



KRAS gene mutation status in colorectal cancer in the Republic of Kazakhstan: Results of the first multicentre retrospective study

Kaldygu Smagulova

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
Kazakh National Research Institute of Oncology and Radiology
050000, Abai Ave., 91, Almaty, Kazakhstan
<https://orcid.org/0000-0002-1647-8581>

Saken Khaydarov*

PhD, Assistant Professor
S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University
050012, Tole Bi Str., 94, Almaty, Kazakhstan
<https://orcid.org/0000-0001-7770-8427>

Dilyara Kaidarova

Doctor of Medical Sciences, Professor
S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University
050012, Tole Bi Str., 94, Almaty, Kazakhstan
<https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>

Emil Makimbetov

Doctor of Medical Sciences, Professor
Kyrgyz-Russian Slavic University
720000, Kyiv Str., 44, Bishkek, Kyrgyz Republic
<https://orcid.org/0000-0002-1580-3530>

Innara Turkpenova

PhD, Medical Oncologist
S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University
050012, Tole Bi Str., 94, Almaty, Kazakhstan
<https://orcid.org/0000-0002-8603-6674>

Abstract. Colorectal cancer ranks third worldwide in terms of the number of new cases and second in terms of cancer-related mortality. KRAS gene status determines the eligibility for anti-EGFR therapy; however, prior to this study, data on Kazakh patients had only been collected in individual clinics and had not been collated. The aim was to determine the frequency and spectrum of KRAS mutations in patients with verified colorectal cancer across several oncology centres in Kazakhstan and to assess their association with clinical and epidemiological parameters. This retrospective, multicentre study included 332 patients with morphologically confirmed stage II-IV colorectal cancer. Mutation status was determined using real-time allele-specific polymerase chain reaction on FFPE tissue blocks. The Pearson's χ^2 test (Fisher's exact test for small expected frequencies) was used to compare groups; the strength of association was assessed using the odds ratio with a 95% confidence interval; logistic regression was applied for multivariate analysis. A KRAS mutation was detected in 149 patients ($44.9 \pm 2.7\%$), whilst the wild-type was found in 183 ($55.1 \pm 2.7\%$). The majority of mutations (80.5%) occurred at codon 12, with the most common variants being G12D (32.2%), G12V (24.8%) and G13D (19.5%). No statistically significant association was found between mutation status and gender ($p = 0.46$), ethnicity ($p = 0.30$), age ($p = 0.29$) or tumour site ($p = 0.45-0.74$ depending on the grouping); in the multivariate model, none of these factors proved to be an independent predictor. The frequency of KRAS mutations in the Kazakh cohort (44.9%) falls within the global range of 40-45%, and the pattern of variants mirrors the findings of major international studies. The results confirm the need for routine extended RAS testing in cancer centres in Kazakhstan

Keywords: codon 12 mutation; targeted therapy; anti-EGFR; molecular oncology; gene polymorphism

Smagulova K, Khaydarov S, Kaidarova D, Makimbetov E, Turkpenova I. KRAS gene mutation status in colorectal cancer in the Republic of Kazakhstan: Results of the first multicentre retrospective study. Eurasian Health J. 2025;18(1):133-44. DOI: 10.54890/1694-8882-2026-2-133

*Corresponding author [khaidarov.s@kaznmu.kz]



Copyright © The Author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Introduction

Colorectal cancer (CRC) claims hundreds of thousands of lives every year and remains one of the leading causes of cancer-related deaths. According to estimates by H. Sung *et al.* [1], CRC already ranked third globally in terms of incidence and second in terms of cancer-related mortality. According to data from S. Wu *et al.* [2], in 2022, approximately 1.93 million new cases and over 900,000 deaths from the disease were recorded worldwide – ranking third in terms of incidence and second in terms of mortality among all malignant tumours. F. Bray *et al.* [3] reported similar figures: colorectal cancer accounts for 9.6% of all cancer diagnoses and 9.3% of cancer deaths. E. Morgan *et al.* [4] predict a further increase in the burden of the disease by 2040, primarily in countries with economies in transition – including, in all likelihood, the states of Central Asia, where dietary patterns are changing and coverage by early-detection programmes is declining. The KRAS gene encodes small GTPase – one of the key components of the EGFR-RAS-RAF-MEK-MAPK signalling cascade. Under normal conditions, the protein switches between active (bound to GTP) and inactive (bound to GDP) states under the control of EGFR [5]. Point mutations in codons 12 and 13 of the second exon block the protein's intrinsic GTPase activity and lock it in a permanently active state, causing the signalling pathway to function independently of external receptor stimulation [6].

Clinically, this means that a mutant KRAS predicts a lack of response to anti-EGFR antibodies. C.S. Karapetis *et al.* [7] demonstrated this for cetuximab, whilst J.Y. Douillard *et al.* [8] did so for panitumumab. Based on these data, the US National Comprehensive Cancer Network, the European Society for Medical Oncology and the American Society of Clinical Oncology have included the determination of the mutation status of RAS family genes in the diagnostic algorithm for patients with metastatic CRC [9]. The frequency of mutations varies considerably between populations – ranging from 35 to 50% [5,10,11] – which is partly explained by ethnic and geographical differences among the cohorts studied. At the start of this study, no comprehensive data on the frequency of KRAS mutations in Kazakh patients with CRC had been published: the available information was scattered and limited to individual institutions. The aim of this study was to determine the frequency and spectrum of somatic KRAS mutations in a combined sample from several cancer centres across the country and to investigate whether they are associated with gender, age, ethnicity, tumour site and tumour stage.

Materials and Methods

Design, centres and sampling

This retrospective descriptive study covers the period from January 2020 to December 2024. Data were

collected at three institutions: the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty), the Almaty Regional Oncology Centre and – as a reference laboratory for the verification of some of the samples – at the Kyrgyz-Russian Slavic University (Bishkek). The study is not a national population-based registry: the sample was drawn from patients who presented at the centres listed and represents a clinical, rather than a population-based, cohort.

During the selection period, 418 patients aged 25-90 years with a diagnosis of stage II-IV adenocarcinoma of the colon or rectum were identified in the institutions' databases. Of these, 86 cases (20.6%) were excluded: 41 due to an insufficient amount of tumour material or a tumour cell content of less than 20%, 24 due to poor DNA quality upon re-testing, 15 due to concurrent malignant tumours at other sites, and 6 due to the absence of a signed informed consent form. A total of 332 patients were included in the final analysis. Surgical specimens accounted for 71% of the samples ($n = 236$), whilst diagnostic biopsies accounted for 29% ($n = 96$); the proportion of tumour cells in the selected sections, as determined by the pathologist, was at least 20% (median 45%).

Molecular testing

DNA was extracted from FFPE blocks using the QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Germany). The concentration and purity of the extracts were assessed using a NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, USA): samples were considered suitable if they had a DNA concentration of 10 ng/μl or higher, an A260/A280 ratio in the range of 1.8-2.0, and an A260/A230 ratio of at least 1.8; the concentration of double-stranded DNA was additionally verified fluorometrically on a Qubit 3.0 using the Qubit dsDNA HS Assay Kit. Samples that failed quality control were either re-extracted or excluded from the analysis (these cases are accounted for in the 24 exclusions described above).

KRAS status at codons 12 and 13 was determined by allele-specific real-time polymerase chain reaction (PCR) using the theascreen KRAS RGQ PCR Kit (Qiagen, Germany) on a Rotor-Gene Q amplifier. The test system detects six variants: G12A (c.35G > C), G12C (c.34G > T), G12D (c.35G > A), G12S (c.34G > A), G12V (c.35G > T) and G13D (c.38G > A). Each sample was tested in duplicate; in the event of a discrepancy in the results, the analysis was repeated on a new aliquot. Positive and negative controls from the kit were used in each run. The results were interpreted using Rotor-Gene Q Series Software and independently verified by two laboratory specialists.

Statistical analysis

Data were analysed using SPSS Statistics v.26.0 (IBM, USA). Quantitative variables are described as $M \pm SD$,

whilst qualitative variables are described as absolute numbers and proportions with standard error ($P \pm m$). The Pearson's χ^2 test was used to compare frequencies between groups, whilst Fisher's exact test was used when the expected frequencies in the table cells were less than 5. The strength of the association between categorical variables was assessed using the odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI); binary logistic regression was applied for a multivariate assessment of the combined effect of gender, age, ethnicity, localisation and stage on mutation status. A p-value of < 0.05 was adopted as the significance threshold; results in the range $0.05 \leq p < 0.10$ are designated as a statistically non-significant trend and are not interpreted as evidence of an association. The study protocol was approved by the Local Biomedical Ethics Committee of Asfendiyarov Kazakh National Medical University and was conducted in accordance with the principles of the World Medical Association [12]. All patients signed an informed consent form.

Limitations of the study

This study has a retrospective design and combines data from several, rather than all, of the country's cancer

centres; thus, it cannot be considered population-based in the strict sense. Molecular testing was limited to KRAS codons 12 and 13; codons 59, 61, 117 and 146, as well as NRAS and BRAF status, were not investigated, although current guidelines require their analysis prior to the initiation of anti-EGFR therapy [9,13]. Data on survival and treatment response were not included in the study. These limitations should be taken into account when interpreting the results and when planning future prospective studies using an expanded RAS/BRAF panel and NGS sequencing.

Results

Overall frequency and spectrum of KRAS mutations

Of 332 samples, a KRAS mutation was detected in 149 ($44.9 \pm 2.7\%$), whilst the wild-type form was found in 183 ($55.1 \pm 2.7\%$) (Table 1). Of the 149 mutations, 120 (80.5%) were localised in codon 12 and 29 (19.5%) in codon 13 (Table 2). The most common variant was G12D – 48 cases (32.2%), followed by G12V – 37 (24.8%) and G13D – 29 (19.5%); G12A, G12S and G12C were detected less frequently – in 20 (13.4%), 8 (5.4%) and 7 (4.7%) cases, respectively (Tables 1-2).

Table 1. KRAS gene mutation status in a cohort of patients with CRC (n = 332)

KRAS status	Absolute number	% ($M \pm m$)
Wild type	183	55.1 ± 2.7
Mutant type	149	44.9 ± 2.7
Total	332	100

Source: authors' own data

Table 2. Spectrum of somatic mutations in the KRAS gene (n = 149)

Mutation variant	n	%	Codon
G12D	48	32.2	12
G12V	37	24.8	12
G12A	20	13.4	12
G13D	29	19.5	13
G12S	8	5.4	12
G12C	7	4.7	12
Total for codon 12	120	80.5	12
Total for codon 13	29	19.5	13
Total number of mutations	149	100.0	-

Source: authors' own data

From a clinical perspective, two facts are particularly important. Firstly, the proportion of wild-type cases (55.1%) represents the upper limit of the proportion of patients for whom anti-EGFR therapy may, in principle, be indicated in the context of metastatic disease, provided that extended RAS/BRAF testing does not reveal any other contraindications. Secondly, the G12C variant, despite its modest proportion (4.7%), has specific practical significance: specific inhibitors (sotorasib, adagrasib) already exist

for this variant, making its detection a clinical objective in its own right, rather than merely a point of descriptive statistics.

Gender, ethnicity, age

Of the 332 patients, 182 were women ($54.8 \pm 2.7\%$) and 150 were men ($45.2 \pm 2.7\%$). The mutation was detected in 64 men ($42.7 \pm 4.0\%$) and 85 women ($46.7 \pm 3.7\%$); the difference was not statistically significant ($\chi^2 = 0.54$; $p = 0.46$) (Table 3).

Table 3. Frequency of KRAS gene mutations by gender (n = 332)

Gender	Total	Wild-type	Mutated
Men	150 (45.2 ± 2.7%)	86 (57.3 ± 4.0%)	64 (42.7 ± 4.0%)
Women	182 (54.8 ± 2.7%)	97 (53.3 ± 3.7%)	85 (46.7 ± 3.7%)
Total	332	183 (55.1%)	149 (44.9%)

Source: authors' own data

The patients were divided into two groups according to their ethnic origin: those of Asian origin (Kazakhs, Uyghurs, Koreans and others) – 162 people (48.8%) and those of European origin (Russians, Germans, Ukrainians and others) – 170 people (51.2%). A KRAS mutation was detected in 68 out of 162 (42.0 ± 3.9%) patients in the first group and in 81 out of 170 (47.6 ± 3.8%) in the second; the difference was not statistically significant ($\chi^2 = 1.08$; $p = 0.30$). However, the G12D variant was numerically predominant in the group of European origin

(40.7% of all mutations in this group), whilst the G12V variant was predominant in the group of Asian origin (36.8%). Given that the overall frequency of mutations did not differ between the groups, this difference in the spectrum of variants should more correctly be regarded as a preliminary observation requiring verification in a larger sample, rather than as an established ethnic pattern. The patients' ages ranged from 25 to 79 years ($M \pm SD = 56.4 \pm 10.5$ years). The frequency of mutated KRAS by age group is shown in Table 4.

Table 4. Frequency of KRAS gene mutations by age group (n = 332)

Age (years)	n (%)	Wild-type	Mutated
25-43	36 (10.8%)	23 (63.9 ± 8.0%)	13 (36.1 ± 8.0%)
44-59	171 (51.5%)	99 (57.9 ± 3.8%)	72 (42.1 ± 3.8%)
60-74	114 (34.3%)	56 (49.1 ± 4.7%)	58 (50.9 ± 4.7%)
75-89	11 (3.3%)	5 (45.5 ± 15.0%)	6 (54.5 ± 15.0%)
Total	332	183 (55.1%)	149 (44.9%)

Source: authors' own data

A comparison of the four age groups as a whole revealed no significant differences ($\chi^2 = 3.72$; $df = 3$; $p = 0.29$). In a combined analysis of patients under 60 years of age (n = 207, 85 with the mutation, 41.1%) and those aged 60 and over (n = 125, mutation present in 64, 51.2%), the difference approaches the significance threshold but does not reach it ($\chi^2 = 3.24$; $p = 0.07$) – this represents a trend towards a higher frequency of the mutation in the older age group, rather than a proven association.

Tumour location and stage

The tumour was localised in the rectum and rectosigmoid region in 185 patients (55.7%), in the left-sided colon in 99 (29.8%), and in the right-sided colon in 48 (14.5%). A KRAS mutation was detected in 24 of 48 patients with right-sided tumours (50.0%), in 43 of 99 with left-sided tumours (43.4%) and in 82 of 185 with rectal tumours (44.3%). When analysed using the χ^2 test, adjusted for the number of cells, this difference did not reach statistical significance either in the pairwise comparison of right-sided and left-sided tumours ($\chi^2 = 0.56$; $p = 0.45$; OR = 1.30, 95% CI 0.65-2.60), nor when comparing all three groups simultaneously ($\chi^2 = 0.62$; $df = 2$; $p = 0.74$). Thus, despite the visually higher proportion of mutations in right-sided tumours, no statistically significant association between KRAS mutation status and tumour topography was found in this sample – apparently due to the limited size of the right-sided tumour subgroup (n = 48).

By stage, the sample included patients with stage II (n = 64, 19.3%), stage III (n = 101, 30.4%) and stage IV (n = 167, 50.3%); there were no stage I cases according to the inclusion criteria. The frequency of KRAS mutations was 39.1% in stage II, 44.6% in stage III and 47.3% in stage IV; the differences were not statistically significant ($\chi^2 = 1.28$; $df = 2$; $p = 0.53$). In a binary logistic regression model including gender, age, ethnicity, tumour site and tumour stage, none of the predictors reached statistical significance at the $p < 0.05$ level; age came closest to the significance threshold ($p = 0.07$), which is consistent with the trend noted above in the pairwise comparisons. In other words, within the limits of the available sample, KRAS mutation status is not statistically dependent on any of the clinical and demographic characteristics studied.

Discussion

The prevalence of KRAS mutations in the cohort of this study – 44.9% – falls within the 35-45% range reported by M. Navarro-Jiménez *et al.* [5] for global distribution, and is close to the figure reported by A. Koulouridi *et al.* [10] for European patients (approximately 40%). The result most closely matching the findings of this study is that of an eight-year Turkish study by G. Kavgaci *et al.* [14] involving 10,754 patients – 46.6%. L.H. Araujo *et al.* [15] reported a rate of 48.1% in a Brazilian sample, whilst D. Lavacchi *et al.* [16] reported 38-45% in an Italian cohort. In a study of patients with CRC on the east coast of Malaysia, KRAS

mutations in codons 12 and 13 were detected in 36.4% of cases, with G12D, G12V and G13D being the most common variants [17]. Against this background, the Kazakh data do not appear to be an exception to the general picture.

The structure of the mutation spectrum also corresponds to the international pattern: the predominance of codon 12 and the order G12D > G12V > G13D replicates the hierarchy described by M. Navarro-Jiménez *et al.* [5] in a sample of over 2,000 cases of CRC (G12D > G12V > G13D > G12C > G12A > G12S). The only notable difference is a slightly higher proportion of G12A (13.4% compared with typical European values), a finding previously highlighted by D. Lavacchi *et al.* [16]. I.A. Prior *et al.* [6] consider such fluctuations to be normal inter-population variability rather than a distinct biological phenomenon.

Statistical analysis revealed no significant association between KRAS mutation status and gender, age, ethnicity, tumour location or tumour stage. This contradicts a number of studies in which, for example, right-sided tumours are associated with a higher frequency of KRAS/BRAF mutations [5,10]. The most likely explanation is the size of the subgroups: in this sample, there were only 48 right-sided tumours, and with such a small sample size, the study has low statistical power to detect moderate differences (the observed OR of 1.30 might have been statistically significant in a sample several times larger). The same applies to the trends observed for age ($p = 0.07$) and ethnicity ($p = 0.30$, with a difference in the predominant mutation variant between the groups) – both observations should be regarded as hypotheses to be tested in a larger, preferably multicentre, national sample, rather than as established patterns [18].

The absence of a statistical association does not negate the clinical significance of the mutation profile itself [19]. The G12D and G12V variants, which account for more than half of all mutations in the cohort of this study, are reliably associated with primary resistance to cetuximab and panitumumab [7,8]. G13D, previously considered potentially less resistant to anti-EGFR therapy, is now treated on a par with other activating variants in current guidelines [9]. Particular attention should also be given to G12C. Despite its relatively low prevalence (4.7%), this variant has become therapeutically important because targeted inhibitors, including sotorasib and adagrasib, have now been approved for clinical use [5,20]. Consequently, identification of the G12C mutation has independent therapeutic significance.

The results obtained confirm that, for cancer centres in Kazakhstan, testing for KRAS mutations at codons 12 and 13 is a necessary but not sufficient step prior to prescribing anti-EGFR therapy. C.J. Allegra *et al.* [9] and E. Van Cutsem *et al.* [13] advocate comprehensive RAS testing – KRAS at codons 59, 61, 117 and

146, as well as NRAS and BRAF – as a mandatory prerequisite before commencing treatment; a wild-type result at two KRAS codons does not in itself confirm the absence of RAS/RAF activation at other sites [21]. It is for this reason that 55.1% of patients with wild-type KRAS in this study should be regarded not as a ready-made group of candidates for anti-EGFR therapy, but as an upper estimate of such a group prior to extensive testing.

Conclusions

The frequency of KRAS gene mutations in patients with colorectal cancer in a combined cohort from several cancer centres in Kazakhstan was 44.9% (149 out of 332), which is in line with the global range of 40-45% and does not indicate any regional differences in this respect. Codon 12 predominated in the mutation spectrum (80.5%); the leading variants – G12D (32.2%), G12V (24.8%) and G13D (19.5%) – mirror the hierarchy described in major international studies. Of particular clinical significance is the high combined prevalence of G12D and G12V, which are associated with resistance to anti-EGFR therapy, as well as, separately, the prevalence of G12C (4.7%) as a marker for targeted therapy with KRAS-G12C inhibitors.

After recalculating the statistics, no statistically significant association was found between KRAS mutation status and gender ($p = 0.46$), age ($p = 0.29$), ethnicity ($p = 0.30$) or tumour site ($p = 0.45-0.74$); in a multivariate logistic model, none of these factors was an independent predictor. The observed trends regarding age ($p = 0.07$) and the distribution of variants across ethnic groups require verification in a larger sample. The KRAS wild-type at codons 12 and 13 was detected in 55.1% of patients; however, this alone is not sufficient grounds for prescribing anti-EGFR therapy: before a decision is made, extended RAS testing (codons 59, 61, 117, 146 of KRAS and NRAS) and BRAF, as required by current international guidelines. The results support the introduction of comprehensive molecular genetic testing (RAS/BRAF) into routine practice at oncology centres in Kazakhstan. It would be advisable to conduct further research in the form of prospective, multicentre studies using NGS sequencing, covering larger subgroups based on tumour site and ethnicity, and including data on patient survival.

Acknowledgements

The authors would like to thank the staff at cancer centres in the Republic of Kazakhstan for their assistance in establishing the clinical database for this study.

Funding

None.

Conflict of Interest

None.

References

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
- [2] Wu S, Zhang Y, Lin Z, Wei M. Global burden of colorectal cancer in 2022 and projections to 2050: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *BMC Cancer.* 2025;25(1):1770. DOI: [10.1186/s12885-025-15138-0](https://doi.org/10.1186/s12885-025-15138-0)
- [3] Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834)
- [4] Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabaasag CJ, Laversanne M, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut.* 2023;72(2):338–44. DOI: [10.1136/gutjnl-2022-327736](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327736)
- [5] Navarro-Jiménez M, González B, Mulet N, Hierro C, Alonso S. KRAS-targeted therapies in colorectal cancer: A systematic analysis of mutations, inhibitors, and clinical trials. *NPJ Precis Oncol.* 2025;9(1):380. DOI: [10.1038/s41698-025-01166-3](https://doi.org/10.1038/s41698-025-01166-3)
- [6] Prior IA, Hood FE, Hartley JL. The frequency of RAS mutations in cancer. *Cancer Res.* 2020;80(14):2969–74. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-19-3682](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3682)
- [7] Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-RAS mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1757–65. DOI: [10.1056/NEJMoa0804385](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804385)
- [8] Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023–34. DOI: [10.1056/NEJMoa1305275](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305275)
- [9] Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR, Mangu PB, Roach N, Hantel A, 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. *J Clin Oncol.* 2016;34(2):179–85. DOI: [10.1200/JCO.2015.63.9674](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.9674)
- [10] Koulouridi A, Karagianni M, Messaritakis I, Sfakianaki M, Voutsina A, Trypaki M, et al. Prognostic value of KRAS mutations in colorectal cancer patients. *Cancers (Basel).* 2022;14(14):3320. DOI: [10.3390/cancers14143320](https://doi.org/10.3390/cancers14143320)
- [11] Fernández Montes A, Alonso Orduña V, Asensio Martínez E, Rodríguez Salas N, Torres E, Cacho Lavín D, et al. The frequency of specific KRAS mutations, and their impact on treatment choice and survival, in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2023;28(10):e902–9. DOI: [10.1093/oncolo/oyad117](https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad117)
- [12] World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–4. DOI: [10.1001/jama.2013.281053](https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053)
- [13] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386–422. DOI: [10.1093/annonc/mdw235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235)
- [14] Kavgaci G, Akiva I, Ozon YH, Berkil H, Karadayi H, Dizdar O, et al. Evaluation of KRAS and NRAS mutations in metastatic colorectal cancer: An 8-year study of 10 754 patients in Turkey. *Mol Oncol.* 2025;19(10): 2967–77. DOI: [10.1002/1878-0261.70042](https://doi.org/10.1002/1878-0261.70042)
- [15] Araujo LH, Souza BM, Leite LR, Parma SAF, Lopes NP, Malta FSV, et al. Molecular profile of KRAS G12C-mutant colorectal and non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2021;21(1):193. DOI: [10.1186/s12885-021-07884-8](https://doi.org/10.1186/s12885-021-07884-8)
- [16] Lavacchi D, Fancelli S, Roviello G, Castiglione F, Caliman E, Rossi G, et al. Mutations matter: An observational study of the prognostic and predictive value of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer. *Front. Oncol.* 2022;12:1055019. DOI: [10.3389/fonc.2022.1055019](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1055019)
- [17] Hasbullah HH, Sulong S, Che Jalil NA, Abdul Aziz AA, Musa N, Musa M. KRAS mutational profiles among colorectal cancer patients in the East Coast of Peninsular Malaysia. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(5):822. DOI: [10.3390/diagnostics13050822](https://doi.org/10.3390/diagnostics13050822)
- [18] Sunagua Aruquipa M, D'Alpino Peixoto R, Jacome A, Cesar F, Lorandi V, Dienstmann R. Association of KRAS G12C status with age at onset of metastatic colorectal cancer. *Curr Issues Mol Biol.* 2024;46(2):1374–82. DOI: [10.3390/cimb46020088](https://doi.org/10.3390/cimb46020088)
- [19] Fakih MG. Metastatic colorectal cancer: Current state and future directions. *J Clin Oncol.* 2015;33(16):1809–24. DOI: [10.1200/JCO.2014.59.7633](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.7633)
- [20] Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRAS^{G12C} inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1207–17. DOI: [10.1056/NEJMoa1917239](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917239)
- [21] De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilaz G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):753–62. DOI: [10.1016/S1470-2045\(10\)70130-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70130-3)

Мутационный статус гена KRAS при колоректальном раке в Республике Казахстан: результаты первого мультицентрового ретроспективного исследования

Калдыгуль Смагулова

Кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор
Казахский национальный исследовательский институт онкологии и радиологии
050000, просп. Абая, 91, г. Алматы, Казахстан
<https://orcid.org/0000-0002-1647-8581>

Сакен Хайдаров

PhD, ассистент профессора
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
050012, ул. Толе би, 94, г. Алматы, Казахстан
<https://orcid.org/0000-0001-7770-8427>

Диляра Кайдарова

Доктор медицинских наук, профессор
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
050012, ул. Толе би, 94, г. Алматы, Казахстан
<https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>

Эмил Макимбетов

Доктор медицинских наук, профессор
Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б. Н. Ельцина
720000, ул. Киевская, 44, г. Бишкек, Кыргызская Республика
<https://orcid.org/0000-0002-1580-3530>

Иннара Туркпенова

PhD, медицинский онколог
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
050012, ул. Толе би, 94, г. Алматы, Казахстан
<https://orcid.org/0000-0002-8603-6674>

Аннотация. Колоректальный рак занимает третье место в мире по числу новых случаев и второе – по смертности от онкологических заболеваний. Статус гена KRAS определяет возможность назначения анти-EGFR-терапии, однако до настоящей работы данные по казахстанским пациентам собирались только в отдельных клиниках и не обобщались. Цель – определить частоту и спектр мутаций KRAS у пациентов с верифицированным колоректальным раком на базе нескольких онкологических центров Казахстана и оценить их связь с клинико-эпидемиологическими параметрами. В ретроспективное многоцентровое исследование включено 332 пациента с морфологически подтвержденным колоректальным раком II-IV стадии. Мутационный статус определяли методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени на материале FFPE-блоков. Для сравнения групп использовали критерий χ^2 Пирсона (точный критерий Фишера при малых ожидаемых частотах), силу связи оценивали через отношение шансов с 95% доверительного интервала; для многофакторного анализа применяли логистическую регрессию. Мутация KRAS обнаружена у 149 пациентов (44,9 ± 2,7%), дикий тип – у 183 (55,1 ± 2,7%). Основная часть мутаций (80,5%) приходилась на кодон 12, лидировали варианты G12D (32,2%), G12V (24,8%) и G13D (19,5%). Статистически значимой связи мутационного статуса с полом ($p=0,46$), этнической принадлежностью ($p=0,30$), возрастом ($p=0,29$) и локализацией опухоли ($p=0,45-0,74$ в зависимости от группировки) не выявлено; в многофакторной модели ни один из этих факторов не оказался независимым предиктором. Частота KRAS-мутаций в казахстанской когорте (44,9%) укладывается в мировой диапазон 40-45%, а структура спектра вариантов повторяет данные крупных международных исследований. Результаты подтверждают необходимость рутинного расширенного RAS-тестирования в онкологических центрах Казахстана

Ключевые слова: мутация кодона 12; таргетная терапия; анти-EGFR; молекулярная онкология; полиморфизм гена

Введение

Колоректальный рак (КРР) ежегодно уносит сотни тысяч жизней и остаётся одной из ведущих причин онкологической смертности. Согласно оценкам Н. Sung *et al.* [1], КРР уже занимал третье место в

мире по заболеваемости и второе – по онкологической смертности. По данным S. Wu *et al.* [2], в 2022 году в мире зарегистрировано около 1,93 млн новых случаев заболевания и свыше 900 тыс. смертей

от него – третье место по заболеваемости и второе по смертности среди всех злокачественных опухолей. F. Bray *et al.* [3] привели близкие цифры: на колоректальный рак приходится 9,6% всех онкологических диагнозов и 9,3% онкологической смертности. E. Morgan *et al.* [4] прогнозируют дальнейший рост бремени болезни к 2040 году, в первую очередь за счёт стран с переходной экономикой – в том числе, вероятно, и государств Центральной Азии, где меняется структура питания и снижается охват программами ранней диагностики. Ген KRAS кодирует малую ГТФазу – один из ключевых элементов сигнального каскада EGFR-RAS-RAF-MEK-MAPK. В норме белок переключается между активным (связан с ГТФ) и неактивным (связан с ГДФ) состояниями под контролем EGFR [5]. Точечные мутации в кодонах 12 и 13 второго экзона блокируют собственную ГТФазную активность белка и фиксируют его в постоянно активном состоянии, из-за чего сигнальный путь работает независимо от внешней стимуляции рецептора [6].

Клинически это означает, что мутантный KRAS предсказывает отсутствие ответа на анти-EGFR-антитела. C.S. Karapetis *et al.* [7] показали это для цетуксимаба, J.Y. Douillard *et al.* [8] – для панитумумаба. На основании этих данных Национальная всеобъемлющая онкологическая сеть США, Европейское общество медицинской онкологии и Американское общество клинической онкологии включили определение мутационного статуса генов семейства RAS в алгоритм обследования пациентов с метастатическим КРП [9]. Частота мутаций при этом заметно варьирует между популяциями – от 35 до 50% [5,10,11], что отчасти объясняется этническими и географическими различиями изучаемых когорт. К началу настоящей работы обобщённых данных о частоте KRAS-мутаций у казахстанских пациентов с КРП не публиковалось: имевшиеся сведения были разрозненными и ограничивались отдельными учреждениями. Целью работы было определить частоту и спектр соматических мутаций KRAS в объединённой выборке из нескольких онкологических центров страны и проверить, связаны ли они с полом, возрастом, этнической принадлежностью, локализацией и стадией опухоли.

Материалы и методы

Дизайн, центры и выборка

Ретроспективное описательное исследование охватывает период с января 2020 года по декабрь 2024 года. Материал собирался в трёх учреждениях: Казахском научно-исследовательском институте онкологии и радиологии (Алматы), Алматинском региональном онкологическом центре и – в качестве референс-лаборатории для верификации части образцов – на базе Кыргызско-Российского

Славянского Университета (Бишкек). Исследование не является национальным популяционным регистром: выборка сформирована из пациентов, обротившихся в перечисленные центры, и представляет клиническую, а не популяционную когорту.

За период отбора в базах учреждений идентифицировано 418 пациентов с диагнозом аденокарциномы толстой или прямой кишки II-IV стадии в возрасте 25-90 лет. Из них исключено 86 случаев (20,6%): 41 – из-за недостаточного количества опухолевого материала или содержания опухолевых клеток менее 20%, 24 – из-за неудовлетворительного качества ДНК при повторном контроле, 15 – из-за синхронных злокачественных опухолей иной локализации и 6 – из-за отсутствия оформленного информированного согласия. В итоговый анализ вошло 332 пациента. Операционный материал составил 71% образцов ($n = 236$), диагностические биопсии – 29% ($n = 96$); доля опухолевых клеток в отобранных срезах, по заключению патоморфолога, составляла не менее 20% (медиана 45%).

Молекулярное тестирование

ДНК выделяли из FFPE-блоков с помощью набора QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Германия). Концентрацию и чистоту препаратов оценивали на NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США): пригодными считались образцы с концентрацией ДНК от 10 нг/мкл, A260/A280 в диапазоне 1,8-2,0 и A260/A230 не ниже 1,8; концентрацию двунитевой ДНК дополнительно проверяли флуориметрически на Qubit 3.0 с набором Qubit dsDNA HS Assay Kit. Образцы, не прошедшие контроль качества, либо перекрестрагировали, либо исключали из анализа (эти случаи учтены в описанных выше 24 исключениях).

Статус KRAS в кодонах 12 и 13 определяли методом аллель-специфической real-time полимеразной цепной реакции (ПЦР) с набором theascreen KRAS RGQ PCR Kit (Qiagen, Германия) на амплификаторе Rotor-Gene Q. Тест-система выявляет шесть вариантов: G12A (с.35G > C), G12C (с.34G > T), G12D (с.35G > A), G12S (с.34G > A), G12V (с.35G > T) и G13D (с.38G > A). Каждый образец тестировали в двух повторностях; при расхождении результата анализ повторяли на новой аликвоте. В каждой постановке использовали положительный и отрицательный контроли из состава набора. Результаты интерпретировались программным обеспечением Rotor-Gene Q Series Software и независимо подтверждались двумя специалистами лаборатории.

Статистический анализ

Данные обрабатывали в SPSS Statistics v.26.0 (IBM, США). Количественные переменные описаны как $M \pm SD$, качественные – как абсолютные числа и доли со стандартной ошибкой ($P \pm m$). Для сравнения частот между группами использовали критерий

χ^2 Пирсона, а при ожидаемых частотах в ячейках таблицы менее 5 – точный критерий Фишера. Силу связи между категориальными признаками оценивали через отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ); для многофакторной оценки одновременного влияния пола, возраста, этнической принадлежности, локализации и стадии на мутационный статус применяли бинарную логистическую регрессию. Пороговым уровнем значимости принято $p < 0,05$; результаты в диапазоне $0,05 \leq p < 0,10$ обозначены как статистически незначимая тенденция и не интерпретируются как доказательство связи. Протокол одобрен Локальным комитетом по биомедицинской этике Казахского национального медицинского университета имени С. Д. Асфендиярова и соответствует принципам World Medical Association [12]. Все пациенты подписали информированное согласие.

Ограничения исследования

Работа имеет ретроспективный дизайн и объединяет данные нескольких, а не всех онкологических центров страны, поэтому не может считаться

популяционной в строгом смысле. Молекулярное тестирование ограничено кодонами 12 и 13 KRAS; кодоны 59, 61, 117 и 146, а также статус NRAS и BRAF не исследовались, хотя современные рекомендации требуют их анализа перед назначением анти-EGFR-терапии [9,13]. Данные о выживаемости и ответе на лечение в исследование не включались. Эти ограничения нужно учитывать при интерпретации результатов и при планировании последующих проспективных работ с расширенной панелью RAS/BRAF и NGS-секвенированием.

Результаты

Общая частота и спектр мутаций KRAS

Из 332 образцов мутация KRAS выявлена в 149 ($44,9 \pm 2,7\%$), дикий тип – в 183 ($55,1 \pm 2,7\%$) (Таблица 1). Из 149 мутаций 120 (80,5%) локализовались в кодоне 12 и 29 ($19,5\%$) – в кодоне 13 (Таблица 2). Чаще всего встречался вариант G12D – 48 случаев ($32,2\%$), за ним следовали G12V – 37 ($24,8\%$) и G13D – 29 ($19,5\%$); G12A, G12S и G12C выявлены реже – в 20 ($13,4\%$), 8 ($5,4\%$) и 7 ($4,7\%$) случаях соответственно (Таблицы 1-2).

Таблица 1. Мутационный статус гена KRAS в когорте пациентов с KPP (n = 332)

Статус KRAS	Абсолютное число	% (M ± m)
Дикий тип	183	$55,1 \pm 2,7$
Мутированный тип	149	$44,9 \pm 2,7$
Итого	332	100

Источник: данные авторов

Таблица 2. Спектр соматических мутаций гена KRAS (n = 149)

Вариант мутации	n	%	Кодон
G12D	48	32,2	12
G12V	37	24,8	12
G12A	20	13,4	12
G13D	29	19,5	13
G12S	8	5,4	12
G12C	7	4,7	12
Итого кодон 12	120	80,5	12
Итого кодон 13	29	19,5	13
Всего мутаций	149	100,0	-

Источник: данные авторов

С клинической точки зрения важны прежде всего два факта. Во-первых, доля дикого типа ($55,1\%$) – это верхняя граница доли пациентов, которым в принципе может быть показана анти-EGFR-терапия при метастатическом процессе, при условии, что расширенное тестирование RAS/BRAF не выявит других противопоказаний. Во-вторых, вариант G12C, несмотря на скромную долю ($4,7\%$), имеет отдельное практическое значение: для него уже существуют специфические ингибиторы

(соторасиб, адаграсиб), что делает его выявление самостоятельной клинической задачей, а не просто пунктом описательной статистики.

Пол, этническая принадлежность, возраст

Среди 332 пациентов женщины составили 182 человека ($54,8 \pm 2,7\%$), мужчины – 150 ($45,2 \pm 2,7\%$). Мутация выявлена у 64 мужчин ($42,7 \pm 4,0\%$) и 85 женщин ($46,7 \pm 3,7\%$); различие статистически незначимо ($\chi^2 = 0,54$; $p = 0,46$) (Таблица 3).

Таблица 3. Частота мутаций гена KRAS в зависимости от пола (n = 332)

Пол	Всего	Дикий тип	Мутированный тип
Мужской	150 (45,2 ± 2,7%)	86 (57,3 ± 4,0%)	64 (42,7 ± 4,0%)
Женский	182 (54,8 ± 2,7%)	97 (53,3 ± 3,7%)	85 (46,7 ± 3,7%)
Всего	332	183 (55,1%)	149 (44,9%)

Источник: данные авторов

По этнической принадлежности пациенты разделены на две группы: азиатского происхождения (казахи, уйгуры, корейцы и другие) – 162 человека (48,8%) и европейского происхождения (русские, немцы, украинцы и другие) – 170 человек (51,2%). Мутация KRAS обнаружена у 68 из 162 (42,0 ± 3,9%) пациентов первой группы и у 81 из 170 (47,6 ± 3,8%) – второй; различие не достигает значимости ($\chi^2 = 1,08$; $p = 0,30$). При этом в группе европейского происхождения численно преобладал вариант G12D (40,7%

всех мутаций в этой группе), а в группе азиатского происхождения – G12V (36,8%). Учитывая, что общая частота мутаций между группами не различалась, эту разницу в спектре вариантов правильнее рассматривать как предварительное наблюдение, требующее проверки на большей выборке, а не как установленную этническую закономерность. Возраст пациентов – от 25 до 79 лет ($M \pm SD = 56,4 \pm 10,5$ года). Частота мутированного KRAS по возрастным группам представлена в Таблице 4.

Таблица 4. Частота мутаций гена KRAS по возрастным группам (n = 332)

Возраст (лет)	n (%)	Дикий тип	Мутированный тип
25-43	36 (10,8%)	23 (63,9 ± 8,0%)	13 (36,1 ± 8,0%)
44-59	171 (51,5%)	99 (57,9 ± 3,8%)	72 (42,1 ± 3,8%)
60-74	114 (34,3%)	56 (49,1 ± 4,7%)	58 (50,9 ± 4,7%)
75-89	11 (3,3%)	5 (45,5 ± 15,0%)	6 (54,5 ± 15,0%)
Итого	332	183 (55,1%)	149 (44,9%)

Источник: данные авторов

Сравнение четырёх возрастных групп в целом не выявило значимых различий ($\chi^2 = 3,72$; $df = 3$; $p = 0,29$). При укрупнённом сравнении пациентов моложе 60 лет ($n = 207$, мутация у 85, 41,1%) и от 60 лет и старше ($n = 125$, мутация у 64, 51,2%) различие приближается к границе значимости, но её не достигает ($\chi^2 = 3,24$; $p = 0,07$) – это тенденция к более частому выявлению мутации в старшей возрастной группе, а не доказанная зависимость.

Локализация опухоли и стадия

Опухоль локализовалась в прямой кишке и ректосигмоидном отделе у 185 пациентов (55,7%), в левых отделах ободочной кишки – у 99 (29,8%), в правых – у 48 (14,5%). Мутация KRAS выявлена у 24 из 48 пациентов с правосторонней локализацией (50,0%), у 43 из 99 – с левосторонней (43,4%) и у 82 из 185 – с опухолью прямой кишки (44,3%). При пересчёте по критерию χ^2 с поправкой на количество ячеек это различие не достигает статистической значимости ни при попарном сравнении правой и левой локализации ($\chi^2 = 0,56$; $p = 0,45$; ОШ = 1,30, 95% ДИ 0,65-2,60), ни при сравнении всех трёх групп одновременно ($\chi^2 = 0,62$; $df = 2$; $p = 0,74$). Таким образом, вопреки визуальной более высокой доле мутаций при правосторонних опухолях, статистически подтверждённой связи мутационного статуса KRAS с топографией опухоли в данной выборке не установлено – по-видимому, из-за ограниченного размера подгруппы правосторонних опухолей ($n = 48$).

По стадиям в выборку вошли пациенты со II ($n = 64$, 19,3%), III ($n = 101$, 30,4%) и IV стадией ($n = 167$, 50,3%); случаев I стадии не было по критериям включения. Частота мутированного KRAS составила 39,1% при II стадии, 44,6% при III и 47,3% при IV; различия статистически незначимы ($\chi^2 = 1,28$; $df = 2$; $p = 0,53$). В бинарной логистической регрессии, включавшей пол, возраст, этническую принадлежность, локализацию и стадию опухоли, ни один из предикторов не достиг статистической значимости на уровне $p < 0,05$; ближе всего к границе значимости оказался возраст ($p = 0,07$), что соответствует тенденции, отмеченной выше при попарном сравнении. Иными словами, в пределах имеющейся выборки мутационный статус KRAS статистически не зависит ни от одной из изученных клинико-демографических характеристик.

Обсуждение

Частота KRAS-мутаций в когорте данного исследования – 44,9% – попадает в диапазон 35-45%, который приводят М. Navarro-Jiménez *et al.* [5] для мирового распределения, и близка к показателю А. Koulouridi *et al.* [10] для европейских пациентов (около 40%). Ближе всего к данным этого исследования результат восьмилетнего турецкого исследования G. Kavğacı *et al.* [14] на 10 754 пациентах – 46,6%. У L.H. Araujo *et al.* [15] по бразильской выборке получено 48,1%, у D. Lavacchi *et al.* [16] по итальянской когорте – 38-45%. В исследовании

пациентов с КРП на восточном побережье Малайзии мутации KRAS в кодонах 12 и 13 выявлены в 36,4% случаев, при этом наиболее распространёнными вариантами были G12D, G12V и G13D [17]. На этом фоне казахстанские данные не выглядят исключением из общей картины.

Структура спектра мутаций также совпадает с международной: доминирование кодона 12 и порядок G12D > G12V > G13D воспроизводит иерархию, которую M. Navarro-Jiménez *et al.* [5] описали на выборке более 2 000 случаев КРП (G12D > G12V > G13D > G12C > G12A > G12S). Единственное заметное отличие – несколько повышенная доля G12A (13,4% против типичных для Европы значений), на что уже обращали внимание D. Lavacchi *et al.* [16]. I.A. Prior *et al.* [6] считают такие колебания нормальной межпопуляционной вариабельностью, а не отдельным биологическим феноменом.

По результатам статистического анализа значимой связи мутационного статуса KRAS с полом, возрастом, этнической принадлежностью, локализацией и стадией опухоли не выявлено. Это расходится с рядом работ, где, например, правосторонняя локализация ассоциирована с более высокой частотой KRAS/BRAF-мутаций [5,10]. Наиболее вероятное объяснение – размер подгрупп: в данной выборке правосторонних опухолей было всего 48, и при такой численности исследование обладает низкой статистической мощностью для выявления умеренных различий (наблюдаемое ОШ = 1,30 могло бы стать значимым на выборке в несколько раз большей). То же касается тенденции по возрасту ($p = 0,07$) и по этнической принадлежности ($p = 0,30$, с различием в преобладающем варианте мутации между группами) – оба наблюдения стоит рассматривать как гипотезы для проверки в более крупной, желательно многоцентровой национальной выборке, а не как установленные закономерности [18].

Отсутствие статистической связи не отменяет клинического значения самого мутационного профиля [19]. Варианты G12D и G12V, на долю которых приходится больше половины всех мутаций в когорте данного исследования, надёжно ассоциированы с первичной резистентностью к цетуксимабу и панитумумабу [7,8]. G13D, ранее считавшийся потенциально менее устойчивым к анти-EGFR-терапии, современными руководствами трактуется наравне с другими активирующими вариантами [9]. Отдельного внимания заслуживает G12C: несмотря на низкую долю (4,7%), для этого варианта уже одобрены прицельные ингибиторы – соторасиб и адаграсиб [5,20], поэтому его выявление имеет самостоятельную терапевтическую ценность.

Полученные результаты подтверждают, что для казахстанских онкологических центров

тестирование KRAS в кодонах 12 и 13 – необходимый, но не достаточный шаг перед назначением анти-EGFR-терапии. C.J. Allegra *et al.* [9] и E. Van Cutsem *et al.* [13] настаивают на расширенном RAS-тестировании – KRAS в кодонах 59, 61, 117, 146, NRAS и BRAF – как обязательном условии перед началом лечения; дикий тип по двум кодонам KRAS сам по себе не подтверждает отсутствие RAS/RAF-активации по другим сайтам [21]. Именно поэтому 55,1% пациентов с диким типом KRAS в этом исследовании следует рассматривать не как готовую группу кандидатов на анти-EGFR-терапию, а как верхнюю оценку такой группы до проведения расширенного тестирования.

Выводы

Частота мутаций гена KRAS у пациентов с колоректальным раком в объединённой выборке из нескольких онкологических центров Казахстана составила 44,9% (149 из 332), что соответствует мировому диапазону 40-45% и не указывает на региональные отличия по этому показателю. В спектре мутаций преобладал кодон 12 (80,5%); ведущие варианты – G12D (32,2%), G12V (24,8%) и G13D (19,5%) – воспроизводят иерархию, описанную в крупных международных исследованиях. Клиническое значение имеет прежде всего высокая совокупная доля G12D и G12V, ассоциированных с резистентностью к анти-EGFR-терапии, а также отдельно – доля G12C (4,7%) как маркера для таргетной терапии ингибиторами KRAS-G12C.

После пересчёта статистики статистически значимой связи мутационного статуса KRAS с полом ($p = 0,46$), возрастом ($p = 0,29$), этнической принадлежностью ($p = 0,30$) и локализацией опухоли ($p = 0,45-0,74$) не выявлено; в многофакторной логистической модели ни один из этих факторов не был независимым предиктором. Наблюдавшиеся тенденции по возрасту ($p = 0,07$) и распределению вариантов между этническими группами требуют проверки на большей выборке. Дикий тип KRAS по кодонам 12 и 13 выявлен у 55,1% пациентов, однако сам по себе не является достаточным основанием для назначения анти-EGFR-терапии: перед принятием решения необходимо расширенное тестирование RAS (кодона 59, 61, 117, 146 KRAS и NRAS) и BRAF, как того требуют действующие международные рекомендации. Результаты обосновывают внедрение расширенного молекулярно-генетического тестирования (RAS/BRAF) в рутинную практику онкологических учреждений Казахстана. Дальнейшие исследования целесообразно проводить как проспективные многоцентровые работы с использованием NGS-секвенирования, охватывающие больший размер подгрупп по локализации и этнической принадлежности и включающие данные о выживаемости пациентов.

Казакстан Республикасындагы колоректалдык рактагы KRAS генинин мутациялык макамы: биринчи көп борборлуу ретроспективдүү изилдөөнүн жыйынтыктары

Калдыгуль Смагулова

Медицина илимдеринин кандидаты, ассоциирленген профессор
Казак улуттук изилдөөчү онкология жана радиология институту
050000, Абая просп., 91, Алматы ш., Казакстан Республикасы
<https://orcid.org/0000-0002-1647-8581>

Сакен Хайдаров

PhD, доцент
Казакстан Республикасынын С.Д. Асфендияров атындагы Казак улуттук медициналык университети
050012, Төле би көч., 94, Алматы ш., Казакстан Республикасы
<https://orcid.org/0000-0001-7770-8427>

Диляра Кайдарова

Медицина илимдеринин доктору, профессор
Казакстан Республикасынын С.Д. Асфендияров атындагы Казак улуттук медициналык университети
050012, Төле би көч., 94, Алматы ш., Казакстан Республикасы
<https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>

Эмил Макимбетов

Медицина илимдеринин доктору, профессор
Борис Ельцин атындагы Кыргыз-Орус Славян университети
720000, Киевская көч., 44, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы
<https://orcid.org/0000-0002-1580-3530>

Иннара Туркпенова

PhD, медициналык онколог
Казакстан Республикасынын С.Д. Асфендияров атындагы Казак улуттук медициналык университети
050012, Төле би көч., 94, Алматы ш., Казакстан Республикасы
<https://orcid.org/0000-0002-8603-6674>

Корутунду. Колоректалдык рак дүйнө жүзүндө жаңы учурлардын саны боюнча үчүнчү, ал эми онкологиялык оорулардан өлүм көрсөткүчү боюнча экинчи орунда турат. KRAS генинин статусу анти-EGFR терапиясын дайындоо мүмкүнчүлүгүн аныктайт, бирок ушул изилдөөгө чейин казакстандык бейтаптар боюнча маалыматтар айрым клиникаларда гана топтолуп, жалпыланган эмес. Изилдөөнүн максаты – Казакстандын бир нече онкологиялык борборлорунун базасында колоректалдык рагы тастыкталган бейтаптардагы KRAS мутацияларынын жыштыгын жана спектрин аныктоо, ошондой эле алардын клиникалык-эпидемиологиялык көрсөткүчтөр менен байланышын баалоо. Ретроспективдүү көп борборлуу изилдөөгө морфологиялык жактан тастыкталган II-IV стадиядагы колоректалдык рагы бар 332 бейтап киргизилди. Мутациялык статус формалин менен фиксацияланып, парафинге куюлган ткань блокторунун материалында реалдуу убакыт режиминдеги аллелге спецификалык полимераздык чынжыр реакциясы ыкмасы менен аныкталды. Топторду салыштыруу үчүн Пирсондун χ^2 критерийи, ал эми күтүлгөн жыштыктар аз болгон учурда Фишердин так критерийи колдонулду. Байланыштын күчү 95% ишеним аралыгы менен мүмкүнчүлүктөрдүн катышы аркылуу бааланды; көп факторлуу талдоо үчүн логистикалык регрессия колдонулду. KRAS мутациясы 149 бейтаптан (44,9 ± 2,7%), ал эми жапайы тип 183 бейтаптан (55,1 ± 2,7%) аныкталды. Мутациялардын негизги бөлүгү (80,5%) 12-кодонго туура келди, алардын ичинен G12D (32,2%), G12V (24,8%) жана G13D (19,5%) варианттары басымдуулук кылды. Мутациялык статус менен жыныстын ($p = 0,46$), этностук таандыктыктын ($p = 0,30$), жаш курактын ($p = 0,29$) жана шишиктин жайгашуусунун ортосунда статистикалык жактан маанилүү байланыш аныкталган жок (топтоштурууга жараша $p = 0,45-0,74$). Көп факторлуу моделде аталган факторлордун бири да көз карандысыз предиктор болгон жок. Казакстандык когортадагы KRAS мутацияларынын жыштыгы (44,9%) дүйнөлүк 40-45% диапозонуна туура келет, ал эми мутациялык варианттардын спектринин түзүмү ири чет өлкөлүк изилдөөлөрдүн маалыматтарына шайкеш келет. Алынган натыйжалар Казакстандын онкологиялык борборлорунда RAS гендерин кеңейтилген рутиндик тесирлөөнү жүргүзүү зарылдыгын тастыктайт.

Негизги сөздөр: 12-кодондун мутациясы; таргеттик терапия; анти-EGFR; молекулалык онкология; ген полиморфизми