

© Федянин М.Ю.^{1,2,3}, Цуканов А.С.⁴

Письмо в редакцию о статье И.Н. Фомина и С.П. Коваленко «Какие минорные мутации необходимо анализировать в гене *KRAS* в клетках опухоли при колоректальном раке?»

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Mikhail Yu. Fedyanin^{1, 2, 3}, Aleksey S. Tsukanov⁴

Letter to the Editor Regarding the Article by the Authors: I.N. Fomin and S.P. Kovalenko “Which Minor *KRAS* Gene should be Analyzed in Colorectal Cancer?”

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

²City Budgetary Hospital MMCC Kommunarka, HDM, Moscow, the Russian Federation

³National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, the Russian Federation

⁴Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

В письме в редакцию приводятся комментарии к статье авторов И.Н. Фомина и С.П. Коваленко «Какие минорные мутации необходимо анализировать в гене *KRAS* в клетках опухоли при колоректальном раке?» от экспертов рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций по лечению рака ободочной и прямой кишки. Авторами рассмотрены как молекулярно-генетические, так и клинические аспекты.

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

Для цитирования: Федянин М.Ю., Цуканов А.С. Письмо в редакцию о статье И.Н. Фомина и С.П. Коваленко «Какие минорные мутации необходимо анализировать в гене *KRAS* в клетках опухоли при колоректальном раке?». *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (2): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2275

The Letter to the Editor provides comments on the article by I.N. Fomin and S.P. Kovalenko “Which minor *KRAS* gene should be analyzed in colorectal cancer?” by experts from the working group on the development and revision of clinical guidelines for the treatment of colorectal cancer. The authors reviewed both molecular genetic and clinical aspects.

Keywords: colorectal cancer; *KRAS* gene; activating mutations

For citation: Mikhail Yu. Fedyanin, Aleksey S. Tsukanov. Letter to the editor regarding the article by the authors: I.N. Fomin and S.P. Kovalenko “Which minor *KRAS* gene should be analyzed in colorectal cancer?” *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 00-00. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2275

✉ Контакты: Федянин Михаил Юрьевич, fedyaninmu@mail.ru

В № 1 (2025) журнала «Вопросы онкологии» вышла статья авторов И.Н. Фомина и С.П. Коваленко [1]. В первую очередь хотелось бы выразить благодарность сотрудникам фирмы «Биолинк» за освещение столь важной проблемы, как молекулярно-генетическое тестирование при метастатическом раке толстой кишки. Во-вторых, поблагодарить редакцию журнала «Вопросы онкологии» за возможность прокомментировать ряд положений данной работы.

Во введении авторы озвучивают следующий тезис: «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». Согласны, что данный формат именно «неоднозначный», так как в настоящее время даже в России в монотерапии при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) и в комбинации с

анти-EGFR при раке толстой кишки уже зарегистрирован препарат, ингибирующий *KRAS*^{G12C}. Регистрация стала возможна из-за относительно положительных результатов исследований III фазы [2, 3]. Можно было бы говорить, что данный вариант мутации при раке толстой кишки встречается всего ~ в 3 %, но в абсолютных цифрах это порядка 845 пациентов в год, без учета накопленной выживаемости; но и у генетиков, и клиницистов не вызывает сомнений в необходимости тестирования и не менее редких альтераций, например MSI/dMMR, которая при метастатическом раке толстой кишки встречается в 4 % наблюдений [4], мутации в гене *BRAF* V600, которая встречается в РФ в 5 % [5]. Более того, в 2025–2026 гг. войдут в практику препараты, ингибирующие *KRAS*^{G12X}, например дараксонрасиб [6]. И объяснить пациентам, что ему не могут назначить новый препарат, так как применялась неадекватная тест-система, очень трудно. Таким образом, использовать тест-системы, которые не могут указать на локализацию мутации и ограничивать ответ в заключении генетической лаборатории «выявлена мутация в 12–13 кодонах гена *KRAS*», видится, мало сказать, несовременным, а в этическом плане — несколько сомнительным. Кроме этого, приходится повторять тестирование, а если учесть, что мутации в 12–13 кодонах гена *KRAS* встречаются ~ 40 % пациентов с колоректальным раком, то вопрос, что дешевле для системы здравоохранения — сделать полноценную тест-систему или повторять тестирование 40 % пациентов, становится риторическим. Все перечисленное потребовало внесения в клинические рекомендации по лечению рака толстой кишки в РФ положения о необходимости указания выявленной мутации.

Вторым моментом, на который авторы в большей степени обращали внимание в своей статье, стала неоднозначность положения о необходимости расширенного тестирования гена *KRAS* с целью назначения или неназначения анти-EGFR антител при метастатическом раке толстой кишки и публикации списка минимально необходимого спектра альтераций гена в национальных клинических рекомендациях по лечению колоректального рака. Здесь следует указать, что во введении, говоря о значимости мутаций вне 12–13 кодонов гена *KRAS*, авторами даются ссылки на статьи 2015 и 2016 гг. При этом онкология и тем более онкогенетика являются наиболее быстро развивающимися клиническими и научными дисциплинами. Так, в августе 2021 г. была опубликована работа Loree J. и соавт. по функциональным характеристикам вариантов в генах *KRAS* и *NRAS*, в которой был проведен анализ 114 вариантов

[7]. В статье варианты в кодонах гена *KRAS* 59, 61, 117 и 146 были озаглавлены как расширенные, а за пределами этих кодонов — как атипичные. Всего в анализ включены данные 9485 пациентов, а варианты были обнаружены у 4596 (48,5 %). Во втором экзоне гена *KRAS* было обнаружено 3582/9485 (37,8 %), в кодонах 59, 61, 117 и 146 — 898/9485 (9,5 %), а атипичные — 116/9485 (1,2 %). Вывод данной работы по результатам проведенного функционального анализа звучал однозначно и был вынесен в ее абстракт: «Все мутации экзона 2 *KRAS* и расширенного RAS оказались активирующими!» [7]. Именно это и послужило причиной включения кодонов 59, 61, 117 и 146 во все дальнейшие рекомендации (ESMO, NCCN), начиная с 2022 г., а впоследствии и в отечественные рекомендации. Более того, в рекомендациях NCCN по лечению рака толстой кишки методом выбора генотипирования статуса *KRAS* и *NRAS* является NGS [8].

В заключении авторами делается вывод об отсутствии целесообразности исследования вариантов в кодоне 59 «так как мутации в этом кодоне встречаются с частотами менее 0,1 %». Это утверждение полностью противоречит данным Имянитова Е.Н. и соавт., которые были опубликованы в 2023 г. [4] и получены на максимальной в нашей стране выборке пациентов с колоректальным раком, включающей 8355 больных. Согласно данным этой научной публикации, в кодоне 59 встречается 0,8 % от всех описанных вариантов гена *KRAS*. Кроме того, в этой же статье говорится об обнаружении клинически значимых вариантов A146V и A146P у 57 больных, что составило 1,4 % от всех активирующих вариантов. Фраза в заключении о том, что «стоит отметить тенденцию на минимизацию списков мутаций, необходимых для анализа, в мире» не подтверждена ни одним цитированием и не выдерживает критики, поскольку если следовать подобной логике, к настоящему моменту не появлялось бы десятков научных и клинических статей о целесообразности изучения вариантов за пределами 12 и 13 кодонов гена *KRAS*.

Если рассматривать с точки зрения клинической составляющей тезис о неправомерности расширения тестирования, в настоящее время ключевые исследования при изучении эффективности анти-EGFR антител направлены на выделение наиболее чувствительной к данному классу препаратов популяции пациентов с метастатическим раком толстой кишки. В случае назначения анти-EGFR антител при имеющихся данных за резистентность (редкие мутации в гене *KRAS*, мутации в гене *NRAS*, мутации в гене *BRAF* и т.д.) отмечается ухуд-

шение выживаемости, так как этим пациентам требуется другой вариант режима системного противоопухолевого лечения. К примеру, оперируя данными более современных работ, можно привести результаты рандомизированного исследования III фазы PARADIGM, в котором провели сравнение эффективности комбинации режима FOLFOX с панитумумабом (анти-EGFR антитела) или бевацизумабом (анти-VEGFA антитела) среди пациентов с диким типом генов *RAS* (MEBGEN™ RASKET KIT, который находит еще и 29 минорных вариантов). При этом именно на этой популяции пациентов отмечено статистически значимое улучшение общей выживаемости при назначении анти-EGFR антител в сравнении с комбинацией с бевацизумабом. Исследователи не остановились и решили провести дополнительный анализ по поиску мутаций резистентности к анти-EGFR антителам, расширили тест-систему и провели анализ циркулирующей опухолевой ДНК. Было выявлено порядка 20,8 % наблюдений с альтерациями резистентности к анти-EGFR при левосторонней локализации опухоли и 49,7 % при правосторонней локализации. В популяции пациентов с нарушениями анти-EGFR антитела определяли повышение относительного риска смерти (OR 1,13, *p* for interaction 0,037) [9].

Таким образом, дальнейшее развитие клинических рекомендаций в отношении применения биомаркеров при раке толстой кишки будет нацелено на совершенствование работы лабораторий и производителей тест-систем, чтобы минимизировать негативный эффект для пациентов. Повторимся, назначение анти-EGFR на основании результатов заключения, которое основано на применении тест-системы, оценивающей только экзон 2 гена *KRAS* и не учитывает редкие альтерации, определяет ухудшение результатов лечения, не говоря уже о клинической и финансовой токсичности, так как стоимость анти-EGFR антител значимо выше бевацизумаба. Наличие данной дискуссии в журнале лишний раз подтверждает правильность публикации списка мутаций в рамках клинических рекомендаций, так как если бы этого не было, то можно предположить, что производители тест-систем даже не обратили внимания на необходимость изменений в практике.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Федянин М.Ю. — работа над рукописью;

Цуканов А.С. — работа над рукописью, обсуждение статьи.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Fedyanin M.Yu. — drafting of the text;

Tsukanov A.S. — drafting, discussion.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2188. [Fomin I.N., Kovalenko S.P. What minor *KRAS* mutations should be analyzed in colorectal cancer? *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2188 (In Rus)].
2. de Langen A., Johnson M., Mazieres J., et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with *KRAS*^{G12C} mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; 401 (10378): 733-746.-DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00221-0.
3. Fakih M., Salvatore L., Esaki T., et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated *KRAS* G12C. *N Engl J Med*. 2023; 389(23): 2125-2139.-DOI: 10.1056/NEJMoa2308795
4. Martianov A., Mitiushkina N., Ershova A., et al. *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *HER2* and *MSI* Status in a Large Consecutive Series of Colorectal Carcinomas. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(5): 4868.-DOI: 10.3390/ijms24054868.
5. Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х.-М., Демидова И.А., et al. Колоректальный рак с мутацией в гене *BRAF* в Российской Федерации: эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования. Медицинский совет. 2021; (4S): 52-63.-DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63. [Fedyanin M., Ehlsnukaeva Kh., Demidova I., et al. Incidence and prognostic factors in patients (pts) with mutant *BRAF* (mBRAF) metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021; (4S): 52-63.-DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63 (In Rus)].
6. Garrido-Laguna I., Wolpin B.M., Park W., et al. Safety, efficacy, and on-treatment circulating tumor DNA (ctDNA) changes from a phase I study of RMC-6236, a RAS(ON) multi-selective, tri-complex inhibitor, in patients with RAS mutant pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *J Clin Oncol*. 2025; 43(4_suppl): 722-722.-DOI: 10.1200/jco.2025.43.4_suppl.722.
7. Loree J.M., Wang Y., Syed M.A., et al. Clinical and functional characterization of Atypical *KRAS*/*NRAS* Mutations in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(16): 4587-98.-DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-21-0180.
8. NCCN Guidelines Version 1.2025 Colon Cancer.-URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf (13.02.2025).
9. Shitara K., Muro K., Watanabe J., et al. Baseline ctDNA gene alterations as a biomarker of survival after panitumumab and chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Nat Med*. 2024; 30(3): 730-9.-DOI: 10.1038/s41591-023-02791-w.

Поступила в редакцию / Received / 12.02.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 26.02.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID ID

Михаил Юрьевич Федянин / Mikhail Yu. Fedyanin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>, eLibrary SPIN: 4381-5628, Researcher ID (WOS): J-3378-2013, Author ID (Scopus): 37018258700.

Алексей Сергеевич Цуканов / Aleksey S. Tsukanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-7462>, eLibrary SPIN: 4005-0998, Researcher ID (WOS): I-9729-2014, Author ID (Scopus): 56108852700.

