

## Клинический случай / Clinical case

УДК 616.351-006.6:575.1

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.49-56>

## Клинические случаи метастатического колоректального рака, ассоциированные с мутациями A146V, A59G гена KRAS

О.И. Кит, Н.Н. Тимошкина✉, Д.Ю. Гвалдин, Н.В. Солдаткина, Ю.А. Геворкян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ул. 14-я линия, д. 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, Россия

### Аннотация

При колоректальном раке (КРР) в дополнение к наиболее распространенным мутациям во втором экзоне KRAS встречаются более редкие мутации, недостаточно изученные в качестве прогностических маркеров.

**Описание случаев.** Представлены два клинических случая умеренно дифференцированной аденокарциномы (low-grade, G2), манифестировавшей осложненным течением у женщины 67 лет – кишечная непроходимость (случай 1) и у мужчины 62 лет – паратуморозный абсцесс (случай 2). Оба случая характеризовались развитием регионарных и отдаленных метастазов (печень, головной мозг) и коротким безрецидивным периодом. Обнаружены редкие спорадические мутации KRAS A146V и A59G с микросателлитной стабильностью и отсутствием мутации в сайте V600 BRAF.

**Обсуждение.** В представленном случае 1 выявлена мутация KRAS A146V, частота ее обнаружения в нашей практике тестирования 2103 случаев КРР составила 0,48%. Случай 2 демонстрирует крайне редкую мутацию A59G. Среди исследованных нами пациентов с КРР мы обнаружили мутации в 59 кодоне лишь у двух, что составило 0,095%. Обе редкие мутации представляют отдельные молекулярные подгруппы КРР, характеризующиеся неблагоприятным клиническим исходом и требующие разработки специальных схем лечения.

**Ключевые слова:** молекулярный профиль КРР; мутации KRAS A59G; мутации KRAS A146V; KRAS-таргетная терапия; терапия колоректального рака

### Рубрики MeSH:

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ГЕНЕТИКА

ГЕНЫ RAS – ГЕНЕТИКА

МУТАЦИЯ – ГЕНЕТИКА

**Для цитирования:** Кит О.И., Тимошкина Н.Н., Гвалдин Д.Ю., Солдаткина Н.В., Геворкян Ю.А. Клинические случаи метастатического колоректального рака, ассоциированные с мутациями A146V, A59G гена KRAS. Сеченовский вестник. 2023; 14(2): 49–56. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.49-56>

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Тимошкина Наталья Николаевна**, канд. биол. наук, заведующая лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России

**Адрес:** ул. 14-я линия, д. 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, Россия

**Тел.:** +7(863) 200-1000

**E-mail:** timoshkinann@mioi.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

**Поступила:** 05.04.2023

**Принята:** 15.05.2023

**Дата печати:** 07.07.2023

## Case report of metastatic colorectal cancer associated with *KRAS* A146V and A59G mutations

Oleg I. Kit, Natalya N. Timoshkina✉, Dmitriy Yu. Gvaldin, Natalya V. Soldatkina, Yuri A. Gevorkyan

National Medical Research Centre For Oncology  
63, 14th Line str., Rostov-on-Don, 344037, Russia

### Abstract

In colorectal cancer (CRC) in addition to the most common mutations in the second exon of *KRAS*, there are rarer mutations that are not well understood as prognostic markers.

**Description of cases.** We describe two clinical cases of moderately differentiated adenocarcinoma (low-grade, G2), which manifested a complicated course in a 67-year-old woman – intestinal obstruction (case 1) and in a 62-year-old man – paratumorous abscess (case 2). Both cases were characterized by the development of regional and distant metastases (liver, brain) and a short relapse-free period. We found rare sporadic mutations of *KRAS* A146V and A59G with microsatellite stability and no mutation in the V600 *BRAF* site.

**Discussion.** In the presented case 1, the *KRAS* A146V mutation was detected, the frequency of its detection in our practice of testing 2103 cases of CRC was 0.48%. Case 2 shows the extremely rare A59G mutation. Among the patients with CRC we studied, we found mutations in codon 59 in only two, which amounted to 0.095%. Both rare mutations represent separate molecular subgroups of CRC, characterized by an unfavorable clinical outcome and requiring the development of special treatment regimens.

**Keywords:** molecular profile of CRC; *KRAS* A59G mutations; *KRAS* A146V mutations; *KRAS*-targeted therapy; colorectal cancer therapy

### MeSH terms:

COLORECTAL NEOPLASMS – GENETICS  
GENES, RAS – GENETICS  
MUTATION – GENETICS

**For citation:** Kit O.I., Timoshkina N.N., Gvaldin D.Yu., Soldatkina N.V., Gevorkyan Yu.A. Case report of metastatic colorectal cancer associated with *KRAS* A146V and A59G mutations. *Sechenov Medical Journal*. 2023; 14(2): 49–56. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.49-56>

### CONTACT INFORMATION:

**Natalya N. Timoshkina**, Cand. of Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Center for Oncology

**Address:** 63, 14th Line str., Rostov-on-Don, 344037, Russia

**Tel.:** +7(863) 200-1000

**E-mail:** timoshkinann@rmioi.ru

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

**Financial support.** The study was not sponsored (own resources).

**Received:** 05.04.2023

**Accepted:** 15.05.2023

**Date of publication:** 07.07.2023

### Список сокращений

*BRAF* – Serine/threonine-protein kinase B-raf, серин/треониновая протеинкиназа B-raf

EGFR – epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста

*KRAS* – Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog,

гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Кирстена

КРР – колоректальный рак

КТ – компьютерная томография

ПХТ – полихимиотерапия

5-ФУ – 5-фторурацил

Белки семейства RAS функционируют как молекулярные переключатели на пересечении жизненно важных сигнальных путей, обеспечивающих рост, пролиферацию, дифференцировку и выживание клетки. Многие соматические мутации гена *KRAS* (Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog, гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Кирстена) известны как онкогенные и встречаются при разных типах рака, включая колоректальный рак (КРР), немелкоклеточный рак легкого, протоковую аденокарциному поджелудочной железы и прочие [1]. Участие в онкогенезе обусловлено активированным состоянием мутантного *KRAS*, что приводит к постоянной передаче сигнала по нижестоящим путям и ассоциировано с агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [2].

Распространенность разных типов мутаций *KRAS* связана с локализацией злокачественного процесса: наиболее часто у пациентов с немелкоклеточным раком легкого идентифицируют G12C (13,6%), а у пациентов с КРР – G12D (12,5%) [1]. Вносит свой вклад в распределение частот генетических вариантов и популяционная составляющая. Так, например, мутантный статус *KRAS* обнаруживается в 45% случаев КРР, зарегистрированных в США, и в 49% случаев в Китае; в 35% случаев аденокарцином легких в США против ~13% в Китае [1]. Согласно реестру пациентов с метастатическим КРР, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ с 2013 по 2021 год, частота мутаций во 2, 3 и 4-м экзонах гена *KRAS* составила 39,6% ( $n = 2103$ ), большая часть из них (38%) была представлена мутациями в кодонах G12 или G13 второго экзона (G12D, G12V, G12C, G13D, G12R и G12A). Спектр изменений в этом гене дополняют редкие варианты, биологическая значимость которых до конца не ясна.

Известно, что наличие активирующей мутации в гене *KRAS* предопределяет нечувствительность опухоли к анти-EGFR (epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста) терапии и низкую эффективность стандартной полихимиотерапии (ПХТ) [3]. Разработка таргетных препаратов – специфичных, собственно, к онкогенам семейства RAS (*KRAS*; *HRAS*, Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog, гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Харви; *NRAS*, neuroblastoma RAS, нейробластома RAS) – считается перспективной, однако сталкивается с трудностями [4]. Предлагаемые ингибиторы, действующие как конкуренты гуанозинтрифосфата, оказались малоэффективными в связи с широкой доступностью последнего в клетке и высоким сродством к *KRAS*. Кроме того, третичная структура белка *KRAS* имеет почти правильную сферическую форму без очевидных сайтов связывания [5]. Тем не менее три десятилетия усилий позволили разработать для клинической

практики аллель-специфичные ингибиторы, нацеленные на конкретную мутацию [6, 7].

Редко встречающиеся варианты мутации *KRAS* также требуют дальнейших исследований, необходимых как для прогноза клинических исходов, так и для разработки персонализированных терапевтических стратегий. Представляем клиническое наблюдение двух пациентов с КРР, в опухолях которых обнаружены редкие мутации *KRAS* – A59G и A146V.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

**Случай 1.** Женщине 67 лет 16.06.2022 по поводу острой кишечной непроходимости, вызванной новообразованием на уровне ректосигмоидного отдела, наложена сигмостома; направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ.

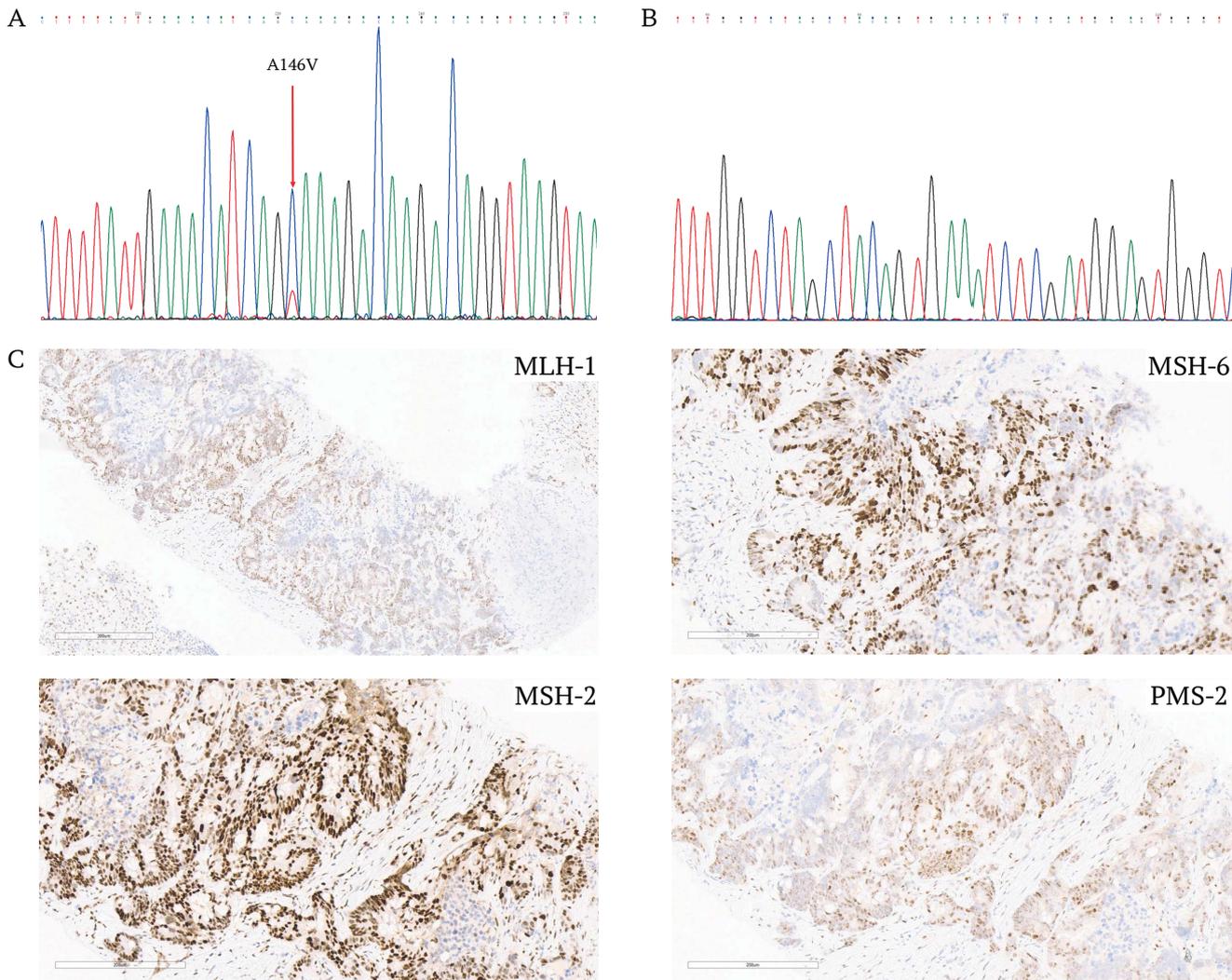
По данным фиброколоноскопии на расстоянии 19 см от анодермальной линии обнаружена опухоль, которая суживает просвет кишки, непроходима для колоноскопа; патоморфологическое исследование биоптата выявило умеренно дифференцированную аденокарциному. Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, малого таза показала стенозирующую опухоль ректосигмоидного соединения до 49 мм в диаметре, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, множественное поражение обеих долей печени метастазами до 18 мм в диаметре.

Клинический диагноз: рак ректосигмоидного соединения толстой кишки T3N2bM1a (NEM), IV стадия, 2 Кл. гр. Сопутствующие заболевания: Атеросклеротический кардиосклероз. Артериальная гипертензия. ECOG-1.

28.07.2022 выполнены: циторедуктивная передняя резекция прямой кишки с ликвидацией сигмостомы, биопсия метастаза печени. Послеоперационное гистологическое исследование: в стенке толстой кишки умеренно дифференцированная аденокарцинома (low-grade, G2) с изъязвлением, очаговой инвазией в субсерозную основу, периваскулярной и периневральной инвазией, лимфоидной инфильтрацией по периферии опухоли. В лимфатических узлах и в печени метастазы аденокарциномы.

Молекулярный профиль опухоли: микросателлитная стабильность, обнаружена мутация A146V (NM\_004985.5: c.437C>T; p.Ala146Val) в гене *KRAS* и отсутствие мутации в сайте V600 *BRAF* (Serine/threonine-protein kinase B-raf, серин/треониновая протеинкиназа B-raf) (рис. 1).

08.09.2022 мультимедицинарным консилиумом с учетом результатов молекулярно-генетического исследования, наличия мутации *KRAS*, рекомендовано проведение 4-х курсов ПХТ с таргетной терапией бевацизумабом по схеме: оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + 5-фторурацил (5-ФУ) 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в 1-й день + 5-ФУ 2400 мг/м<sup>2</sup> (по 1200 мг/м<sup>2</sup> в сутки) 46-часовая инфузия в 1–2-й дни + бевацизумаб



**РИС. 1.** Молекулярный профиль рака ректосигмоидного соединения толстой кишки T3N2bM1a (HEP), умеренно дифференцированная аденокарцинома (low-grade, G2) у женщины 67 лет. Секвенирование на генетическом анализаторе Applied Biosystems® 3500 (Thermo Scientific, USA). Иммуногистохимический анализ с помощью панели VENTANA MMR RxDx Panel (Roche Diagnostics GmbH, Germany)

A. Сиквенсы участков *KRAS*, мутация A146V (стрелка).

B. Сиквенсы участка *BRAF* демонстрируют отсутствие мутации в V600.

C. Окраска белков MMR-панели визуализирует экспрессию по интактному типу (MSS)

**FIG. 1.** Molecular profile of the rectosigmoid colon cancer T3N2bM1a (HEP), moderately differentiated adenocarcinoma (low-grade, G2) in a 67-year-old woman. Sequencing on an Applied Biosystems® 3500 genetic analyzer (Thermo Scientific, USA). Immunohistochemical analysis with the VENTANA MMR RxDx Panel (Roche Diagnostics GmbH, Germany)

A. *KRAS* region sequences, A146V mutation (arrow).

B. Sequences of the *BRAF* region show no mutation in V600.

C. MMR panel protein staining visualizes intact type expression (MSS)

5 мг/кг в 1-й день; интервал – 14 дней, КТ-контроль через 2 месяца.

Пациентка по месту жительства терапию не получила (в связи с сопутствующей патологией). При контрольном обследовании 09.02.2023 г. по данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза выявлено прогрессирование заболевания с увеличением размеров метастазов в печени с 18 до 65 мм, появлением тотального очагового остеолитического метастатического поражения костных

структур. При удовлетворительных общем состоянии и показателях крови, отсутствии противопоказаний назначена рекомендованная ранее схема лекарственной терапии совместно с золедроновой кислотой.

Общая выживаемость на момент контрольного обследования составила 8 месяцев.

**Случай 2.** Пациент Р. 62 лет 25.01.2022 госпитализирован с симптомами острого живота. На основании КТ органов брюшной полости, малого таза

выявлена опухоль слепой кишки до 85 мм в диаметре с наличием паратуморозного абсцесса, метастатическим поражением регионарных лимфоузлов.

Клинический диагноз: злокачественное новообразование слепой кишки T4aN2aM0, IIIc стадия, осложненное развитием паратуморозного абсцесса, 2 Кл. гр. Артериальная гипертензия, ECOG-2.

Проведена срочная лапаротомия, выполнена правосторонняя гемиколэктомия, вскрытие и дренирование абсцесса. Патоморфологическое исследование операционного материала: умеренно дифференцированная аденокарцинома (low-grade, G2) толстой кишки, в лимфатических узлах метастазы аденокарциномы.

По месту жительства начата ПХТ по схеме FOLFOX-6: оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в 1-й день + 5-ФУ 2400 мг/м<sup>2</sup> (по 1200 мг/м<sup>2</sup> в сутки), 46-часовая инфузия в 1–2-й дни. Интервал – 14 дней. После проведения девяти курсов ПХТ пропала речь, появилась головная боль и онемение правой верхней и нижней конечности, периодически отмечалась спутанность сознания.

Направлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ, где 29.07.2022 на основании магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлено прогрессирование процесса: признаки метастатического поражения левой височной доли с дислокацией срединных структур вправо.

11.08.2022 метастатическая опухоль головного мозга удалена, патоморфологически подтвержден метастаз аденокарциномы толстой кишки.

В первичной опухоли толстой кишки и метастатической опухоли головного мозга идентифицирован одинаковый молекулярный профиль: микросателлитная стабильность, мутация A59G (NM\_033360.4:c.176C>G; p.Ala59Gly) в гене *KRAS* и отсутствие мутации в сайте V600 *BRAF* (рис. 2).

28.10.2022 консилиумом врачей рекомендовано лечение по схеме FOLFIRI с таргетной терапией – бевацизумаб 5 мг/кг внутривенно капельно каждые 2 недели.

По данным КТ от 12.01.2023 после 4 курсов ПХТ выявлено прогрессирование заболевания с метастатическим поражением печени, брюшины, большого сальника, крестца. Рекомендовано проведение второй линии терапии по схеме: иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1 день за 2 часа, кальция фоллинат 400 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1 день за 2 часа, 5-ФУ 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в 1 день + 5-ФУ 2400 мг/м<sup>2</sup> в/в (по 1200 мг/м<sup>2</sup> в сутки), 46-часовая инфузия в 1–2-й дни, цикл 14 дней + афлиберцепт 4 мг/кг в/в капельно в 1 день, цикл 14 дней, золедроновая кислота 4 мг в/в капельно 1 раз в 28 дней – длительно.

19.04.2023 после 4 курсов ПХТ на контрольном КТ-исследовании: метастазы в печени не визуализируются, метастатическое поражение крестца,

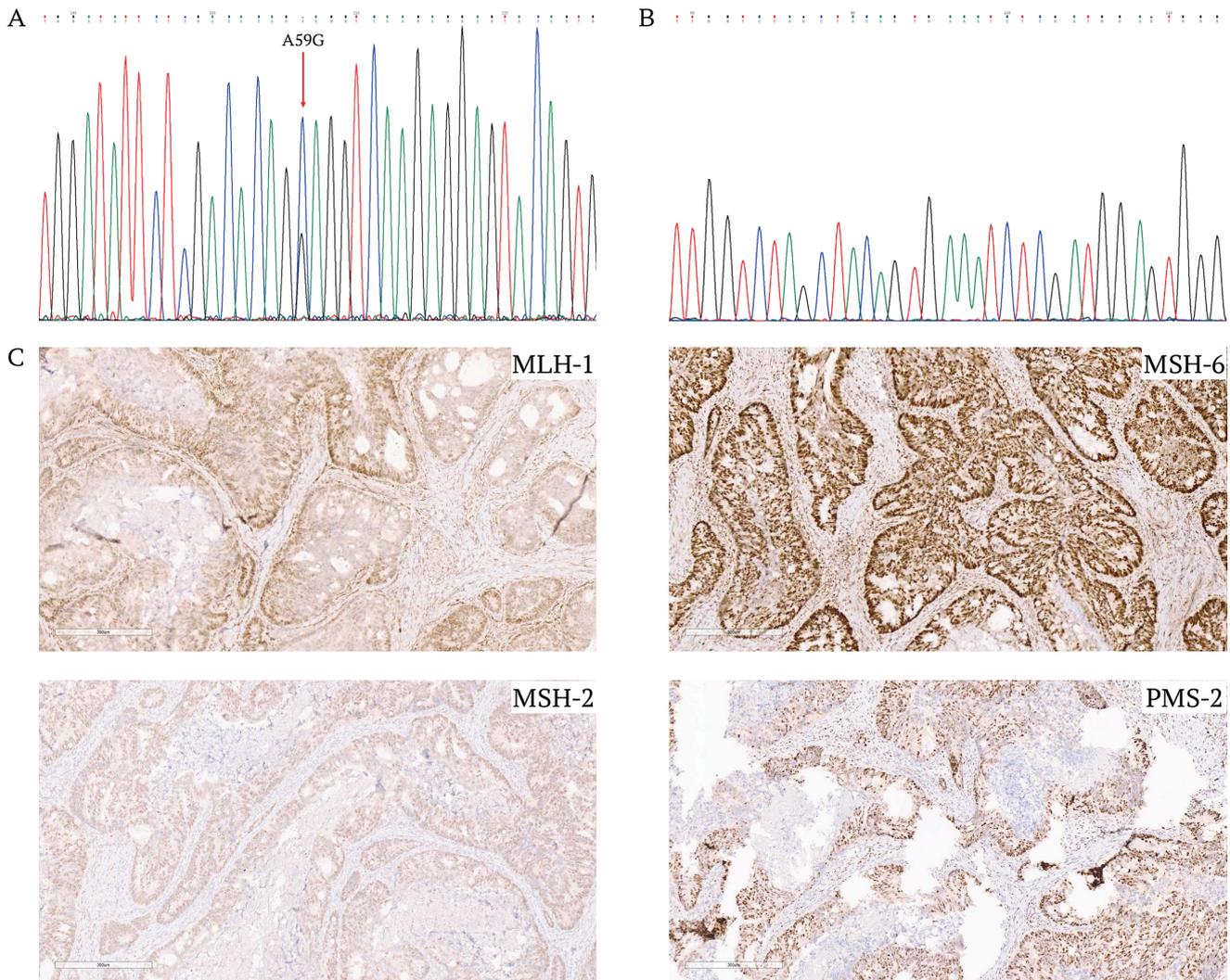
брюшины и большого сальника без динамики. Общая выживаемость составила 15 месяцев, безрецидивная выживаемость – 7 месяцев. Назначена терапия по режиму de Gramont модифицированный: лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м<sup>2</sup> (по 1200 мг/м<sup>2</sup> в сутки), очередной курс на 15 день, либо капецитабин 2000–2500 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь в 1–14 дни, очередной курс на 22-й день. Рекомендовано добавление к данному режиму таргетной терапии: бевацизумаб 5 мг/кг в/в каждые 2 недели либо 7,5 мг/кг в/в каждые 3 недели с контролем после 4 курсов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Рассмотренные клинические случаи объединяет развитие злокачественного новообразования толстой кишки в возрастном интервале 60–70 лет и осложненное течение опухолевого процесса (кишечная непроходимость, паратуморозный абсцесс), наличие регионарных и отдаленных метастазов (печень, головной мозг) на фоне умеренно дифференцированной аденокарциномы (low-grade, G2). В условиях агрессивного течения заболевания возможности применения таргетной анти-EGFR терапии и иммунотерапии были ограничены генетическими особенностями опухолей: наличием редких мутаций в гене *KRAS*: A146V, A59G и микросателлитной стабильностью. Подобные мутации в гене *KRAS* определяют биологическое и клиническое поведение опухоли, прогноз и трудности лечения вследствие резистентности к ингибиторам EGFR [8].

Молекулярные механизмы конституционной активации белка *KRAS* уникальны для каждой мутации и реализуются не только посредством обхода регуляции включения/выключения в цикле ГДФ-*KRAS*/ГТФ-*KRAS* (гуанозиндифосфат, гуанозинтрифосфат) [9], но и с помощью других сложных белок-белковых взаимодействий. Понимание реализации мутаций *KRAS* дало толчок для разработки новых специфичных для них ингибиторов. Так, например, FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) одобрило ковалентный ингибитор AMG510 (соторасиб) для опухолей *KRAS* G12C [6], а также селективный для опухолей *KRAS* G12D нековалентный ингибитор MRTX1133 [7]. Для преодоления быстро развивающейся резистентности к монотерапии ингибиторами *KRAS* подбирают схемы комбинированной терапии [10].

Остается менее изученным молекулярный портрет опухолей с редкими мутациями *KRAS*. В данной работе описаны два случая с установленным диагнозом КРР, которые характеризовались микросателлитной стабильностью, спорадическими мутациями A146V и A59G в 4-м и 3-м экзонах гена *KRAS*, отсутствием мутации в V600 *BRAF*.



**РИС. 2.** Молекулярный профиль рака слепой кишки T4aN2aM1, умеренно дифференцированной аденокарциномы (low-grade, G2) и метастаза в головном мозге у мужчины 62 лет. Секвенирование на генетическом анализаторе Applied Biosystems® 3500 (Thermo Scientific, USA). Иммуногистохимический анализ с помощью панели VENTANA MMR RxDx Panel (Roche Diagnostics GmbH, Germany)

A. Сиквенсы участков *KRAS*, мутация A59G (стрелка).

B. Сиквенсы участка *BRAF* демонстрируют отсутствие мутации в V600.

C. Окраска белков MMR-панели визуализирует экспрессию по интактному типу (MSS)

**FIG. 2.** Molecular profile of cecal cancer T4aN2aM1, moderately differentiated adenocarcinoma (low-grade, G2) and brain metastasis in a 62-year-old man. Sequencing on an Applied Biosystems® 3500 genetic analyzer (Thermo Scientific, USA). Immunohistochemical analysis with the VENTANA MMR RxDx Panel (Roche Diagnostics GmbH, Germany)

A. *KRAS* region sequences, A59G mutation (arrow).

B. Sequences of the *BRAF* region show no mutation in V600.

C. MMR panel protein staining visualizes intact type expression (MSS)

Идентифицированные генетические варианты относят к редким aberrациям, их статус патогенности обсуждается.

Частота мутации *KRAS* A146V составляет около 0,12% случаев во всех спорадических злокачественных новообразованиях, при этом наибольшая распространенность зафиксирована для KPP и немелкоклеточного рака легкого. В нашей практике тестирования

случаев KPP ( $n = 2103$ ) доля замен в сайте A146 составила 1,8% (частота A146V – 0,48%), что ниже 8%, установленных для KPP по данным веб-платформы для анализа крупномасштабных геномных исследований (The cBioPortal for Cancer Genomics, cBioPortal.org)<sup>1</sup>.

Согласно литературным данным, опухоли с мутацией *KRAS* A146V представляют собой отдельную

<sup>1</sup> cBioPortal: Colorectal Cancer (MSK, Gastroenterology 2020). Targeted sequencing of 471 unresectable colorectal tumor/normal pairs via MSK-IMPACT. PubMed. [https://www.cbioportal.org/study/summary?id=crc\\_apc\\_impact\\_2020](https://www.cbioportal.org/study/summary?id=crc_apc_impact_2020) (дата обращения: 25.11.2022)

молекулярную подгруппу КРР с худшими клиническими исходами. В многоцентровом проспективном исследовании, включавшем случаи КРР с исходно нерезектабельными метастазами в печени ( $n = 419$ ), у пациентов с мутацией *KRAS* A146 наблюдали более высокие уровни циркулирующей опухолевой дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в плазме, ассоциированные с высокой опухолевой нагрузкой, по сравнению с пациентами с мутацией *KRAS* G12. Более того, носители мутации A146 показали меньшую общую выживаемость (медиана 10,7 vs 26,4 месяца; отношение рисков = 2,5;  $p = 0,003$ ) [11].

Для редких мутаций, таких как A59G, определить клиническую роль сложнее вследствие трудности набора репрезентативной выборки пациентов. В нашем исследовании на 2103 случая КРР мутации в 59-м кодоне встречались чрезвычайно редко – лишь два случая, в одном A59G, другом A59E. С помощью моделирования и кластерного анализа ряд авторов продемонстрировали, что мутация A59G, локализованная в домене переключателя *KRAS*, оказывает существенное влияние на структурную гибкость,

### ВКЛАД АВТОРОВ

О.И. Кит внес основной вклад в разработку концепции статьи, Н.Н. Тимошкина подготовила текст, Д.Ю. Гвалдин провел генотипирование, принимал участие в подготовке текста. Н.В. Солдаткина, Ю.А. Геворкян участвовали в лечении пациентов и описании клинического наблюдения. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

### Соблюдение этических норм

Заявление о согласии. Оба пациента дали согласие на публикацию представленной выше статьи «Клинические случаи метастатического колоректального рака, ассоциированные с мутациями A146V, A59G гена *KRAS*» в журнале «Сеченовский вестник».

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hofmann M.H., Gerlach D., Misale S., et al. Expanding the reach of precision oncology by drugging all *KRAS* mutants. *Cancer Discov.* 2022 Apr 1; 12(4): 924–937. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1331>. PMID: 35046095
- Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. и др. Современные прогностические факторы при колоректальном раке. *Колопроктология.* 2021; 20(2): 42–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>. EDN: OUYFX / Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Koloproktologia.* 2021; 20(2): 42–49 (In Russian). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>. EDN: OUYFX
- Giapanou I., Pintzas A. RAS and BRAF in the foreground for non-small cell lung cancer and colorectal cancer: Similarities and main differences for prognosis and therapies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Feb; 146: 102859. Epub 2019 Dec 17. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.102859>. PMID: 31927392
- Zhu C., Guan X., Zhang X., et al. Targeting *KRAS* mutant cancers: from druggable therapy to drug resistance. *ol Cancer.* 2022 Aug 4; 21(1): 159. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01629-2>. PMID: 35922812

внутреннюю динамику и профили свободной энергии фермента. Все эти конформационные изменения должны приводить к ослаблению связывания гуанозиндифосфата с *KRAS* по сравнению с диким типом [12, 13]. В итоге опухоли с мутацией A59G, очевидно, будут демонстрировать активацию *KRAS* и, как следствие, худший клинический прогноз.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с КРР, несущие редкие мутации A146V и A59G, демонстрируют более агрессивное поведение опухоли, по отношению к которой имеются ограничения в использовании современных терапевтических средств.

Однако в будущем таким пациентам может помочь интенсивная таргетная терапия при включении в клинические исследования новых препаратов, специфичных к *KRAS* A146 и *KRAS* A59. Следует учесть, что стандартные тест-системы не способны обнаруживать данный тип мутаций, поэтому тестирование на A146 и A59 следует рекомендовать в рутинных диагностических исследованиях.

### AUTHORS CONTRIBUTIONS

Oleg I. Kit developed the concept of the article, Natalya N. Timoshkina prepared the text, Dmitriy Yu. Gvaldin conducted genotyping, participated in the preparation of the text. Natalya V. Soldatkina, Yuri A. Gevorkyan took part in the treatment of the patients and the description of clinical observation. All authors approved the final version of the publication.

### Compliance with ethical standards

Consent statement. Both patients have consented to the submission of the article “Case report of metastatic colorectal cancer associated with *KRAS* A146V and A59G mutations” to the Sechenov Medical Journal.

- Malumbres M., Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3(6): 459–465. <https://doi.org/10.1038/nrc1097>
- Hong D.S., Fakih M.G., Strickler J.H., et al. *KRAS* inhibition with SotoRASib in advanced solid tumors. *Engl J Med.* 2020 Sep 24; 383(13): 1207–1217. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917239>. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32955176
- Wang X., Allen S., Blake J.F., et al. Identification of MRTX1133, a noncovalent, potent, and selective *KRAS* inhibitor. *J Med Chem.* 2022 Feb 24; 65(4): 3123–3133. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01688> Epub 2021 Dec 10. PMID: 34889605
- Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А. и др. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2021; 2(2): 50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6> / Kit O.I., Dzhenkova E.A., Mirzoyan E.A., et al. Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem. *South Russian Journal of Cancer.* 2021; 2(2): 50–56 (In Russian). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>

9. Araki M., Shima F., Yoshikawa Y., et al. Solution structure of the state 1 conformer of GTP-bound H-RAS Protein and distinct dynamic properties between the state 1 and state 2 conformers. *J Biol Chem.* 2011 Nov 11; 286(45): 39644–39653. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.227074>. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21930707
10. Zhu C., Guan X., Zhang X., et al. Targeting KRAS mutant cancers: from druggable therapy to drug resistance. *Mol Cancer.* 2022 Aug 4; 21(1): 159. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01629-2>. PMID: 35922812
11. Van't Erve I., Wesdorp N.J., Medina J.E., et al. KRAS A146 mutations are associated with distinct clinical behavior in patients with colorectal liver metastases. *JCO Precis Oncol.* 2021 Nov 17; 5: PO.21.00223. <https://doi.org/10.1200/PO.21.00223>. PMID: 3482059
12. Lu J., Bera A.K., Gondi S., Westover K.D. KRAS Switch Mutants D33E and A59G crystallize in the state 1 conformation. *Biochemistry.* 2018 Jan 23; 57(3): 324–333. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.7b00974>. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29235861
13. Zhao J., Wang L., Bao H., Chen J. Cluster analysis on conformational changes of the GDP/KRAS complex induced by A59G and D33E. *Chemical Physics Letters*, 16 October 2021; 781: 138995. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2021.138995>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Кит Олег Иванович**, д-р мед. наук, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

**Тимошкина Наталья Николаевна** , канд. биол. наук, заведующая лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>

**Гвалдин Дмитрий Юрьевич**, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8633-2660>

**Солдаткина Наталья Васильевна**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0118-4935>

**Геворкян Юрий Артушевич**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1957-7363>

**Oleg I. Kit**, Dr. of Sci. (Medicine), Academician of the RAS, General Director of National Medical Research Centre for Oncology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

**Natalya N. Timoshkina** , Cand. of Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Center for Oncology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>

**Dmitriy Yu. Gvaldin**, Cand. of Sci. (Biology), Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Center for Oncology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8633-2660>

**Natalya V. Soldatkina**, Dr. of Sci. (Medicine), Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology No. 2, National Medical Research Center for Oncology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0118-4935>

**Yuri A. Gevorkyan**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology No. 2, National Medical Research Center for Oncology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1957-7363>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author