

Для цитирования: Кайдарова Д.Р., Смагулова К.К., Чичуа Н.А., Уколова Е.А., Курманкулова А.Ж., Ишкинин Е.И. Изучение взаимосвязи мутаций гена *KRAS* у больных колоректальным раком в зависимости от пола, возраста и расы в популяции Республики Казахстан. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 82–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-82-89.

For citation: Kaidarova D.R., Smagulova K.K., Chichua N.A., Ukolova E.A., Kurmankulova A.Zh., Ishkinin E.I. Study of the relationship between *KRAS* gene mutations and gender, age and race in colorectal cancer patients residing in the Republic of Kazakhstan. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 82–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-82-89.

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МУТАЦИЙ ГЕНА *KRAS* У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА, ВОЗРАСТА И РАСЫ В ПОПУЛЯЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Д.Р. Кайдарова, К.К. Смагулова, Н.А. Чичуа, Е.А. Уколова,
А.Ж. Курманкулова, Е.И. Ишкинин

Казахский НИИ онкологии и радиологии, г. Алматы, Казахстан
Казахстан, г. Алматы, 050000, пр. Абая, 91. E-mail: akaldygul@mail.ru

Аннотация

В 2016 г. в Республике Казахстан впервые зарегистрировано 3 158 больных колоректальным раком (КРР), умерло 1 484 человека. В структуре смертности рак прямой кишки и рак ободочной кишки заняли 8-е и 5-е ранговые места соответственно. Одним из наиболее значимых событий в молекулярном патогенезе КРР является активирующая мутация в онкогене *KRAS*. В последнее время в разных странах проводятся исследования частоты мутации гена *KRAS* и анализ ее взаимосвязи с клиническим течением КРР. Влияние пола и возраста на статус гена *KRAS* при КРР остается предметом для дискуссий. **Целью исследования** явилось изучение зависимости статуса гена *KRAS* от пола, возраста, расы у больных КРР в Республике Казахстан. **Материал и методы.** Изучены данные о 332 больных КРР, зарегистрированных по всей республике с 2010 по 2014 г. *KRAS*-тест проводили, используя наборы BioLink для выявления мутаций в 12 и 13 кодонах экзона 2, аллель-специфичным ПЦР-методом. **Результаты.** В проведенном нами исследовании впервые определена частота мутаций гена *KRAS* у пациентов с КРР в Республике Казахстан – 44,9 %, которая близка по своему значению к международной ~40 %. Частота мутаций в исследуемых кодонах среди женщин и мужчин была одинакова. При анализе частоты мутации гена *KRAS* выявлено, что среди больных обоих полов чаще наблюдалась мутация G12D. Наиболее редкие мутации были G12C, G12S, которые встречались у обоих полов в ≥5 % случаев. Анализ зависимости мутации от расы пациентов выявил некоторое преобладание дикого типа у азиатской группы – 94 (51,4 %), тогда как у европейцев чаще выявлялась мутация гена *KRAS* – у 81 (54,4 %) пациента. Мутация гена *KRAS* чаще наблюдалась в группе пациентов старшего возраста.

Ключевые слова: колоректальный рак, молекулярно-генетические исследования, мутация *KRAS*, дикий тип.

STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN *KRAS* GENE MUTATIONS AND GENDER, AGE AND RACE IN COLORECTAL CANCER PATIENTS RESIDING IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

D.R. Kaidarova, K.K. Smagulova, N.A. Chichua, E.A. Ukolova,
A.Zh. Kurmankulova, E.I. Ishkinin

Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Kazakhstan
91, Abaya avenue, Almaty, 050000, Kazakhstan. E-mail: akaldygul@mail.ru

Abstract

In 2016 3158 patients with colorectal cancer (CRC) were registered in the Republic of Kazakhstan, out of them, 1,484 patients died. Colorectal and colon cancers are the 8th and the 5th leading causes of mortality, respectively. One of the most significant events in the molecular pathogenesis of CRC is an activating mutation in the *KRAS* oncogene. Recently, studies of the *KRAS* gene mutation and analysis of its relation with the clinical course of CRC have been carried out in different countries. The effect of gender and age on the *KRAS* gene status in CRC remains a subject for discussion. **The purpose of this study** was to study the relationship between the *KRAS* gene status and gender, age and race in colorectal cancer patients residing in the Republic of Kazakhstan. **Material and Methods.** Data on 332 patients with CRC for the period from 2010 to 2014 were studied. *KRAS* test was performed using BioLink kits to detect mutations in 12 and 13 codons of 2 exon using allele-specific PCR method. **Results.** In our study, the frequency of *KRAS* gene mutations in CRC patients residing in the Republic of Kazakhstan was 44.9 %. The frequency of mutations in the studied codons among women and men was the same. When analyzing the mutation frequency of the *KRAS* gene, it was revealed that among both sexes the G12D mutation was more often observed. The least common mutations were G12C, G12S, which occurred in both sexes (up to 5 % of cases). The analysis of the dependence of the mutation on the race of the patients revealed some predominance of the wild type in the Asian group – 94 (51.4 %), while Europeans were more often detected with the *KRAS* mutation – in 81 (54.4 %) patients. Mutation of the *KRAS* gene was more frequently observed in the group of older patients.

Keywords: colorectal cancer, molecular genetic studies, *KRAS* mutation, wild type.

Введение

Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире и занимает 3-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований [1]. Ежегодно в мире регистрируется около 1 361 000 новых случаев КРР и около 694 600 пациентов погибают от данной патологии. В экономически развитых странах на колоректальный рак приходится примерно 9–14 % случаев онкологических заболеваний. В 2016 г. в Республике Казахстан зарегистрировано 3 158 больных КРР, умерло 1 484 человек. В структуре смертности рак прямой кишки и рак ободочной кишки заняли 8-е и 5-е ранговые места соответственно [2].

В настоящее время доказано, что в основе механизмов развития злокачественных опухолей, в том числе и рака толстой кишки, лежат соматические генетические повреждения. Одним из наиболее значимых событий в молекулярном патогенезе КРР является активирующая мутация в онкогене *KRAS*. В последнее время в разных странах активно проводятся исследования по определению мутации гена *KRAS* и анализ ее взаимосвязи с клиническим течением КРР. В частности, было достоверно установлено, что опухоли с мутацией *KRAS* практически не отвечают на терапию ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) [3]. Большинство мутаций, приводящих к активации *KRAS*, находятся в экзонах 12 и 13. Любая из шести мутаций двенадцатого кодона (gly12asp, gly12ala, gly12arg, gly12val, gly12ser, gly12cys) и одна мутация тринадцатого кодона (gly13asp) коррелируют с резистентностью опухолей мКРР к моноклональным антителам (МКА) рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR).

Влияние пола и возраста на статус гена *KRAS* при КРР остается предметом для дискуссий. Имеются отдельные указания на связь мутации гена *KRAS* с курением, однако эти наблюдения также требуют подтверждающих исследований [4–7]. Таким образом, можно думать о том, что, возможно, этнические и географические особенности оказывают свое влияние на генез КРР, чем и может объясняться подобное различие.

Учитывая многонациональность населения Республики Казахстан, представляется интересным выяснить особенности КРР в зависимости от пола, возраста и расы при наличии или отсутствии мутации гена *KRAS*.

Целью исследования явилось изучение зависимости статуса гена *KRAS* от пола, возраста, расы у больных КРР в Республике Казахстан.

Материал и методы

Изучены данные 332 больных колоректальным раком, зарегистрированных в Республике Казахстан с 2010 по 2014 г. У всех пациентов диагноз рака ободочной и прямой кишки был морфологически подтвержден.

При анализе распределения больных по полу установлено, что женщин было несколько больше, чем мужчин, – 182 (54,8 %) и 150 (45,2 %) соответственно (табл. 1). Преобладали пациенты, относящиеся к европейской расе, – 170 (51,2 %), против 162 (48,8 %) больных, относящихся к азиатской. Основное число больных находилось в возрасте 44 лет и старше (более 80 %) и только около 10,5 % были моложе 44 лет (табл. 1). Средний возраст пациентов на момент лечения составил $56,4 \pm 10,5$ лет (от 25 до 79 лет).

Молекулярно-генетические исследования по определению статуса гена *KRAS* по послеоперационному и/или биопсийному материалу пациентов с

KPP проводились в лаборатории патоморфологии и молекулярной генетики Казахского НИИ онкологии и радиологии. Экстракцию ДНК проводили, используя наборы FFPE DNA extraction kit, Qiagen. Концентрацию экстрагированной ДНК определяли на спектрофотометре NanoDrop, а качество ДНК оценивали с помощью постановки контрольной ПЦР в режиме реального времени, сравнивая с контрольной ДНК. KRAS-тест проводили, используя наборы BioLink для выявления мутаций в 12 и 13 кодонах экзона 2, аллель-специфичным ПЦР методом.

Статистическая обработка материала производилась при помощи программы математической обработки данных с помощью пакета IBM SPSS Statistics 20 (trial-версия). Для выявления взаимосвязи между переменными использовался коэффициент линейной корреляции Пирсона (r_p).

Результаты

Из 332 больных KPP, включенных в исследование, мутации гена *KRAS* были выявлены у 149 (44,9 %), тогда как немутированный («дикий») тип определялся у 183 (55,1 %) пациентов. Из 149

Таблица 1/Table 1

Демографическая характеристика пациентов с KPP
Demographic characteristics of patients with colorectal cancer

Параметр/Parameter		Количество больных/ Number of patients
Пол/Sex	Муж/Male	150 (45,2 %)
	Жен/Female	182 (54,8 %)
Паса/Race	Азиатская/Asian	162 (48,8 %)
	Европейская/European	170 (51,2 %)
Возраст, лет/ Age, years	25–43	35 (10,5 %)
	44–59	169 (50,9 %)
	60–74	118 (35,5 %)
	75–89	10 (3,0 %)

Таблица 2/Table 2

Распределение мутаций в 12-м и 13-м кодонах гена *KRAS*
Distribution of mutations in the 12th and 13th codons of the *KRAS* gene

Кодон/ Codon	Кодирование мутации/ Mutation coding	Замена аминокислоты/ Amino acid replacement	Соотношение/ Ratio
12	G12A	Gly12Ala	20 (13,4 %)
12	G12C	Gly12Cys	7 (4,7 %)
12	G12D	Gly12Asp	48 (32,2 %)
12	G12S	Gly12Ser	8 (5,4 %)
12	G12V	Gly12Val	37 (24,8 %)
13	G13D	Gly13Asp	29 (19,5 %)

Примечания: G12A, G12C, G12D, G12S, G12V, G13D (G – глицин, A – аланин, C – цистеин, D – аспарат, S – серин, V – валин; 12, 13 – положение аминокислоты в белке).

Notes: G12A, G12C, G12D, G12S, G12V, G13D (G – glycine, A – alanine, C – cysteine, D – aspartate, S – serine, V – valine; 12, 13 – the position of the amino acid in the protein).

Таблица 3/Table 3

Частота мутаций *KRAS* в зависимости от пола
Association of gender with the frequency of *KRAS* mutation

Пол/Sex	Мутации гена <i>KRAS</i> /KRAS mutations						Всего/Total
	G12A	G12C	G12D	G12S	G12V	G13D	
Мужской/ Male	9 (14,1 %)	2 (3,1 %)	23 (35,9 %)	1 (1,6 %)	15 (23,4 %)	14 (21,9 %)	64 (42,9 %)
Женский/ Female	11 (12,9 %)	5 (5,9 %)	25 (29,4 %)	7 (8,2 %)	22 (25,9 %)	15 (17,6 %)	85 (57 %)
Итого/Total	20 (13,4 %)	7 (4,7 %)	48 (32,2 %)	8 (5,4 %)	37 (24,8 %)	29 (19,5 %)	149 (100 %)

мутаций – 120 (80,5 %) обнаруживались в кодоне 12. В 29 (19,5 %) опухолевых образцах мутации выявились в 13 кодоне (табл. 2).

Также была проанализирована частота замены аминокислот в каждом из исследованных кодонов. Из выявленных 120 мутаций в кодоне 12 наиболее часто обнаруживались мутации G12D – 32,2 %, следующими по частоте была мутации G12V – 24,8 % и G13D – 19,5 %. Мутации в G12C и G12S были достаточно редким событием и встречались в 4,7 % и 5,4 % случаев соответственно (табл. 2).

По статусу *KRAS* у пациентов обоих полов преобладал дикий тип: среди мужчин он встречался у 86 (57 %) пациентов, среди женщин – у 97 (53 %). Мутация данного гена наблюдалась у мужчин в 43 % случаев, а у женщин – в 47 %.

Из 85 мутаций, наблюдаемых у женщин, в кодоне 12 мутация была выявлена в 70 (82,4 %), в кодоне 13 – в 15 (17,6 %) случаях. У мужчин мутации в кодоне 12 были выявлены в 50 (78,1%), в кодоне 13 – в 14 (21,9 %) случаях. При анализе частоты мутации гена *KRAS* выявлено, что среди обоих полов чаще наблюдалась мутация G12D – 48, из них у мужчин – в 23 (47,9 %), у женщины – в 5 (52,1 %) случаях. Мутация G12V выявлена у 37 пациентов, из них у мужчин – в 15 (40,5 %), у женщин – в 22 (59,5 %) случаях. В 13 кодоне мутация G13D наблюдалась у 29 пациентов, из них у мужчин – в 14 (48,3 %), у женщин – в 15 (51,7 %) случаях. Наиболее редкие мутации – G12C, которые встречались у обоих полов менее чем в 5 % случаев (табл. 3).

Таким образом, частота мутаций гена семейства *RAS* в исследуемых кодонах среди женщин и мужчин не имела значимых различий. Отмечена статистически незначимая тенденция к увеличе-

нию частоты мутации у женщин. Для пары «женщины – *KRAS* мутации» значение коэффициента корреляции $r_p=0,04$, $p=0,06$. Отмечена прямая связь очень слабой силы между этими переменными (табл. 4).

При анализе распределения мутаций гена *KRAS* в зависимости от расовой принадлежности больных КРР установлено, что из 162 пациентов, относящихся к азиатской расе, дикий тип гена *KRAS* выявлен у 94 (51,4 %), мутированный – у 68 (45,6 %). У пациентов европейской расы дикий тип встречался в 89 (48,6 %), мутированный – в 81 (54,4 %) случае.

Мы попытались изучить частоту мутации в 12 и 13 кодонах гена *KRAS* у пациентов различных расовых принадлежностей. При этом из 68 пациентов азиатской группы мутации *KRAS* в кодоне 12 выявлены в 53 (77,9 %) случаях, в кодоне 13 – в 15 (22,1 %) наблюдениях. У пациентов европейской национальности мутации в кодоне 12 выявлены в 67 (82,7 %) случаях, в кодоне 13 – в 14 (17,3 %).

При анализе частоты мутации гена *KRAS* в различных кодонах выявлено, что у европейцев в 2 раза чаще (40,7 %) выявлялась мутация G12D, т.е. замена глицина на аспарат, по сравнению с больными азиатской национальности (22,1 %). Напротив, у азиатов чаще (36,8 %) наблюдалась мутация в G12V (замена на аминокислоту – валин), чем у европейцев, – 14,8 %. Замена на аспарат в 13 кодоне (G13D) встречалась с одинаковой частотой – в 14 и 15 случаях соответственно. Частота других мутаций среди азиатов и европейцев была примерно одинакова (табл. 5).

Анализ зависимости мутации от расы пациентов выявил некоторые преобладания мутации гена *KRAS* у европейцев – 81 (54,4 %) пациент. Иссле-

Таблица 4/Table 4

Корреляция мутаций гена *KRAS* в зависимости от пола
Correlation of *KRAS* mutations with gender

<i>KRAS</i> статус/ <i>KRAS</i> status		G12A	G12C	G12D	G12S	G12V	G13D	Все мутации/ All mutations
Пол/Gender	r_p	0,042	0,034	0,054	0,025	0,032	0,049	0,04
	p-value	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06

Таблица 5/Table 5

Частота мутаций *KRAS* в зависимости от расовой принадлежности
Association of race with the frequency of *KRAS* mutation

Расы/Race	Мутации гена <i>KRAS</i> / <i>KRAS</i> mutations						Всего/ Total	Дикий тип/ Wild-type
	G12A	G12C	G12D	G12S	G12V	G13D		
Азиатская/ Asian	9 (13,2 %)	2 (2,9 %)	15 (22,1 %)	2 (2,9 %)	25 (36,8 %)	15 (22,1 %)	68 (45,6 %)	94 (51,4 %)
Европей- ская/ European	11 (13,6 %)	5 (6,2 %)	33 (40,7 %)	6 (7,4 %)	12 (14,8 %)	14 (17,3 %)	81 (54,4 %)	89 (48,6 %)

дование зависимости типа мутации гена *KRAS* от расовой принадлежности выявило тенденцию к увеличению частоты мутации G12D у европейцев и G12V у азиатов (табл. 5). При корреляционном анализе отмечена статистически незначимая тенденция к увеличению частоты мутации у пациентов европейской расы. Для пары «европейская раса – *KRAS* мутации» значение коэффициента корреляции $r_p=0,057$, $p=0,06$. Отмечена прямая связь очень слабой силы между этими переменными (табл. 6).

Распределение больных по возрастам проведено согласно классификации ВОЗ, в которой установлены следующие современные возрастные рамки: 25–44 года – молодой возраст; 44–60 лет – средний возраст; 60–75 лет – пожилой возраст; 75–90 лет – старческий возраст; после 90 лет – долгожители. Средний возраст пациентов на момент анализа составил $56,4 \pm 10,5$ года. Большинство

больных были старше 44 лет – более 80 %, и только около 12 % находилось в возрасте до 44 лет. Из 36 больных в возрасте 25–43 года дикий тип гена *KRAS* встречался у 23 (63,9 %), мутированный ген – у 13 (36,1 %) пациентов. Среди 171 больного в возрасте 44–59 лет также превалировал дикий тип – 99 (57,9 %), мутированный ген *KRAS* наблюдался в 72 (42,1 %) случаях. У 125 больных в возрасте 60 лет и старше чаще выявлялся мутированный тип гена (табл. 7). При изучении частоты дикого типа гена *KRAS* в двух группах больных в возрасте 25–59 лет (1-я группа, $n=122$) и 60–89 лет (2-я группа, $n=61$) показано, что у пациентов 1 группы значимо чаще встречался дикий тип ($0,05 < p < 0,10$) (табл. 8).

Средний возраст больных с мутацией с диким типом гена *KRAS* существенно не отличался, составляя $57,4 \pm 4,05$ и $55,6 \pm 3,6$ года соответственно. Тем не менее частота мутаций в различных

Таблица 6/Table 6

Корреляция мутаций гена *KRAS* в зависимости от расы
Correlation of *KRAS* mutation with race

<i>KRAS</i> статус/ <i>KRAS</i> status		G12A	G12C	G12D	G12S	G12V	G13D	Все мутации/ All mutations
Раса/Race	r_p	0,055	0,049	0,007	0,046	0,107	0,066	0,057
	p-value	0,06	0,06	0,06	0,06	0,05	0,06	0,06

Таблица 7/Table 7

Характеристика больных по возрастам и статусу *KRAS*
Characteristics of patients stratified by age and *KRAS* status

Возраст/Age	Дикий тип/Wild-type	Мутированный тип/Mutated type
25–43 лет/years ($n=36$)	23 ($63,9 \pm 8,0$ %)	13 ($36,1 \pm 8,0$ %)
44–59 лет/years ($n=171$)	99 ($57,9 \pm 3,8$ %)	72 ($42,1 \pm 3,8$ %)
60–74 лет/years ($n=114$)	56 ($49,1 \pm 4,7$ %)	58 ($50,9 \pm 4,7$ %)
75–89 лет/years ($n=11$)	5 ($45,5 \pm 15,0$ %)	6 ($54,5 \pm 15,0$ %)
Всего/Total ($n=332$)	183 ($55,1$ %)	149 ($44,9$ %)

Таблица 8/Table 8

Изучение частоты встречаемости дикого типа гена *KRAS* у больных колоректальным раком
Frequency of wild-type *KRAS* in colorectal cancer patients

Группы больных/ Groups of patients	Всего больных/ Total number of patients	Дикий тип/ Wild-type
1 группа (29–59 лет)/ I group (29–59 years)	207	122 ($58,9 \pm 3,4$ %)
2 группа (60–89 лет)/ 2 group (60–89 years)	125	61 ($48,8 \pm 4,4$ %)

Таблица 9/Table 9

Корреляция мутаций гена *KRAS* в зависимости от возраста
Correlation of *KRAS* mutations with age

<i>KRAS</i> статус/ <i>KRAS</i> status		G12A	G12C	G12D	G12S	G12V	G13D	Все мутации/ All mutations
Возраст/ Age	r_p	-0,089	-0,08	-0,09	-0,083	-0,096	-0,08	-0,087
	p-value	0,06	0,06	0,06	0,06	0,05	0,06	0,06

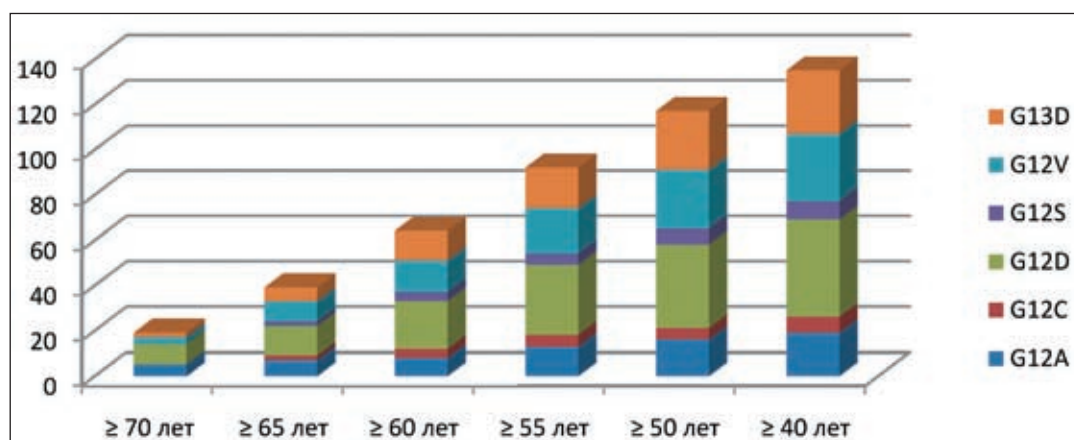


Рис. 1. Спектр мутации гена *KRAS* в зависимости от возраста
Fig. 1. *KRAS* mutation spectrum with respect to age

кодонах в зависимости от возрастных групп не сколько варьировала. Все 6 типов мутации в 12, 13 кодонах встречались во всех возрастных группах. Максимальная частота мутаций наблюдалась у пациентов в возрасте ≥ 40 лет ($n=135$). Также довольно высокая частота мутации отмечена среди больных старше 50 лет ($n=117$).

Среди всех возрастных групп наиболее частой мутацией в опухоли была G12D 48 (32,2 %), т.е. замена глицина на аспаргат. Следующими по частоте были мутация G12V – в 37 (24,8 %) и G13D – в 29 (19,5 %) случаях. Мутация G12C выявлена у 7 (4,7 %) пациентов в возрастной группе 44–59 и 60–74 лет. Среди больных молодого возраста (25–43 года) и пожилых пациентов (75–89 лет) мутации G12C и G12S не были обнаружены (рис. 1).

При определении корреляционной связи мутации гена *KRAS* отмечена статистически незначимая тенденция к увеличению частоты мутации у пациентов до 60 лет. Для пары «возраст до 60 лет – *KRAS* мутации» значение коэффициента корреляции $r_p = -0,087$, $p = 0,06$. Отмечена обратная связь очень слабой силы между этими переменными (табл. 9).

Обсуждение

Согласно современным данным, около трети всех злокачественных новообразований ассоциированы с мутациями в генах семейства *RAS*. Однако частота мутаций этих генов значительно варьирует в зависимости от типа злокачественной опухоли, активирующие мутации *KRAS* часто обнаруживаются при немелкоклеточном раке легкого (15–20 %), раке толстой кишки (40 %) и аденокарциноме поджелудочной железы (95 %).

В проведенном исследовании впервые определена частота мутаций гена *KRAS* у пациентов с КРР в Республике Казахстан (44,9 %), которая близка по своему значению к международному уровню (~40 %). Частота мутаций в исследуемых кодонах среди женщин и мужчин была одинаковой.

Анализ зависимости типа мутации гена семейства *KRAS* от пола больных также не выявил значимых различий. Анализ зависимости мутации от расы пациентов выявил некоторое преобладание дикого типа у азиатской группы – 94 (51,4 %), тогда как у европейцев чаще выявлялась мутация гена *KRAS* – в 81 (54,4 %) случае. Зависимость типа мутации гена *KRAS* от расовой принадлежности выявила тенденцию к увеличению частоты мутации G12D и G12V в 12 кодоне.

Известно, что частота молекулярно-генетических и эпигенетических изменений увеличивается с возрастом. Также очень высока вероятность обнаружения мутаций в гене *KRAS* (12, 13 кодонах) у пациентов старше 55 лет (более чем на 50 %). В рамках исследования установлено, что мутации гена *KRAS* чаще наблюдались у пациентов старшего возраста – в 52,7 % случаев, по сравнению с диким типом *KRAS* – 47,3 %, что согласуется с данными исследователей других стран. При изучении частоты встречаемости дикого типа *KRAS* в двух группах больных – в возрасте 25–59 и 60–89 лет – было показано, что у групп пациентов молодого возраста значимо чаще встречался дикий тип ($0,05 < p < 0,10$).

Заключение

Таким образом, проведенное исследование по определению гена *KRAS* у больных КРР позволило выявить, что по статусу *KRAS* у пациентов обоих полов преобладал дикий тип: у мужчин он отмечен в 57 %, у женщин – в 53 % случаев. При анализе частоты мутации гена *KRAS* установлено, что независимо от пола чаще наблюдалась мутация гена G12D. Наиболее редкими мутациями были G12C и G12S, которые встречались менее чем в 5 % случаев у больных обоего пола. Частота мутации в исследуемых кодонах среди мужчин и женщин была одинаковой. Анализ по изучению зависимости типа мутации гена *KRAS* от пола не показал значимых различий. Отмечена тенденция к увели-

чению частоты мутации у женщин. Для пары «женщины – *KRAS* мутации» значение коэффициента корреляции $r_p=0,04$, $p=0,06$. Анализ зависимости мутации от расовой принадлежности пациентов выявил некоторое преобладание дикого типа у азиатской группы, в то время как среди европейцев чаще выявлялась мутация гена *KRAS*. Различия статистически не значимы, при корреляционном анализе отмечена лишь тенденция к увеличению

частоты мутации у пациентов европейской расы. При изучении частоты вариантов типа гена *KRAS* (дикого и мутированного) в возрастных группах от 25 до 59 лет и от 60 до 89 лет установлено, что у пациентов старшей возрастной группы чаще наблюдался мутированный тип гена *KRAS*, и, наоборот, у пациентов молодого возраста значимо чаще встречался дикий тип.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *World Health Organization*. International agency for research on Cancer. GLOBOCAN 2012 [Internet]. URL: <https://www.iarc.fr/group-publication/cancer-incidence-and-mortality-worldwide-sources-methods-and-major-patterns-in-globocan-2012> (cited 11.04.2019).
2. Кайдарова Д.Р., Аuezova Э.Т., Чингисова Ж.К., Сейсенбаева Г.Т., Азмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2016 г. (статистические материалы). Алматы, 2017. 170 с. [Kaidarova D.R., Auezova E.T., Chingisova Zh.K., Seisenbaeva G.T., Azmagambetova A.E., Zhylkaidarova A.Zh. Indicators of the Oncological Service of the Republic of Kazakhstan for 2016 (statistical materials). Almaty, 2017. 170 p. (in Russian)].
3. Van Cutsem E., Siena S., Freeman D.J., Juan T., Sikorski R., Suggs S., Radinsky R., Patterson S.D., Chang D.D. Wild-type *KRAS* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1; 26(10): 1626–34. doi: 10.1200/JCO.2007.14.7116.

4. Breivik J., Meling G.I., Spurkland A., Rognum T.O., Gaudernack G. K-ras mutation in colorectal cancer: relations to patient age, sex and tumour location. *Br J Cancer*. 1994 Feb; 69(2): 367–71. doi: 10.1038/bjc.1994.67.
5. Arber N., Shapira I., Ratan J., Stern B., Hibshoosh H., Moshkowitz M., Gammon M., Fabian I., Halpern Z. Activation of c-K-ras mutations in human gastrointestinal tumors. *Gastroenterology*. 2000 Jun; 118(6): 1045–50. doi: 10.1016/s0016-5085(00)70357-x.
6. Jakovljevic K., Malisic E., Cavic M., Krivokuca A., Dobricic J., Jankovic R. *KRAS* and *BRAF* mutations in Serbian patients with colorectal cancer. *J BUON*. 2012 Jul-Sep; 17(3): 575–80.
7. Wang D., Liang W., Duan X., Liu L., Shen H., Peng Y., Li B. Detection of *KRAS* gene mutations in colorectal carcinoma: a study of 6 364 patients. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2014 Sep; 43(9): 583–7.

Поступила/Received 11.04.2019

Принята в печать/Accepted 28.05.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кайдарова Диляра Радиковна, доктор медицинских наук, председатель правления, Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан). E-mail: akaldyngul@mail.ru. Author ID (Scopus): 55263578700. ORCID: 0000-0002-0969-5983.

Смагулова Калдыгуль Кабаковна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии, Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан). SPIN-код: 3972-5214. ORCID: 0000-0002-1647-8581.

Чичуа Нино Апполоновна, доктор медицинских наук, профессор, врач химиотерапевтического отделения дневного стационара химиотерапии, Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан).

Уколова Елена Андреевна, врач химиотерапевтического отделения дневного стационара химиотерапии, Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан).

Курманкулова Анель Жумашевна, врач химиотерапевтического отделения дневного стационара химиотерапии, Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан).

Ишкинин Евгений Иванович, научный сотрудник, Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан). ORCID: 0000-0001-5784-1255.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кайдарова Диляра Радиковна: разработка концепции научной работы.

Смагулова Калдыгуль Кабаковна: разработка концепции научной работы, сбор и обработка материала, составление черновика рукописи, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чичуа Нино Апполоновна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Уколова Елена Андреевна: составление черновика рукописи.

Курманкулова Анель Жумашевна: сбор и обработка материала.

Ишкинин Евгений Иванович: статистическая обработка.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Dilyara R. Kaydarova, MD, Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan). Author ID (Scopus): 55263578700. ORCID: 0000-0002-0969-5983.

Kaldygul K. Smagulova, MD, PhD, Head of the Chemotherapy Department, Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan). ORCID: 0000-0002-1647-8581.

Nino A. Chichua, MD, DSc, Professor, Physician at the Chemotherapy Department, Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan).

Elena A. Ukolova, MD, Physician at the Chemotherapy Department, Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan).

Anel Z. Kurmankulova, MD, Physician at the Chemotherapy Department, Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan).

Evgeny I. Ishkinin, MD, Researcher, Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan). ORCID: 0000-0001-5784-1255.

AUTHOR CONTRIBUTION

Dilyara R. Kaydarova: development of the concept of scientific work.

Kaldygul K. Smagulova: development of the concept of scientific work, drafting a manuscript, analysis of scientific work, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Nino A. Chichua: analysis of scientific work, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Elena A. Ukolova: drafting a manuscript.

Anel Z. Kurmankulova: collection and processing of material.

Evgeny I. Ishkinin: statistical processing.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.