую чувствительность при малой опухолевой массе и трудности в обнаружении структурных перестроек (например, фьюжн-генов) [16].

Интеграция перечисленных биомаркеров в клиническую практику требует преодоления нескольких вызовов. Во-первых, гетерогенность опухолей КРР приводит к пространственной и временной вариабельности биомаркеров, что затрудняет их стандартизацию. Во-вторых, отсут-

ствие универсальных алгоритмов интерпретации данных (например, для IMMUNOSCORE или TMB) требует разработки консенсусных руководств. В-третьих, высокая стоимость NGS-анализа и сложности с доступом к передовым платформам ограничивают внедрение персонализированных подходов в рутинную практику. Тем не менее, прогресс в технологиях искусственного интеллекта и мультиомном анализе позволяет интегрировать данные геномики, транскриптомики и микробиома, создавая комплексные прогностические модели. А развитие телемедицинских технологий, включая разработку мониторирующих программно-аппаратных устройств позволит использовать принципы персонализированной медицины на расстоянии [2].

Перспективным направлением является изучение роли эпигенетических модификаций и метаболических перестроек в формировании иммунного ответа. Например, гиперметилирование промотора гена MLH1, ведущее к DMMR-фенотипу, может служить мишенью для деметилирующих агентов в комбинации с ИКТ. Кроме того, метаболиты, продуцируемые опухолевыми клетками (например, лактат), способны подавлять активность Т-лимфоцитов, что открывает пути для терапевтического вмешательства.

Таким образом, современные исследования подчеркивают необходимость перехода от «одного биомаркера — одного лечения» к мультимодальным подходам, учитывающим уникальный молекулярный и иммунный ландшафт опухоли. Это требует не только технологических инноваций, но и междисциплинарного сотрудничества между онкологами, патологами, иммuno-логами и биоинформатиками.

## ВЫВОДЫ

Иммунотерапия при КРР остается эффективной преимущественно для MSI-H/DMMR пациентов, однако интеграция новых биомаркеров расширяет возможности лечения. Комбинированная оценка TILs, TMB, мутаций POLE/BRAF и CMS-классификации позволяет выявлять пациентов с иммуногенным фенотипом вне зависимости от статуса MSI. Перспективными направлениями являются анализ

микробиоты, применение жидкой биопсии для мониторинга ответа и разработка мультиомных подходов. Необходимы стандартизация методов анализа и проведение масштабных проспективных исследований для валидации предикторов в реальной клинической практике.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Димаков Н.В. – формулировка темы исследования, подбор и анализ источников литературы, написание текста, интерпретация данных, оформление работы по требованиям редакции журнала.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Емельянов В.Н., Зоря А.И., Глушков А.А. Эпидемиологические особенности антибиотикорезистентности клинически значимых патогенных микроорганизмов на примере бактерий рода *SERRATIA*. *Медицина*. 2021;2:118-129.
2. Чеверев В.А., Емельянов В.Н., Киркитадзе Г.Д., Зобова А.А. Разработка программно-аппаратного устройства для системы мониторинга в телемедицине. Ученые записки УлГУ. Серия "Математика и информационные технологии". 2021.2:75-81.
3. ANDRÉ T., SHIU K.K., KIM T.W., JENSEN B.V., JENSEN L.H., PUNT C., SMITH D., GARCIA-CARBONERO R., BENAVIDES M., GIBBS P. PEMBROLIZUMAB IN MICROSATELLITE-INSTABILITY-HIGH ADVANCED COLORECTAL CANCER. *THE ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*. 2020; 23:2207-2218.
4. BATTAGLIN F., BACA Y., MILLSTEIN J., YANG Y., XIU J., INNOCENTI F., MUMENTHALER S.M., LENZ H.-J. GENE EXPRESSION LEVELS ARE PREDICTIVE AND PROGNOSTIC IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER ENRO-

- LLED IN CALGB/SWOG 80405. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*. 2024;42:1890-1902.
5. GALLOIS C., LANDI M., TAIEB J., ZAANAN A., COHEN R., FIDELLE M., BACHET J.-B., PERNOT S. TRANSCRIPTOMIC SIGNATURES OF MSI-HIGH METASTATIC COLORECTAL CANCER: A NEW STEP TOWARD PERSONALIZED IMMUNOTHERAPY. *CLINICAL CANCER RESEARCH*. 2023; 29(18):3771-3778.
6. GALON J., MLECNIK B., BINDEA G., ANGELL H.K., BERGER A., LAGORCE C., LUGLI A., ZLOBEC I., HARTMANN A., BIFULCO C. TOWARDS THE INTRODUCTION OF THE IMMUNOSCORE IN THE CLASSIFICATION OF MALIGNANT TUMOURS. *JOURNAL OF PATHOLOGY*. 2014;232(2):199-209.
7. GUINNEY J., DIENSTMANN R., WANG X., DE REYNIES A., SCHLICKER A., SONESON C., MARISA L., ROEPMAN P., NYAMUNDANDA G., ANGELINO P. THE CONSENSUS MOLECULAR SUBTYPES OF COLORECTAL CANCER. *NATURE MEDICINE*. 2015;21(11):1350-1356.
8. KOPETZ S., GROTHEY A., YAEGER R., VAN CUTSEM E., DESAI J., YOSHINO T., WASAN H., CIARDIELLO F., LOUPAKIS F., HONG Y.S. ENCORAFAENIB, BINIMETINIB, AND CETUXIMAB IN BRAF V600E-MUTATED COLORECTAL CANCER. *THE ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*. 2019;381(17):1632-1643.
9. LENZ H.-J., VAN CUTSEM E., LIMON M.L., WONG K.Y.M., HENDLISZ A., AGLIETTA M., GARCIA-ALFONSO P., NEYNS B., LUPPI G., CARDIN D.B. FIRST-LINE NIVOLUMAB PLUS LOW-DOSE IPILIMUMAB FOR MICROSATELLITE INSTABILITY-HIGH. MISMATCH REPAIR-DEFICIENT METASTATIC COLORECTAL CANCER: THE PHASE II. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*. 2022;40(2):161-170.
10. MATSON V., FESSLER J., BAO R., CHONGSUWAT T., ZHA Y., ALEGRE M.-L., LUKE J.J., GAJEWSKI T.F. THE COMMENSAL MICROBIOME IS ASSOCIATED WITH ANTI-PD-1 EFFICACY IN METASTATIC MELANOMA PATIENTS. *SCIENCE*. 2018; 359(6371):104-108.
11. ROUSSEAU B., FOOTE M.B., MARON S.B., DIPLAS B.H., LU S., ARGILES G., CERCEK A., DIAZ L.A. THE SPECTRUM OF BENEFIT FROM CHECKPOINT BLOCKADE IN HYPERMUTATED TUMORS. *THE ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*. 2021;384:1168-1170.
12. SIVAN A., CORRALES L., HUBERT N., WILLIAMS J.B., AQUINO-MICHAELS K., EARLEY Z.M., BENYAMIN F.W., LEI Y.M., JABRI B., ALEGRE M.-L. COMMENSAL BIFIDOBACTERIUM PROMOTES ANTITUMOR IMMUNITY AND FACILITA-  
TES ANTI-PD-L1 EFFICACY. *SCIENCE*. 2015;350 (6264):1084-1089.
13. TEN HOORN S., DE BACK T.R., SOMMEIJER D.W., VERMEULEN L. CLINICAL VALUE OF CONSENSUS MOLECULAR SUBTYPES IN COLORECTAL CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *JOURNAL OF NATIONAL CANCER INSTITUTION*. 2022;114(4):503-516.
14. TIE J., COHEN J.D., WANG Y., CHRISTIE M., SIMONS K., LEE M., WONG R., KOSMIDER S., ANANDA S., MCKENDRICK J. CIRCULATING TUMOR DNA ANALYSES AS MARKERS OF RECURRENCE RISK AND BENEFIT OF ADJUVANT THERAPY FOR STAGE III COLON CANCER. *JAMA ONCOLOGY*. 2019;5(12):1710-1717.
15. WANG F., ZHAO Q., WANG Y.-N., JIN Y., HE M.-M., LIU Z.-X., XU R.-H. EVALUATION OF POLE AND POLD1 MUTATIONS AS BIOMARKERS FOR IMMUNOTHERAPY OUTCOMES ACROSS MULTIPLE CANCER TYPES. *JAMA ONCOLOGY*. 2019; 5(10):1504-1506.