

И.Н. Фомин^{1,2}, С.П. Коваленко^{1,3}

Какие минорные мутации необходимо анализировать в гене *KRAS* в клетках опухоли при колоректальном раке?

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Биолинк», г. Новосибирск, РФ
² Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики», г. Новосибирск, Российская Федерация
³ Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Российская Федерация

Ivan N. Fomin^{1,2}, Sergei P. Kovalenko^{1,3}

What minor *KRAS* mutations should be analyzed in colorectal cancer?

¹ Biolink Ltd, Novosibirsk, Russia
² Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia
³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

В данной статье на основе анализа литературных данных рассмотрена клиническая обоснованность выбора минорных мутаций в гене *KRAS* при колоректальном раке перед анти-EGFR терапией. Показано, что на сегодняшний день нет однозначных результатов клинических исследований, которые бы демонстрировали клиническую значимость всех известных мутаций в кодонах 59, 61, 117, 146 гена *KRAS* при колоректальном раке. Приводятся данные, которые обосновывают минимизацию необходимого и достаточного списка минорных мутаций в гене *KRAS*, анализ которых полностью обоснован на основании клинических данных. В заключении отмечается, что анализ мутаций перед использованием анти-EGFR терапии не имеет статистически значимых клинических обоснований для мутаций A146V, A146P и не обоснован для всех мутаций в кодоне 59 гена *KRAS*.

Ключевые слова: колоректальный рак; ген *KRAS*; минорные мутации

Для цитирования: Фомин И.Н., Коваленко С.П. Какие минорные мутации необходимо анализировать в гене *KRAS* в клетках опухоли при колоректальном раке? *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (1): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2188

The selection of minor mutations in the *KRAS* gene proposed for analysis in colorectal cancer patients prior to anti-EGFR treatment is discussed in the context of the available clinical data. It is shown that, to date, there are no clear results from clinical trials demonstrating the clinical significance of all known mutations in codons 59, 61, 117, 146 of the *KRAS* gene in colorectal cancer. Only those *KRAS* mutations for which analysis is fully justified by clinical data are proposed for inclusion in the list of mutations recommended for analysis in the clinic. In conclusion, the analysis of mutations prior to anti-EGFR therapy has no statistically significant clinical justification for mutations A146V, A146P and is not justified for all mutations in codon 59 of the *KRAS* gene.

Keywords: colorectal cancer, minor mutations, *KRAS* gene

For citation: Ivan N. Fomin, Sergei P. Kovalenko. What minor *KRAS* mutations should be analyzed in colorectal cancer? *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 00-00. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2188

✉ Контакты: Коваленко Сергей Петрович, sp_kovalenko@yahoo.com

Введение

Появление препаратов на основе анти-EGFR моноклональных антител обусловило введение в рутинную практику молекулярно-генетических анализов на наличие мутаций в гене *KRAS* в клетках опухоли. Действительно, в целом ряде исследований было убедительно показано, что эффекта после применения анти-EGFR терапии не наблюдается, если в 12 или 13 кодоне (экзон 2) гена *KRAS* в клетках опухоли есть активирующие мутации [1].

В последующих исследованиях было проанализировано и влияние других мутаций на эффект анти-EGFR терапии [2]. В то же время, в

существующих международных рекомендациях (ESMO, ASCO, NCCN) существует неопределенность по поводу необходимого и достаточного списка мутаций, которые приводят к резистентности к анти-EGFR терапии. В большинстве рекомендаций указаны лишь кодоны 12, 13, 59, 61, 117, 146, либо экзоны 2, 3, 4 гена *KRAS*, в которых необходимо анализировать мутации. Конкретные мутации, которые необходимо анализировать в упомянутых рекомендациях не обозначены. Дело в том, что в широко цитируемых работах по анализу влияния мутаций на результаты анти-EGFR терапии для выявления мутаций использовался достаточно экзотический метод BEAMing [3], основанный на гибриди-

ции ДНК из опухолей пациентов с «референсными» ПЦР-фрагментами гена *KRAS*, которые соответствовали экзонам 2, 3, 4 гена *KRAS*. При наличии мутаций формировались неспаренные основания, которые избирательно расщеплялись специфической нуклеазой, наличие (или отсутствие) продуктов гидролиза анализировали с использованием жидкостной хроматографии (ВЖХ). Чувствительность такого анализа очень высока — авторам удавалось выявлять менее 0,1 % минорного варианта гена в клинических образцах, однако определение конкретной мутации с использованием такого метода невозможно. На основании таких исследований в литературе (а затем и в клинических рекомендациях) закрепился неоднозначный формат необходимого анализа мутаций в экзонах или кодонах гена *KRAS* без указания конкретных мутаций.

В соответствии с такими рекомендациями до сегодняшнего дня остается неясным, надо ли анализировать все существующие мутации в соответствующих кодонах (экзонах) гена *KRAS* или можно выделить группу мутаций, связь которых с резистентностью к анти-EGFR терапии продемонстрирована в клинических исследованиях. Этот вопрос важен для клинической практики, поскольку задает рамки тестирования мутаций в гене *KRAS* у больных с колоректальным раком, обуславливает стоимость, доступность и продолжительность таких исследований.

Результаты клинических испытаний

В базе данных COSMIC [4] описаны более 100 вариантов различных мутаций в кодонах 12, 13, 59, 61, 117 и 146 гена *KRAS*. Значительная часть мутаций описана на основе единичных или редких находок. Понятно, что данных о клинической значимости большинства мутаций не существует.

В рекомендациях ESMO [5] напрямую не приводится список мутаций в гене *KRAS*, которые необходимо анализировать перед использованием анти-EGFR терапии, упоминаются лишь мутации в экзонах 2, 3, 4 и приведена отсылка к двум исследованиям [3, 6].

При рассмотрении одного из этих исследований — работы Douillard J.Y и соавт. [6] видно, что в анализируемую группу пациентов с мутациями в 3 экзоне были включены 17 пациентов с мутацией Q61H, 5 пациентов с мутацией Q61R, 2 пациента с мутацией Q61L и 1 пациент с мутацией Q61K. Кроме того, в исследовании участвовали пациенты с мутациями в 4 экзоне, а именно 26 пациентов с мутацией A146T, 7 пациентов с мутацией K117N, 2 пациента с мутацией A146V и 1 пациент с мутацией A146P. Таким образом, в исследовании принимали участие па-

циенты с 8 различными мутациями в кодонах 61, 117 и 146. Все пациенты с мутациями в 3 и 4 экзоне рассматривались как единая группа, при этом почти 80 % всех пациентов этой группы составляли пациенты с мутациями Q61 и с мутацией A146T. В исследовании не было пациентов с мутацией в 59 кодоне. В обсуждении автор упоминает другие исследования [7–9], где принимали участие и пациенты с мутацией в 59 кодоне, и полученные результаты лечения с применением анти-EGFR терапии «имели незначительные различия с пациентами без мутаций». Нам не удалось обнаружить четких клинических данных для пациентов с мутациями в 59 кодоне в упомянутых публикациях.

В описании результатов исследования C. Vokemeier и соавт. [3] обозначено, что используемая техника анализа позволяла выявить мутации A59T, Q61H, Q61L, K117N, A146T, A146V, 14 пациентов были с мутациями в 3 экзоне и 24 — с мутациями в 4 экзоне. В результатах анализа отмечено, что пациент с мутацией в 59 экзоне, отнесенный к группе, толерантной к анти-EGFR терапии, имел дополнительно мутацию в 12 экзоне в гене *NRAS*. Судя по частотам встречаемости мутаций в 59 экзоне [10, 11] есть основания полагать, что это был единственный пациент с мутацией в 59 экзоне. Учитывая хорошо известную значимость мутаций в 12 кодоне гена *NRAS*, клинические данные этого пациента вряд ли можно однозначно ассоциировать исключительно с мутацией в 59 кодоне гена *KRAS*.

Были проведены другие клинические исследования, в которых, наряду с пациентами с мутациями во втором экзоне, включены пациенты с мутациями в 3 экзоне (кодона 59, 61) и в 4 экзоне (кодона 117, 146). Проведенные исследования не позволили дать однозначного ответа на вопрос о значимости мутаций в 3 и 4 экзоне для выбора анти-EGFR терапии. Ни в исследовании OPUS [3], где среди всех пациентов с мутациями в гене *KRAS* был выявлен 31 пациент с мутациями в экзонах 3 и 4, ни в исследовании CRYSTAL [12], где среди 430 пациентов с мутациями в гене *KRAS* были выявлены 63 пациента с мутациями в 3 и 4 экзоне, не было выявлено статистически значимого влияния этих мутаций на терапевтический эффект анти-EGFR терапии. Авторы отмечают, что, возможно, четких результатов не получено из-за сравнительно небольшой выборки пациентов с мутациями в 3 и 4 экзонах. Аналогичные результаты были продемонстрированы при интеграции результатов нескольких подобных клинических испытаний в мета-анализе [13].

По сути, остается неясным вопрос — какие именно мутации в обозначенных кодонах являются клинически значимыми? Стоит отметить,

Характеристики мутаций в гене *KRAS*

Минимальный список мутаций гена <i>KRAS</i> , рекомендованный RUSSCO	Онкогенность		Частоты встречаемости, %		Регистрируемые мутации	
	ClinVar	Sloan Kettering Cancer Center	My Cancer Genome	Cook et al. [10]	National Cancer Institute	Mayo Clinic Laboratories
<i>KRAS</i> (2 экзон)						
c. 35 G>A(p.G12D)	O	O	12,83	12,09	+	+
c. 35 G>T(p.G12V)	O	O	8,92	9,34	+	+
c. 35 G>C(p.G12A)	O	O	1,93	1,91	+	+
c. 34 G>T(p.G12C)	O	O	3,22	2,85	+	+
c. 34 G>A(p.G12S)	O	O	1,67	1,81	+	+
c. 34 G>C(p.G12R)	O	O	0,40	0,43	+	+
c.37_38delins2(p.G12F)	N/A	LO	N/A	0,02	-	-
c. 38 G>A(p.G13D)	O	O	7,33	7,12	+	+
c. 38 G>C(p.G13A)	N/A	LO	N/A	N/A	+	-
c. 37 G>T(p.G13C)	N/A	O	N/A	0,34	+	-
c. 37 G>A(p.G13S)	N/A	LO	N/A	N/A	-	-
c. 37 G>C(p.G13R)	N/A	LO	N/A	0,05	+	-
c. 38 G>T(p.G13V)	N/A	O	N/A	N/A	+	-
<i>KRAS</i> (3 экзон)						
c. 176 C>A(p.A59E)	N/A	LO	N/A	N/A	-	-
c. 176 C>G(p.A59G)	N/A	O	N/A	N/A	-	-
c. 175 G>T(p.A59S)	N/A	N/A	0,20	N/A	-	-
c. 175 G>A(p.A59T)	N/A	O	N/A	N/A	-	-
c. 183 A>C(p.Q61H)	O	O	0,95	0,77	-	-
c. 181 C>G(p.Q61E)	N/A	LO	N/A	0,05	-	-
c. 183 A>T(p.Q61H)	N/A	O	0,95	0,77	+	+
c. 181 C>A(p.Q61K)	N/A	LO	N/A	0,27	-	+
c. 182 A>T(p.Q61L)	O	O	0,35	0,43	+	+
c. 182 A>C(p.Q61P)	N/A	LO	N/A	0,02	-	-
c. 182 A>G(p.Q61R)	O	O	0,30	0,39	-	+
<i>KRAS</i> (4 экзон)						
c. 351 A>C(p.K117N)	N/A	O	0,46	0,43	-	-
c. 351 A>T(p.K117N)	LO	O	0,46	0,43	-	-
c. 349 A>G(p.K117E)	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-
c. 350 A>G(p.K117R)	N/A	LO	N/A	0,05	-	-
c. 436 G>C(p.A146P)	N/A	LO	0,09	N/A	-	-
c. 436 G>A(p.A146T)	N/A	O	2,57	2,46	+	+
c. 437 C>T(p.A146V)	N/A	LO	0,58	0,53	-	-

Примечание: O – Oncogenic, LO – Likely Oncogenic.

Characteristics of *KRAS* gene mutations

Minimum list of <i>KRAS</i> gene mutations, recommended by RUSSCO	Oncogenicity		Frequency, %		Mutation detected by	
	ClinVar	Sloan Kettering Cancer Center	My Cancer Genome	Cook et al.	National Cancer Institute	Mayo Clinic Laboratories
<i>KRAS</i> (2nd exon)						
c. 35 G>A(p.G12D)	O	O	12,83	12,09	+	+
c. 35 G>T(p.G12V)	O	O	8,92	9,34	+	+
c. 35 G>C(p.G12A)	O	O	1,93	1,91	+	+
c. 34 G>T(p.G12C)	O	O	3,22	2,85	+	+
c. 34 G>A(p.G12S)	O	O	1,67	1,81	+	+
c. 34 G>C(p.G12R)	O	O	0,40	0,43	+	+
c.37_38delins2(p.G12F)	N/A	LO	N/A	0,02	-	-
c. 38 G>A(p.G13D)	O	O	7,33	7,12	+	+
c. 38 G>C(p.G13A)	N/A	LO	N/A	N/A	+	-
c. 37 G>T(p.G13C)	N/A	O	N/A	0,34	+	-
c. 37 G>A(p.G13S)	N/A	LO	N/A	N/A	-	-
c. 37 G>C(p.G13R)	N/A	LO	N/A	0,05	+	-
c. 38 G>T(p.G13V)	N/A	O	N/A	N/A	+	-
<i>KRAS</i> (3rd exon)						
c. 176 C>A(p.A59E)	N/A	LO	N/A	N/A	-	-
c. 176 C>G(p.A59G)	N/A	O	N/A	N/A	-	-
c. 175 G>T(p.A59S)	N/A	N/A	0,20	N/A	-	-
c. 175 G>A(p.A59T)	N/A	O	N/A	N/A	-	-
c. 183 A>C(p.Q61H)	O	O	0,95	0,77	-	-
c. 181 C>G(p.Q61E)	N/A	LO	N/A	0,05	-	-
c. 183 A>T(p.Q61H)	N/A	O	0,95	0,77	+	+
c. 181 C>A(p.Q61K)	N/A	LO	N/A	0,27	-	+
c. 182 A>T(p.Q61L)	O	O	0,35	0,43	+	+
c. 182 A>C(p.Q61P)	N/A	LO	N/A	0,02	-	-
c. 182 A>G(p.Q61R)	O	O	0,30	0,39	-	+
<i>KRAS</i> (4th exon)						
c. 351 A>C(p.K117N)	N/A	O	0,46	0,43	-	-
c. 351 A>T(p.K117N)	LO	O	0,46	0,43	-	-
c. 349 A>G(p.K117E)	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-
c. 350 A>G(p.K117R)	N/A	LO	N/A	0,05	-	-
c. 436 G>C(p.A146P)	N/A	LO	0,09	N/A	-	-
c. 436 G>A(p.A146T)	N/A	O	2,57	2,46	+	+
c. 437 C>T(p.A146V)	N/A	LO	0,58	0,53	-	-

Note: O – Oncogenic, LO – Likely Oncogenic.

что клиническая значимость мутаций в кодонах 61 и 146 изучена достаточно хорошо [14], тогда как убедительных данных о клинической значимости мутаций в кодонах 59 и 117 найти не удалось. Согласно базам данных Sloan Kettering Cancer Center [15] и ClinVar [16] мутации с. 176 C>A (A59E), с. 175 G>T (A59S), с. 349 A>G (K117E), с. 350 A>G (K117R) либо не классифицируются с точки зрения онкогенности, либо их можно отнести лишь к категории «likely oncogenic» (вероятно онкогенные), соответственно, рекомендации по анализу этих мутаций для анти-EGFR терапии выглядят слабо обоснованными.

Частоты встречаемости мутаций в гене *KRAS*

Другим важным параметром при определении необходимого спектра анализируемых мутаций является частота встречаемости этих мутаций. В таблице приведены данные по частотам встречаемости ряда минорных мутаций в кодонах 59, 61, 117, 146 на основе базы данных My Cancer Genome [11] и на основе работы J.H. Cook и соавт. [10]. Данные по массовому параллельному секвенированию демонстрируют крайне незначительные частоты встречаемости мутаций в кодонах 59 и 117. Так, при секвенировании 4145 образцов ДНК из опухолей в работе J.H. Cook и соавт. [10] не было выявлено ни одного мутантного варианта кодона 59, а для кодона 117 было выявлено 18 пациентов с мутацией K117N и 2 пациента с мутацией K117R (суммарно — менее 0,5 %). Мутация K117E не выявлена вовсе. Аналогичные данные приведены в базе данных My Cancer Genome [11] (см. табл.).

Из таблицы видно, что частоты всех выявленных мутаций в кодоне 59 суммарно составляют не более 0,2%, в кодоне 117 — менее 1%.

Редкая мутация в кодоне 59 описана в единичном случае и среди российских пациентов. Авторы отмечают, что это единственный случай среди 2000 проанализированных образцов [17].

Что касается мутаций в 117 кодоне, то единственная мутация в этом кодоне (K117N) выявляется с частотой около 0,5 %, остальные мутации в сумме составляют менее 0,1 %. При таком незначительном количестве пациентов трудно себе представить какие-либо клинические испытания, выполненные с привлечением пациентов исключительно с такими мутациями. Соответственно, вопрос о клинической значимости этих мутаций при использовании анти-EGFR терапии остается открытым.

Интересно, что две авторитетные организации — Национальный Институт Рака (National

Cancer Institute) и Майо клиника (Mayo Clinics) в 2023–2024 гг. разместили на своих сайтах список мутаций в гене *KRAS*, которые необходимо тестировать в клетках опухолей при колоректальном раке [18, 19] (см. табл.). Видно, что и тот и другой список не включают мутации в кодонах 59 и 117.

В 2024 г. на сайте RUSSCO появился «Минимальный список мутаций генов RAS для тестирования при раке толстой кишки» («Приложение Б») [20].

В отличие от международных рекомендаций (ASCO, ESMO, NCCN) список указывает конкретные мутации гена *KRAS*, которые надо анализировать. К сожалению, какие-то обоснования выбора мутаций не приведены. Предлагаемый «минимальный» список включает как онкогенные (активирующие) мутации, так и мутации, которые классифицируются как «возможно онкогенные». Согласно базе данных Sloan Kettering Cancer Center [15] в приведенном списке из 31 мутации 11 мутаций относятся к категории «likely oncogenic» и 2 мутации вообще не классифицированы (т.е. суммарно более 40 % от общего числа мутаций не классифицируются как онкогенные). А в базе данных ClinVar [16] для 64 % мутаций из «минимального» списка не приведена классификация с точки зрения онкогенности. Все эти мутации имеют частоту встречаемости меньше 1 % (см. табл.), включение таких крайне редких мутаций с неопределенной клинической значимостью в «минимально необходимый для тестирования список» вряд ли выглядит обоснованным.

Заключение

Резюмируя приведенные данные можно заключить, что анализ минорных мутаций в гене *KRAS*:

- клинически обоснован для мутаций Q61H, Q61R, Q61L, Q61K в кодоне 61, 3 экзон, для мутации A146T в кодоне 146, 4 экзон [13];
- не имеет статистически значимых клинических обоснований для мутаций A146V, A146P, в 4 экзоне;
- не обоснован для мутаций в кодоне 59, т.к. мутации в этом кодоне встречаются с частотами менее 0,1 %.

В целом стоит отметить тенденцию на минимизацию списков мутаций необходимых для анализа в мире (см. табл.), что находится в противоречии к явно избыточному списку мутаций, представленному RUSSCO как «минимальный» список. Необоснованное расширение списка мутаций может привести к неопределенностям в организации выполнения анализов, к избыточному расходованию ресурсов, к некорректным за-

ключениям по лечению пациентов на основании выявленных редких мутаций с неопределенной клинической значимостью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Conflict of interest
 The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки
Financing
 The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
 Фомин И.Н. — работа над рукописью, обсуждение статьи;
 Коваленко С.П. — концепция, написание основного текста.
Authors' contributions
 The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.
 Fomin I.N. — prepared the manuscript, conducted the discussion of the article;
 Kovalenko S.P. — provided the idea of publication, drafted the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lièvre A., Bachet J., Le Corre D., et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* American Association for Cancer Research. 2006; 66(8): 3992–3995.-DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0191.
- Allegra C.J., Rumble R.B., Hamilton S.R., et al. Extended RAS gene mutation testing in metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: American society of clinical oncology provisional clinical opinion update 2015. *Journal of Clinical Oncology.* American Society of Clinical Oncology. 2016; 34(2): 179-185.-DOI: 10.1200/JCO.2015.63.9674.
- Bokemeyer C., Köhne C.-H., Ciardiello F., et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer.* Pergamon. 2015; 51(10): 1243-1252.-DOI: 10.1016/j.ejca.2015.04.007.
- COSMIC v101, released 19-NOV-24. COSMIC / Catalogue of Somatic Mutations in Cancer.-URL: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic> (17.09.2024).
- Cervantes A., Adam R., Roselló S., et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* Elsevier Ltd. 2023; 34(1): 10-32.-DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.
- Douillard J.-Y., Oliner K.S., Siena S., et al. Panitumumab–FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).* 2013; 369(11): 1023-1034.-DOI: 10.1056/NEJMoa1305275.
- De Roock W., De Vriendt V., Normanno N., et al. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: Implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *The Lancet Oncology.* Elsevier. 2011; 12(6): 594-603.-DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70209-6.
- Wójcik P., Kulig J., Okoń K., et al. KRAS mutation profile in colorectal carcinoma and novel mutation--internal tandem duplication in KRAS. *Pol J Pathol.* 2008; 59(2): 93-96.
- Yuen S.T., Davies H., Chan T.L., et al. Similarity of the phenotypic patterns associated with BRAF and KRAS mutations in colorectal neoplasia. *Cancer Research.* 2002; 62(22): 6451-6455.-URL: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/62/22/6451/509508/Similarity-of-the-Phenotypic-Patterns-Associated>.
- Cook J.H., Melloni G.E., Gulhan D.C., et al. The origins and genetic interactions of KRAS mutations are allele- and tissue-specific. *Nature Communications.* 2021; 12(1): 1808.-DOI: 10.1038/s41467-021-22125-z.
- Home — My Cancer Genome.-URL: <https://www.mycancergenome.org/> (17.09.2024).
- Ciardiello F., Lenz H.J., Kohne C.H., et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. 2014; 32: 3506-3506.-DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.3506.
- Sorich M.J., Wiese M.D., Rowland A., et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of Oncology.* Elsevier. 2015; 26(1): 13-21.-DOI: 10.1093/annonc/mdu378.
- Loupakis F., Ruzzo A., Cremolini C., et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *British Journal of Cancer.* 2009; 101: 715–721.-DOI: 10.1038/sj.bjc.6605177.
- KRAS | OncoKB™. Memorial Sloan Kettering Cancer Center.-URL: <https://www.oncokb.org/gene/KRAS> (16.09.2024).
- KRAS[gene] — ClinVar. National Library of Medicine (NCBI). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar> (accessed: 26.09.2024).
- Кит О.И., Тимошкина Н.Н., Гвалдин Д.Ю., et al. Клинические случаи метастатического колоректального рака, ассоциированные с мутациями A146V, A59G гена KRAS. *Сеченовский вестник.* 2023; 14(2): 49-56.-DOI: 10.47093/2218-7332.2023.14.2.49-5. [Kit O.I., Timoshkina N.N., Gvaldin D.Yu., et al. Case report of metastatic colorectal cancer associated with KRAS A146V and A59G mutations. *Sechenov Medical Journal. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.* 2023; 14(2): 49-56.-DOI: 10.47093/2218-7332.2023.14.2.49-5 (in Rus)].
- KRAS | EOD Data SEER*RSA.National Cancer Institute (NCI). SEER Registrar Staging Assistant.-URL: [\(https://staging.seer.cancer.gov/eod_public/input/3.1/colon_rectum/kras/?breadcrumbs=\(~view_schema~,~colon_rectum~\)\)](https://staging.seer.cancer.gov/eod_public/input/3.1/colon_rectum/kras/?breadcrumbs=(~view_schema~,~colon_rectum~)) (16.09.2024).
- KRAS — Overview: KRAS Somatic Mutation Analysis, Tumor. Mayo Foundation for Medical Education and Research.-URL: <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/overview/610679#Clinical-and-Interpretive> (16.09.2024).
- Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли.* 2023; 13(3s2): 425-482.-DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482. [Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Practical recommendations for drug treatment of cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. Practical recommendations RUSSCO, part 1. *Malignant Tumors.* 2023; 13(3s2): 425-482.-DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482 (in Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 17.10.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 22.10.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Иван Николаевич Фомин / Ivan N. Fomin / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2794-0604>

Сергей Петрович Коваленко / Sergey P. Kovalenko/ ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6903-4239>

