

*Н.Н. Мазуренко, И.М. Гагарин, И.В.Цыганова,
В.В. Мочальникова, В.В. Бредер, В.А. Горбунова*

ЧАСТОТА И СПЕКТР МУТАЦИЙ KRAS В МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН, Москва

Мутации KRAS у больных с метастатическим колоректальным раком (КРР) являются негативным маркером эффективности анти-EGFR терапии и имеют прогностическое значение. Генотипирование KRAS проводилось в материале от больных с метастатическим КРР. Мутации KRAS определяли в опухолевой ДНК из архивных биопсий 573 пациентов, используя полугнездовой вариант ПЦР и секвенирование. Мутации во 2 экзоне гена KRAS выявлены в 36,3% случаев КРР, при этом чаще у женщин (41,1%), чем у мужчин (31,2%, $p=0,015$). Выявлено 8 типов KRAS мутаций, наиболее часто встречаются замены G12D (33,7%), G12V (32,7%) и G13D (12,5%). Обнаружены различия в частоте и спектре мутаций KRAS в КРР разной локализации; в опухолях прямой кишки доминирует мутация G12V (39%). У российских больных КРР наблюдается более высокая частота мутации G12V и более низкая частота мутации G13D, чем у пациентов из Европы, что, не исключено, следует учитывать при оценке ответа пациентов с КРР с различным мутантным статусом KRAS на химио- и таргетную терапию.

Ключевые слова: ген KRAS, колоректальный рак, спектр мутаций

Колоректальный рак (КРР) занимает одно из лидирующих мест в России и мире среди причин онкологической заболеваемости и смертности. Несмотря на постоянное совершенствование химиотерапии, продолжительность жизни больных с метастазирующим КРР остается короткой. В последнее время вошли в практику препараты на основе моноклональных антител — цетуксимаб (Эрбитукс, моноклональные химерные антитела человек-мышь IgG1) и панитумумаб (Вектибикс, человеческие моноклональные антитела IgG2κ), мишенью которых является рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). У пациентов с метастатическим КРР и диким типом KRAS терапия первой линии цитостатиками (FOLFOX или FOLFIRI) в сочетании с цетуксимабом или панитумумабом увеличивает ответ, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных [21]. Несмотря на инак-

тивацию EGFR моноклональными антителами, у больных с мутациями KRAS или BRAF имеет место независимая активация KRAS-MAPK каскада; поэтому необходимым условием применения таргетной терапии препаратами цетуксимаб и панитумумаб является отсутствие мутантного KRAS у больных КРР [1].

Развитие колоректального рака рассматривают как многоступенчатый процесс накопления генетических нарушений [24]. Мутация KRAS является одним из ранних генетических нарушений и ключевых событий для прогрессии аденомы в рак [22]. Мутации вызывают усиление связывания ГТФ и снижение ГТФ-азной активности KRAS, что приводит к постоянной активации передачи сигнала, в частности, на BRAF, PI3K и др. мишени [23]. 95–97% мутаций локализованы в кодонах G12 и G13 во втором экзоне гена KRAS, кодирующем ГТФ-связывающую петлю, и большинство исследований ограничиваются анализом именно этих мутаций [19]. Соответствие данных об обнаружении мутаций KRAS в первичном колоректальном раке и метастазах наблюдается в 92–96% случаев [6, 17], что позволяет использовать архивные образцы первичной опухоли для обнаружения мутации у больных метастатическим КРР.

KRAS также вовлечен в процессы инвазии и метастазирования, и выявление мутаций KRAS часто рассматривается как негативный прогностический фактор при КРР [3, 9]. Тип аминокислотной замены в 12 и 13 положении белка KRAS влияет на силу связывания ГТФ. В группе наиболее распространенных мутаций мутация G12V ассоциирована со значительно более высокой смертностью от колоректального рака [9]. Больные КРР с различными мутациями KRAS отличаются по ответу на химио- и таргетную терапию [8, 20]. Особый интерес представляет ассоциация мутации KRAS с локализацией опухоли, полом, возрастом и этнической принадлежностью пациентов КРР [4, 16].

В настоящей работе впервые проведен анализ частоты и спектра мутаций гена KRAS у большой группы российских больных с метастатическим КРР.

Материалы и методы

Определение мутаций в гене KRAS проводили на архивном материале 573 больных с метастатическим КРР, которые поступили в 2009-2011 гг. в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН и другие клиники. Пересмотр препаратов, морфологическая характеристика и гистологическая верификация опухолевой и нормальной ткани проведены в отделении патологической анатомии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Мутации в гене KRAS исследовали в препаратах ДНК, полученных с помощью протеиназы К из опухолевых клеток после макродиссекции депарафинизированных срезов опухолевых биопсий. Мутации определяли в полугнездовой ПЦР с праймерами, выбранными в результате биоинформационного анализа, сначала ко 2 экзону KRAS (Ex2KRAS_for 5'-ATGACTGAATATAAACTTGTGG-3', Ex2KRAS_rev 5'-TTATCTGTAT CAAAGAATGGT-3'), а затем с праймерами, позволяющими получить более короткие перекрывающиеся ПЦР-продукты (Ex2KRAS_for 5'-ATGACTGAATATAA ACTTGTGG-3', Ex2KRASsh_re 5'-TGCATATGAAAACAAGATTTACC-3'). Продукты ПЦР после разделения и очистки секвенировали на ABI PRISM 3100-Avant с помощью реактивов ABI PRISM® BigDye™ Terminator Vol.3.1.

Результаты и обсуждение

Характеристика 573 больных КРР, которым проводили тестирование мутации гена KRAS, представлена в табл. 1. При этом не выявлено различий по возрасту и полу; 84% больных КРР были старше 50 лет. Различий в частоте КРР у мужчин и женщин в возрастных группах не наблюдалось. Локализация опухоли была известна для 449 больных: частота КРР возрастала в ряду: слепая кишка (7,6%), ободочная (18,3%), сигмовидная (31,4%) и прямая кишка (42,8%). Для 124 случаев точная локализация КРР неизвестна, из них в 107 случаях исследовали первичную опухоль, а в 17 — метастазы КРР. В материале от 13 больных КРР параллельно с первичной опухолью исследовали метастазы.

Анализ мутаций полугнездовым вариантом ПЦР с прямым секвенированием ДНК из первичной опухоли позволил выявить мутации в 12 и 13 кодонах экзона 2 KRAS у 204 из 556 (36,7%) больных КРР. Как отмечалось, в 13 случаях были исследованы первичная опухоль и метастаз(ы): мутации выявлены у 6 пациентов как в опухоли, так и в метастазе; у одного больного при исследовании первичной опухоли и трех метастазов мутация обнаружена только в одном из трех метастазов. У 17 больных исследовали только метастазы, мутации выявлены в 4 случаях. Таким образом, при анализе метастазов мутации выявлены у 33,3% (10/30) больных КРР. Суммарно мутации во 2 экзоне KRAS выявлены в 36,3% (208/573) случаев КРР.

Мутации KRAS в КРР у женщин встречались чаще (122/297, 41,1%), чем у мужчин (86/276, 31,2%), $p=0,015$. Частота мутации KRAS в КРР

у больных в возрасте до 50 лет была несколько ниже (33,3%, 30/90), чем после 50 лет (38,1%, 170/446). Среди больных КРР до 70 лет мутации KRAS чаще выявлены у женщин; при этом достоверные различия отмечены только в возрастной группе 61–70 лет ($p=0,016$). Напротив, у больных старше 70 лет мутации чаще встречались у мужчин ($p=0,012$) (рис. 1).

Спектр мутаций во 2 экзоне гена KRAS представлен в табл. 2; для сравнения приведены данные нескольких исследований других авторов [5, 10, 12, 15, 16]. 86,5% мутаций выявлено в 12 кодоне (180/208) и 13,5% — в 13 кодоне KRAS. Наиболее часто встречаются мутации G12D (33,7% всех мутаций KRAS), G12V (32,7%) и G13D (12,5%). Мутация G12V в результате трансверсии (GGT>GTT, замена гуанина на тимин) максимально усиливает сродство ГТФ-азы KRAS к ГТФ и характеризует наиболее агрессивный фенотип в культурах опухолевых клеток [2]. Как видно из данных, представленных в табл. 2, частота мутации G12V у российских больных КРР значительно выше (32,7%), чем у пациентов из Европы и Северной Америки (18–26%), тогда как мутация G13D встречается

Таблица 1

Характеристика 573 больных КРР, тестированных на мутацию KRAS

Клинические характеристики		n
Пол	Мужчины	276 (48,2%)
	Женщины	297 (51,8%)
Средний возраст	Мужчины (16–81)	57 лет
	Женщины (30–78)	59 лет
Локализация КРР известна (n=449)	Слепая кишка	34 (7,6%)
	Ободочная кишка	82 (18,3%)
	Сигмовидная кишка	141 (31,4%)
	Прямая кишка	192 (42,8%)
Локализация КРР неизвестна (n=124)	Толстая кишка	107
	Метастазы в печень	17

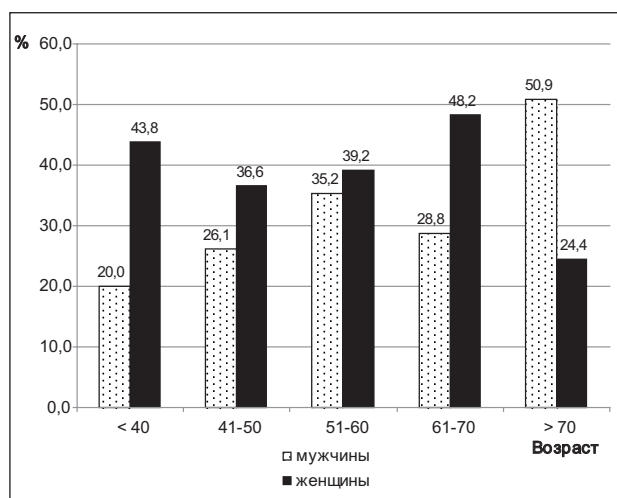


Рис. 1. Частота мутаций KRAS в колоректальном раке у больных разного пола и возраста.

существенно реже (12,5%), чем в указанной популяции (20–29%).

Интерес представлял также анализ частоты и спектра мутаций в КРР различной локализации. Точная локализация известна для 449 случаев КРР, суммарно мутации выявлены в 38,1% опухолей, частота мутаций KRAS в различных отделах толстой и прямой кишки колебалась от 35 до 40% (табл. 3). В то же время, спектр мутаций KRAS существенно отличался в опухолях проксимального и дистального отделов толстой кишки. В опухолях слепой кишки обнаружены два типа мутации KRAS — G12D (83%) и G12A, в ободочной кишке — пять мутаций, причем, преобладают мутации G12D (41%) и G13D (28%), вызванные транзициями (GGT>GAT, замена гуанина на аденин). В сигмовидной кишке наблюдается шесть типов мутаций и растет частота мутаций G12V (30%), G12C и G12S, вызванных трансверсиями (замена гуанина на тимин или цитозин). В опухолях прямой кишки выявлено 7 мутаций; преобладают трансверсии, причем мутация G12V (39%) встречается чаще, чем G12D (24%).

Следует отметить, что тестирование больных КРР на мутации KRAS входит в число необходимых исследований перед назначением терапии моноклональными антителами против EGFR [1, 18]. Согласно опросам зарубежных врачей, число больных метастатическим КРР, которым проведено тестирование мутации KRAS возросло с 3% в 2008 г. до 47% в 2009 г. и 69% в 2011 г. [7]. По данным этих авторов, частота

мутаций KRAS в КРР варьирует в зависимости от стран и расы пациентов и растет в ряду: Азия (24%), Европа (36%), Латинская Америка (40%). По другим данным, частота мутаций в гене KRAS у представителей стран Азии, Австралии, США и Канады составляет 28–35% [9, 12, 16, 19]. В странах Европы, по данным разных авторов, частота мутаций KRAS варьирует в пределах 35–45% [10, 19]. Несмотря на то, что в последнее время разработано много новых методов тестирования мутаций, более 80% анализов мутаций KRAS проводится прямым секвенированием [7, 19].

Тестирование опухолевой ДНК методом полугнездовой ПЦР с последующим секвенированием позволило, по нашим данным, выявить мутации KRAS у 36,7% больных метастатическим КРР. При исследовании метастазов мутации выявлены в 33,3%, что может быть связано с гетерогенностью опухолей или небольшим количеством случаев. Метод полугнездовой ПЦР позволяет определить мутации не менее чем в 5% мутантной ДНК [5], тогда как прямое секвенирование определяет мутацию не менее, чем в 20% клеток [19].

Частота мутаций KRAS в ткани КРР у российских женщин оказалась достоверно выше, чем у мужчин ($p=0,015$). Данные литературы по этому вопросу противоречивы. По данным многоцентрового исследования RASCAL, различия в частоте мутаций в опухолях КРР в зависимости от стадии, размера, пола, возраста и географического положения не выявлены, что

Таблица 2

Частота и спектр мутаций KRAS в 573 случаях колоректального рака

Страна, ссылка	кол-во случаев КРР	% мутаций	Частота отдельных мутаций (%) во 2 экзоне KRAS							
			G12D	G12V	G13D	G12C	G12A	G12S	G12R	G13C
Россия	573	36,3%	33,7	32,7	12,5	3,4	8,7	7,2	0,9	0,9
Нидерланды [5]	737	37%	28,5	26,6	22,0	6,4	6,1	6,1	2,7	0,4
Франция [10]	992	41,8%	37,5	18,7	20,8	8,5	5,7	4,9	2,3	0,8
Канада [12]	508	35%	31,6	18,0	29,2	11,8	5,1	4,5	0	0
Германия [14]	201	36,3%	34,2	17,8	20,5	8,2	8,2	9,6	1,4	0
США [15]	1413	31,8%	32,0	22,5	21,5	9,7	6,5	3,9	0,7	0,4

Таблица 3

Спектр мутаций KRAS у 449 больных с различной локализацией

Локализация опухоли	n	Мутации KRAS		Число случаев							
		Число	%	G12D	G12V	G13D	G12C	G12A	G12S	G13R	G13C
Слепая кишка	34	12	35,3	10				2			
Ободочная кишка	82	33	40,2	14	6	9		1	3		
Сигмовидная кишка	141	55	39,0	21	17	4	1	8	2		2
Прямая кишка	192	71	37,0	17	28	9	4	5	6	2	
ВСЕГО	449	171	38,1	36,3%	29,8%	12,9%	2,9%	9,3%	6,4%	1,1%	1,1%

может быть связано со сбором информации из большого числа клиник разных стран, использовавших также и разные методы анализа мутаций [3]. Испанские, японские и китайские исследователи наблюдали более высокую частоту мутаций в опухолях у женщин [6, 9, 19], хотя различия не всегда статистически достоверны.

Анализ частоты мутаций KRAS в различных возрастных группах больных КРР показал, что частота мутаций выше в опухолях у женщин в возрасте до 70 лет, тогда как после 70 лет мутации чаще в опухолях у мужчин (рис. 1). Это коррелирует с данными норвежских исследователей, которые показали, что KRAS-мутации достоверно реже встречаются у мужчин до 40 лет, чем у женщин с опухолями ободочной кишки, но в старшем возрасте мутации у мужчин встречаются чаще, чем у женщин. Обратная зависимость наблюдалась у больных с раком прямой кишки. Авторы считают, что при этом активированы различные, в том числе, KRAS-независимые, сигнальные пути.

Частота мутаций KRAS у российских больных КРР соответствует данным литературы, однако, выявлены отличия в спектре мутаций: у российских пациентов наблюдается более высокая частота мутации G12V (32,7%) и более низкая частота мутаций G13D (12,5%), чем у европейских и северо-американских больных [5, 10, 12, 15, 16].

Важные выводы получены при анализе спектра мутаций KRAS в различных отделах толстой и прямой кишки. Число типов мутаций KRAS возрастает от двух в слепой кишке до семи в прямой кишке. При этом меняется спектр мутаций KRAS: мутация G12D составляет 83% в слепой кишке и падает до 24% в прямой кишке, но при этом растет процент мутаций G12V, G12C за счет трансверсии. Именно мутация G12V у больных раком прямой кишки встречается чаще других. Повышенную частоту мутации G12V при раке прямой кишки наблюдали и голландские исследователи [5].

Мутация G12V характеризует наиболее агрессивный фенотип опухоли в культурах клеток [2]. Использование микроаррей-техники показало, что в клетках колоректального рака Colo 741 с мутацией G12V нарушена экспрессия генов, связанных с клеточным циклом, апоптозом и метаболизмом азота, что изменяет выживаемость и пролиферацию клеток по сравнению с диким типом KRAS. В клетках колоректального рака с мутацией G12D имеются другие функциональные изменения, связанные с организацией хроматина и клеточной адгезией, и не затронуты гены, связанные с апоптозом [11]. Мутация G12V связана с плохим прогнозом КРР у человека [9], в частности, она ассоциирована с 50%-ным уве-

личением риска рецидива или смерти пациентов КРР со стадией Duke C [3]. Предполагают, что варианты мутаций KRAS при КРР обусловлены особенностями питания; так, трансверсию G>T, вызывающую мутацию G12V, связывают с высоким уровнем потребления жиров [18].

В последнее время возник интерес к исследованию ответа больных КРР с различными мутациями KRAS на химио- и таргетную терапию. Мышечные клетки колоректального рака с мутацией G12V KRAS нечувствительны к цетуксимабу, тогда как с мутацией G13D — чувствительны [2]. Пациенты с КРР и мутацией G13D хуже отвечают на первую линию химиотерапии, чем больные с другими мутациями KRAS [8], хотя это не подтвердилось при лечении оксалиплатином [14]. Впервые различия в ответе больных на цетуксимаб в комбинации с химиотерапией или в монорежиме в зависимости от типа мутации (улучшение общей и безрецидивной выживаемости у больных с мутацией G13D) выявили W. De Roock и соавт. в 2010г. [8]. Ретроспективный анализ ответа 1378 пациентов в исследованиях CRYSTAL и OPUS показал, что добавление цетуксимаба к химиотерапии достоверно улучшает безрецидивную выживаемость и опухолевый ответ, но не общую выживаемость больных КРР с мутацией G13D по сравнению с пациентами с мутацией в кодоне G12 KRAS [15]. В трех рандомизированных ретроспективных исследованиях по лечению КРР панитумумабом это наблюдение не подтвердилось, хотя и были выявлены отличия в ответе больных с разными мутациями KRAS [14]. По последним данным, статистически значимое улучшение общей выживаемости при лечении панитумумабом в сочетании с FOLFOX наблюдается у больных КРР, в опухолях которых отсутствуют мутации во 2, 3 и 4 экзонах генов KRAS и NRAS [13].

Очевидно, необходимы дальнейшие исследования роли и значения вариантов мутаций генов RAS в канцерогенезе КРР и ответе больных на лечение, однако, уже сегодня для проведения индивидуализированной терапии больных КРР важно иметь данные о статусе гена KRAS в опухолевой ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allegra C.J., Jessup J.M., Somerfield M.R. et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy // J. Clin. Oncol. — 2009. — № 27. — P. 2091–2096.
2. Al-Mulla F., Milner-White E.J., Going J.J. et al. Structural differences between valine-12 and aspartate-12 Ras proteins may modify carcinoma aggression // J. Pathol. — 1999. — Vol. 187. — P. 433–438.

3. Andreyev H. J. N., Norman A.R., Cunningham D. et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study // *Br. J. Cancer.* — 2001. — Vol. 85. — P. 692–696.
4. Breivik J., Meling G.I., Spurrkland A. et al. K-ras mutation in colorectal cancer: relations to patient age, sex and tumour location // *Br. J. Cancer.* — 1994. — Vol. 69 — P. 367–371.
5. Brink, A.F. de Goeij, M.P. Weijenberg, et al. K-ras oncogene mutations in sporadic colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study // *Carcinogenesis.* — 2003. — Vol. 24. — P. 703–710
6. Cejas P., López-Gómez M., Aguayo C. et al. KRAS mutations in primary colorectal cancer tumors and related metastases: a potential role in prediction of lung metastasis // *PLoS ONE.* — 2009. — Vol. 4. — e 8199.
7. Ciardiello F., Tiepar S., Normanno N. et al. Uptake of KRAS mutation testing in patients with metastatic colorectal cancer in Europe, Latin America and Asia // *Target Oncol.* — 2011 — Vol. 6 — P. 133–145.
8. De Roock W., Jonker D.J., Di Nicolantonio F., et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab // *JAMA.* — 2010. — Vol.304. — P. 1812–1820.
9. Imamura Y, Morikawa T, Liao X, et al. Specific mutations in KRAS codons 12 and 13, and patient prognosis in 1075 BRAF wild-type colorectal cancers // *Clin Cancer Res.* — 2012. — Vol. 18. — P. 4753–4763.
10. Lamy A, Blanchard F, Le Pessot F. et al. Metastatic colorectal cancer KRAS genotyping in routine practice: results and pitfalls // *Mod. Pathol.* — 2011. — Vol. 24. — P. 1090–1100.
11. Monticone M, Biollo E, Maffei M. et al. Gene expression deregulation by KRAS G12D and G12V in a BRAF V600E context // *Mol.Cancer.* — 2008. — Vol. 16. — №7. — P. 92.
12. Ogino S., Jeffrey A. Meyerhardt J.A. et al. KRAS mutation in stage III colon cancer and clinical outcome following inter group trial CALGB 89803 // *Clin Cancer Res.* — 2009 — Vol. 15 — P. 7322–7329.
13. Oliner K.S., Douillard J-Y., Siena S. et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment for metastatic colorectal cancer // *ASCO 2013, Permanent Abstract ID: 3511.*
14. Peeters M., Douillard J.Y. Van Cutsem E. et al. Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31. — P. 759–765.
15. Reinacher-Schick A., Schulmann K., Modest D.P. et al. Effect of KRAS codon 13 mutations in patients with advanced colorectal cancer (advanced CRC) under oxaliplatin containing chemotherapy. Results from a translational study of the AIO colorectal study group // *BMC Cancer.* — 2012. — Vol. 12. — P. 349.
16. Samowitz W.S., Curtin K., Schaffer D. et al. Relationship of Ki-ras mutations in colon cancers to tumor location, stage and survival: A population based study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers and Prevention.* — 2000. — Vol. 9. — P. 1193–1197.
17. Santini D., Loupakis F., Vincenzi B. et al. High concordance of KRAS status between primary colorectal tumors and related metastatic sites: implications for clinical practice // *Oncologist.* — 2008. — P. 1270–1275.
18. Slattery M.L., Curtin K., Anderson K. et al. Associations between dietary intake and Ki-ras mutations in colon tumors: a population-based study // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60. — P. 6935–6941.
19. Tan C., Du X. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer // *World J. Gastroenterol.* — 2012 — Vol. 18.— P. 5171–5180.
20. Tejpar S., Celik I., Schlichting M. et al. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 30. — P. 3570–3577.
21. Van Cutsem E, Köhne C.H., Hitre E. et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — №14. — P. 1408–1417.
22. Velho S., Moutinho C., Cirnes L. et al. BRAF, KRAS and PIK3CA mutations in colorectal polyps and cancer: Primary or secondary genetic events in colorectal carcinogenesis? // *BMC Cancer.* — 2008. — Vol. 8. — P. 255.
23. Vetter, I.R. A. Wittinghofer. The guanine nucleotide-binding switch in three dimensions // *Science.* — 2001. — Vol. 294. — P. 1299–1304
24. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R. et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 319. — P. 525–532.

*N.N. Mazurenko, I.M. Gagarin, I.V. Tsyganova,
V.V. Mochalnikova, V.V. Breder, V.A.Gorbunova*

THE FREQUENCY AND SPECTRUM OF KRAS MUTATIONS IN METASTATIC COLORECTAL CANCER

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center Moscow

KRAS mutations in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) are a negative marker of the effectiveness of anti-EGFR therapy and have prognostic significance. KRAS genotyping was performed in the material from patients with metastatic CRC. KRAS mutations were determined in tumor DNA from archival biopsies of 573 patients using PCR and sequencing. Mutations in the exon 2 of the KRAS gene were detected in 36.3% of cases of CRC, while often in women (41.1%) than in men (31.2%). There were identified eight types of KRAS mutations, the most frequent — replacement of G12D (33,7%), G12V (32,7%) and G13D (12,5%). There were revealed differences in the frequency and spectrum of KRAS mutations in CRC of various locations; in tumors of the rectum dominated mutation G12V (39%). The Russian CRC patients find out a higher frequency of mutations G12V and a lower frequency of mutations G13D, than patients from Europe and it should be taken into account when assessing the response of CRC patients with different mutant KRAS status on chemotherapy and targeted therapy.

Поступила в редакцию 08.05.2013