

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-28-35>

Особенности мутаций в гене *KRAS* в реальной клинической практике при раке поджелудочной железы

М.Ш. Манукян, И.С. Базин, А.А. Трякин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мариам Ширавовна Манукян manukyanmariam6@gmail.com

Введение. Рак поджелудочной железы (РПЖ) долгое время оставался заболеванием с ограниченными вариантами терапии, где основу лечения составляли цитостатики. Однако с появлением первых ингибиторов *KRAS G12C* открылись новые перспективы в лечении распространенного РПЖ, что подчеркивает важность изучения мутаций *KRAS*, встречающихся в 80–95 % случаев. В связи с этим актуальным представляется анализ частоты встречаемости различных мутаций *KRAS* среди российской популяции пациентов с РПЖ, что может персонализировать дальнейшее обследование и терапию.

Цель исследования – изучить особенности статуса *KRAS* у пациентов младше и старше 65 лет с аденокарциномой поджелудочной железы в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 590 пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, проходивших молекулярно-генетическое исследование и лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2022 по 2024 г. Критериями включения являлись наличие гистологической верификации диагноза, известный статус *KRAS*, *NRAS*, *BRCA 1/2*, *CHEK2*, *PALB2*, *ATM*. Из исследования исключили пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями. Пациенты были разделены на 2 возрастные группы – младше и старше 65 лет. Первичной конечной точкой являлась сравнительная оценка частоты и видов мутаций в обеих группах.

Результаты. В анализ включены данные 129 пациентов. Частота выявления дикого типа *KRAS* в общей популяции составила 24,8 % (20 и 29,7 % в группах до 65 лет и старше 65 лет соответственно, $p = 0,2$). Чаще всего в обеих возрастных группах встречались мутации p.G12V и p.G12D, составляющие 79,2 % всех мутаций в гене *KRAS*. У 2 (2 %) пациентов обнаружена мутация p.G12C. Было выявлено 5 клинически значимых мутаций в генах *BRCA 1/2*, у 1 пациента с *mBRCA1* был дикий тип гена *KRAS*. У остальных 4 пациентов с мутацией *BRCA2* также была выявлена мутация *KRAS*.

Заключение. С учетом увеличивающегося числа препаратов, влияющих на *KRAS*, и возможностей обнаружения других альтераций при *wtKRAS* необходима интеграция определения *KRAS* в рутинную практику врачей при обследовании пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, *KRAS*, *BRCA*

Для цитирования: Манукян М.Ш., Базин И.С., Трякин А.А. Особенности мутаций в гене *KRAS* в реальной клинической практике при раке поджелудочной железы. Хирургия и онкология 2025;15(1):28–35.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-28-35>

Characteristics of *KRAS* gene mutations in real clinical practice for pancreatic cancer

M.Sh. Manukyan, I.S. Bazin, A.A. Tryakin

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Mariam Shirakovna Manukyan manukyanmariam6@gmail.com

Background. Pancreatic cancer (PC) has long been a disease with limited treatment options, where the foundation of therapy was primarily based on cytostatics. However, with the advent of the first *KRAS G12C* inhibitors, new prospects have emerged for the treatment of advanced PC, highlighting the importance of studying *KRAS* mutations, which occur in 80–95 % of cases. In this context, it is relevant to analyze the frequency of various *KRAS* mutations among the Russian population of patients with PC, which could help personalize further diagnostics and therapy.

Aim. To study the features of *KRAS* status in patients younger and older than 65 years with pancreatic adenocarcinoma in real clinical practice.

Materials and methods. We retrospectively analyzed the data of 590 patients with pancreatic adenocarcinoma who underwent molecular genetic research and treatment at the N.N. Blokhin from 2022 to 2024. Patients with primary multiple malignancies were excluded from the study. Inclusion criteria were the presence of histological verification of the diagnosis and known *KRAS*, *NRAS*, *BRCA 1/2*, *CHEK2*, *PALB2*, *ATM* status. Patients were divided into two age groups, younger and older than 65 years. The primary endpoint was a comparative assessment of the mutation rate in both groups.

Results. 129 patients were included in the analysis. The detection rate of wild-type *KRAS* in the general population was 24.8 %. The most common mutations in both age groups were *p.G12V* and *p.G12D*, accounting for 79.2 % of all mutations in the *KRAS* gene. The *p.G12C* mutation was detected in two patients (2 %). Five clinically significant mutations in the *BRCA 1/2* genes were identified; the patient with *mBRCA1* had a wild type *KRAS* gene. The remaining 4 patients with a *BRCA2* mutation also had a *KRAS* mutation.

Conclusion. Given the increasing number of drugs that affect *KRAS* and the ability to detect other alterations in *wtKRAS*, integration of *KRAS* testing into routine practice in the evaluation of patients with pancreatic adenocarcinoma is necessary.

Keywords: pancreatic cancer, *KRAS*, *BRCA*

For citation: Manukyan M.Sh., Bazin I.S., Tryakin A.A. Characteristics of *KRAS* gene mutations in real clinical practice for pancreatic cancer. *Khirurgiya i onkologiya* = Surgery and Oncology 2025;15(1):28–35. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-28-35>

Введение

При раке поджелудочной железы (РПЖ) длительное время спектр применяемых препаратов оставался крайне узким. Помимо цитостатиков, была доказана эффективность PARP-ингибиторов у пациентов с мутациями в генах *BRCA 1/2* [1]. Иные таргетные препараты и иммунотерапия применяются в отдельных клинических ситуациях, если удастся найти таргетируемую альтерацию. Мутации *KRAS* при РПЖ встречаются в 80–95 % случаев [2–4]. Учитывая отсутствие до недавнего времени таргетных препаратов при *mKRAS*, рутинно данное исследование в клинической практике не проводилось. Появление первых ингибиторов *KRAS* открыло новый этап в изучении терапии распространенного РПЖ: на данный момент проводится множество исследований I–II фаз по изучению селективных и неселективных ингибиторов, а *iKRAS G12C* стали первыми препаратами, доказавшими эффективность [5]. В связи с этим интересно изучить частоту встречаемости различных мутаций *KRAS* на российской популяции больных в разных возрастных группах.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 590 пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, проходивших молекулярно-генетическое исследование и лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2022 по 2024 г. У всех пациентов диагноз подтвержден гистологически и определен статус *KRAS*, *NRAS*, *BRCA 1/2*, *CHEK2*, *PALB2*, *ATM*. Из исследования исключали пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями.

Описание методики

Исследование проводилось с использованием набора реагентов «Соло-тест ABC плюс» методом секве-

нирования следующего поколения (NGS). В панель входили следующие гены: *BRCA 1*, *BRCA 2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *PIK3CA* (2, 5, 8, 10, 14, 21-й экзоны), *RAD54L*, *BAPD*. В случае обнаружения мутации проводился ее поиск в международных базах данных ClinVar и оценивалась ее клиническая значимость. Материалом для проведения исследования служила кровь пациента (по которой совершался поиск герминальных мутаций).

Молекулярно-генетическое исследование опухоли проводилось методом HRM-секвенирования (плавление с высоким разрешением, High Resolution Melting) при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) (RotorGene 6000, ABI Prism 3500). Определялось наличие мутаций в 12-м и 13-м кодонах 2-го экзона, в 61-м кодоне 3-го экзона, в 117-м и 146-м кодонах 4-го экзона гена *KRAS*. Также исследовались 12–13-й кодоны 2-го экзона, 61-й кодон 3-го экзона и 146-й кодон 4-го экзона гена *NRAS*. Первичной конечной точкой являлась сравнительная оценка частоты мутаций в обеих группах. Были проанализированы безрецидивная выживаемость (БРВ) и общая выживаемость (ОВ) в разных возрастных группах, а также влияние мутации гена *KRAS* в этих группах.

Далее проведена оценка показателей выживаемости отдельно для пациентов с локализованным заболеванием и метастатическим процессом. Методом Каплана–Майера рассчитывались выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ, сравнение кривых выживаемости проведено с помощью *long-rank*-теста. Для оценки влияния дополнительных факторов на БРВ и ОВ использовали метод Сохрейрессии.

Статистический анализ выполнен с использованием программной среды SPSS, версия 26.

Результаты

Характеристика пациентов

За период 2022–2024 гг. 590 пациентов с разными стадиями РПЖ проходили обследование и лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (рис. 1). В окончательный анализ вошли данные 129 пациентов с известным статусом *KRAS*. Из них 64 (49,6 %) пациента старше 65 лет. В обе группы были включены пациенты как с исходно локализованным процессом, так и с метастатическим. Суммарно в обеих группах число пациентов с распространенным РПЖ составило 34,1 % ($n = 44$).

Между 2 возрастными группами не было выявлено статистически значимых различий по основным характеристикам, касающимся распространенности опухолевого процесса и демографических показателей (табл. 1). Также не было обнаружено различий по частоте *wtKRAS* ($p = 0,24$).

Молекулярный ландшафт опухоли

Мы подробно проанализировали результаты молекулярно-генетического исследования пациентов. Чаще всего в обеих возрастных группах встречались мутации p.G12V и p.G12D, составив 79,2 % всех мутаций в гене *KRAS*. У 2 больных обнаружена мутация p.G12C (2 %). Было выявлено 5 клинически значимых мутаций в генах *BRCA 1/2*, у 1 пациента с *mBRCA1* был дикий тип гена *KRAS*. У остальных 4 с мутацией *BRCA2* была также мутация *KRAS*. Среди всей популяции пациентов дикий тип опухоли встречался в 24,8 %. У больных старше 65 лет данный показатель составил 30 %. Корреляции между распространенностью процесса и статусом гена *KRAS* не выявлено ($p = 0,64$).

Подробнее характеристика мутаций и стадии заболевания представлена в табл. 2 и рис. 2 и 3.

Выживаемость пациентов с локализованным процессом

У 85 (65,9 %) пациентов был выявлен локализованный РПЖ, 46 (54,1 %) из них старше 65 лет. Подавляющему большинству из них на 1-м этапе проводилась химиотерапия в режиме mFOLFIRINOX, лишь у 11 (12,9 %) больных исходно выполнена операция с дальнейшей адъювантной химиотерапией.

В анализ БРВ были включены только данные пациентов, у которых исходно не было метастатического поражения (39 больных в группе до 65 лет и 46 – в группе 65 лет и старше). Медиана выживаемости без признаков заболевания у пациентов в обеих группах составила 13,5 и 14,5 мес соответственно ($p = 0,85$; отношение рисков (ОР) 0,88; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,372–2,096) (рис. 4). Мутационный статус гена *KRAS* не оказал влияния на БРВ ни в одной из возрастных групп ($p = 0,073$ в группе младше 65 лет и $p = 0,68$ в группе старше 65).

Исходно нерезектабельный процесс был у 28 (32,9 %) пациентов в связи с вовлечением брыжеечной артерии или артерий чревного ствола.

Всем больным в рамках индукционной химиотерапии проводилось лечение в режиме mFOLFIRINOX.

Оценить конверсию в резектабельное состояние возможно у 20 пациентов из 28, из которых 9 (45 %) удалось провести операцию. Учитывая малое число пациентов, сложно говорить о достоверности полученных результатов выживаемости, но медиана БРВ у прооперированных пациентов составила 18,6 мес против

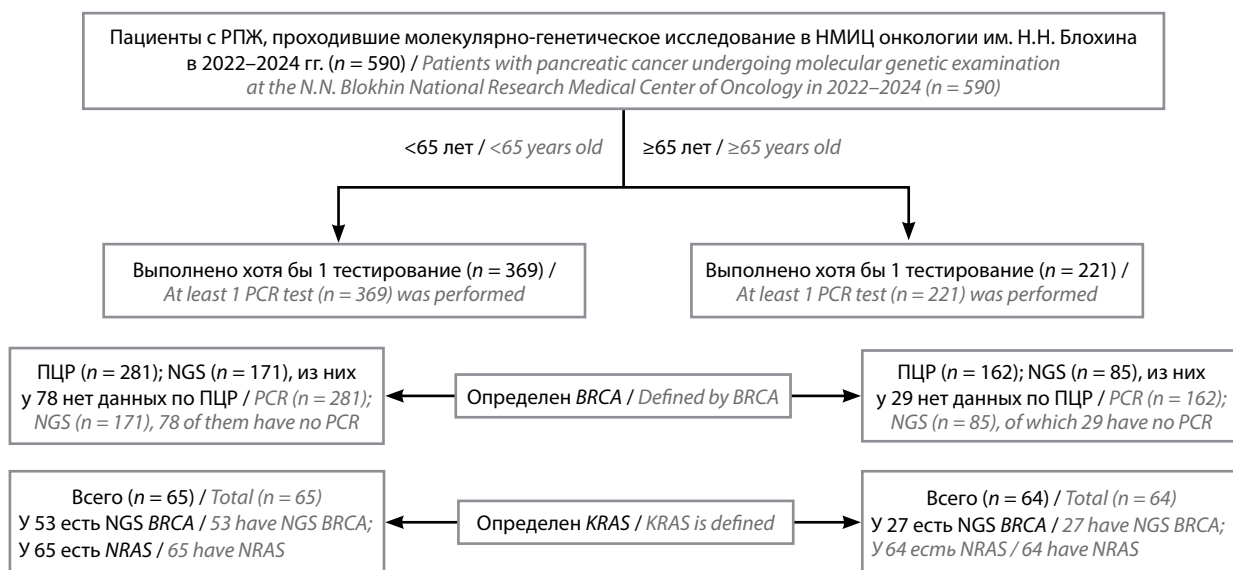


Рис. 1. Блок-схема пациентов, прошедших молекулярно-генетическое тестирование. РПЖ – рак поджелудочной железы; МГИ – молекулярно-генетическое исследование; НМИЦ – Национальный медицинский исследовательский центр; ПЦР – полимеразная цепная реакция

Fig. 1. Flow chart of patients who have undergone molecular genetic testing. PCR – polymerase chain reaction

Таблица 1. Демографическая и клинико-морфологическая характеристика пациентов

Table 1. Demographic and clinical and morphological characteristics of patients

Данные пациентов Patient data	<65 лет, средний возраст 58 (33–64) <65 years, average age is 58 (33–64) (n = 65), n (%)	≥65 лет, средний возраст 68 (65–81) ≥65 years, average age 68 (65–81) (n = 64), n (%)	p
Аденокарцинома Adenocarcinoma			
Gx	11 (16,9)	11 (17,2)	0,54
G1	10 (15,4)	6 (9,4)	
G2	32 (49,2)	35 (54,7)	
G3	12 (18,5)	12 (18,8)	
wtKRAS	13 (20)	19 (29,7)	0,2
mKRAS	52 (80)	45 (70,3)	
wtNRAS	65 (100)	63 (98,4)	0,31
mNRAS	0	1 (1,6)	
Мутации HRR Mutation HRR	n = 53	n = 27	0,06
mBRCA	2 (3,8)	3 (11,1)	
mATM	—	2 (7,4)	
mCHEK2	1 (1,5)	1 (4)	
mPALB2	1 (1,5)	—	
Мужчины Men	22 (33,8)	26 (40,6)	0,43
Женщины Woman	43 (66,2)	38 (59,4)	
T1–2	20 (30,8)	21 (32,8)	0,38
T3	21 (32,3)	24 (37,5)	
T4	24 (36,9)	19 (29,7)	
N0	28 (43,1)	26 (40,6)	0,78
N+	37 (56,9)	38 (59,4)	
M0	39 (60)	46 (71,9)	0,15
M1	26 (40)	18 (28,1)	
Локализация первичной опухоли: Localization of the primary:			0,52
голова head	37 (56,9)	40 (62,5)	
другое other	28 (43)	24 (37,5)	
Метастазы в печени Tumor liver metastases	20 (30,8)	15 (23,4)	0,35
Метастазы в легкие Metastases to the lungs	2 (3)	2 (3,1)	0,9

9,9 мес в группе больных, где не удалось достичь резектабельности ($p = 0,017$; ОР 0,532; 95 % ДИ 0,359–0,786) (рис. 5).

Выживаемость без прогрессирования у пациентов с исходно метастатическим процессом

Между 2 возрастных групп различий в метастатической ВБП получено не было, общая ВБП составила 5,8 и 5,2 мес в группах младше 65 лет и старше соответственно ($p = 0,76$; ОР 3,36; 95 % ДИ 0,128–88,94). Статус *KRAS* не влиял на метастатическую ВБП ($p = 0,9$).

Далее мы проанализировали влияние поддерживающей терапии на показатели выживаемости у пациентов с исходно метастатическим (M1) РПЖ. В анализ были включены пациенты, у которых не обнаружился прогресс в процессе или сразу после завершения 1-й линии химиотерапии. В итоговую выборку по 9 (50 %) больных из каждой возрастной группы. Из них 11 (61,1 %) получали поддерживающее лечение (9 пациентов получали капецитабин), а 7 находились под динамическим наблюдением. У 12 (66,7 %) пациентов была обнаружена мутация *KRAS*. Медиана ВБП

Таблица 2. Характеристика мутаций в гене KRAS
Table 2. Characteristics of mutations in the KRAS gene

Гены, в которых найдена мутация The genes in which the mutation is found	<65 лет (<i>n</i> = 65), <65 years (<i>n</i> = 65), <i>n</i> (%)	≥ 65 лет (<i>n</i> = 64), ≥ 65 years (<i>n</i> = 64), <i>n</i> (%)
<i>p.G12V</i>	17 (26,1)	12 (18,8)
<i>p.G13P</i>	1 (1,5)	0
<i>p.A146T</i>	0	1 (1,6)
<i>p.G12A</i>	0	1 (1,6)
<i>p.G12C</i>	0	2 (3,1)
<i>p.G12D</i>	26 (40)	21 (32,8)
<i>p.G12R</i>	4 (6,2)	7 (10,9)
<i>p.G13S</i>	1 (1,5)	0
<i>p.Q61H</i>	1 (1,5)	1 (1,6)
<i>p.Q61K</i>	1 (1,5)	0

у больных, получавших капецитабин после достижения стабилизации на 1-й линии лечения, составила 12,4 мес, в то время как у пациентов, находившихся на динамическом наблюдении, этот показатель равнялся 7,5 мес ($p = 0,008$). Несмотря на то что медиана ОВ на фоне поддерживающей терапии ($n = 10$) составила 23,5 мес против 11,1 мес в группе наблюдения ($n = 8$), полученные различия не достигли статистической значимости ($p = 0,5$). С учетом малого числа пациентов полученные результаты требуют осторожной интерпретации и дальнейшего изучения.

Общая выживаемость

Статистически значимых различий в ОВ в группах пожилого возраста и младше 65 лет получено не было.

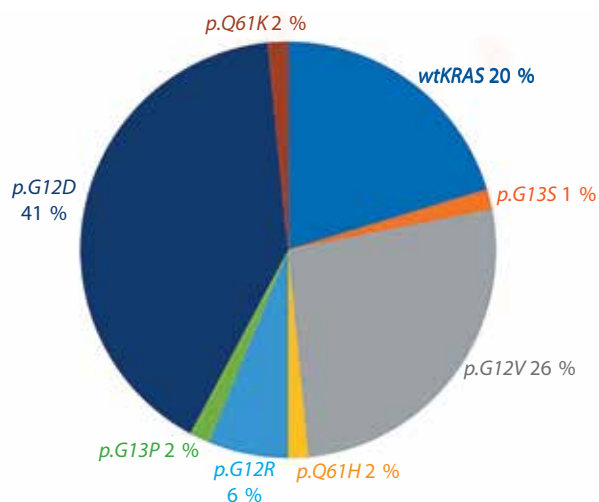


Рис. 2. Молекулярные характеристики пациентов <65 лет

Fig. 2. Molecular characteristics of patients <65 years

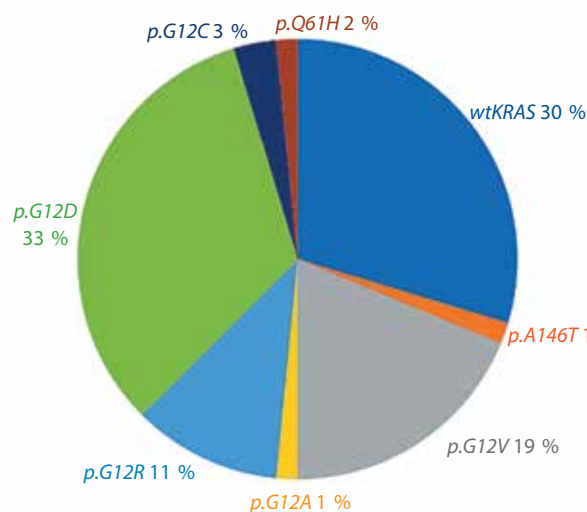
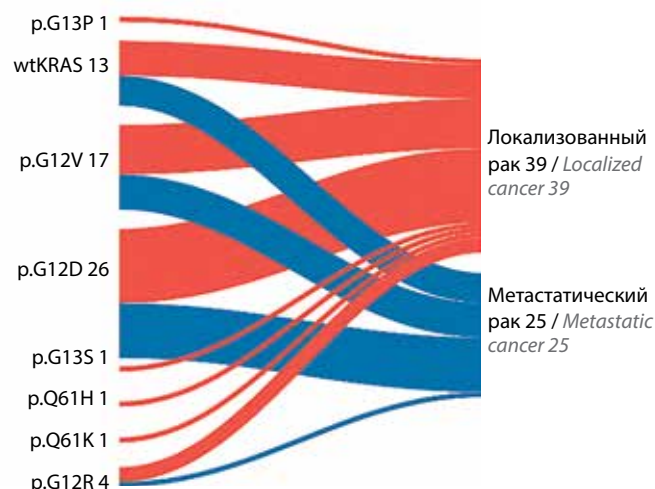
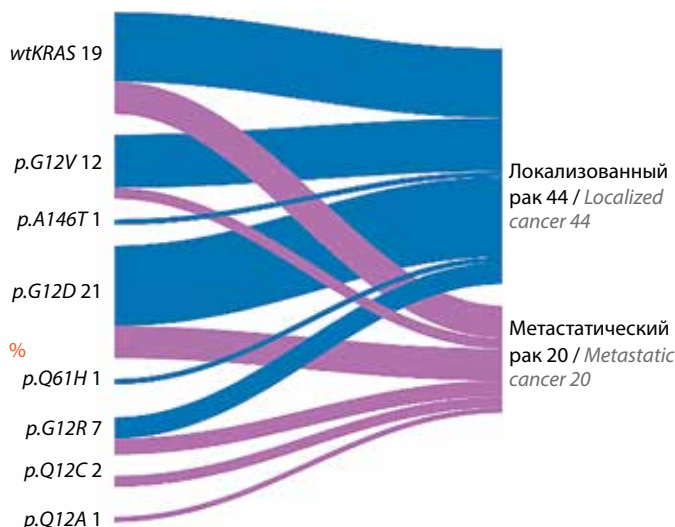


Рис. 3. Молекулярные характеристики пациентов ≥65 лет

Fig. 3. Molecular characteristics of patients ≥65 years of age



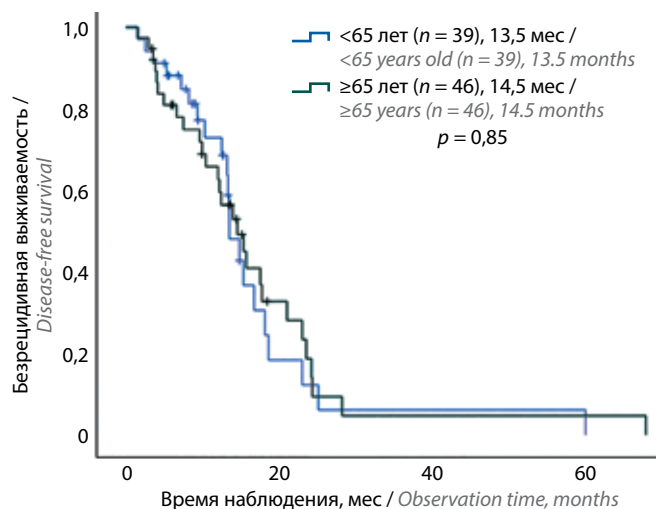


Рис. 4. График безрецидивной выживаемости по группам больных

Fig. 4. The schedule of disease-free survival by patient groups

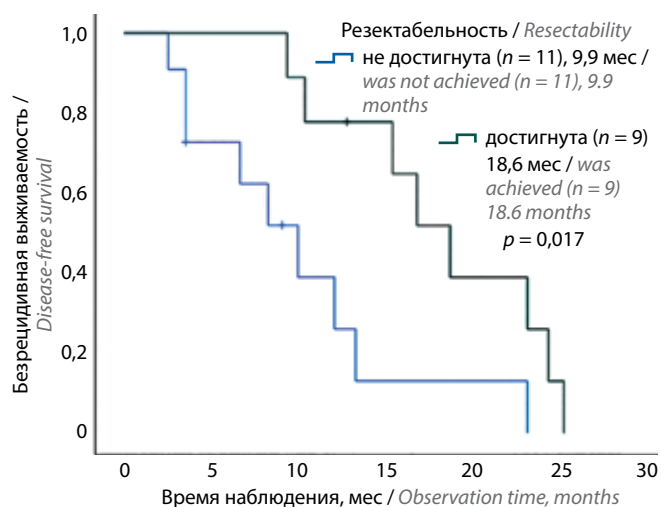


Рис. 5. График безрецидивной выживаемости в зависимости от достижения резектабельности

Fig. 5. The schedule of disease-free survival depending on the achievement of resectability

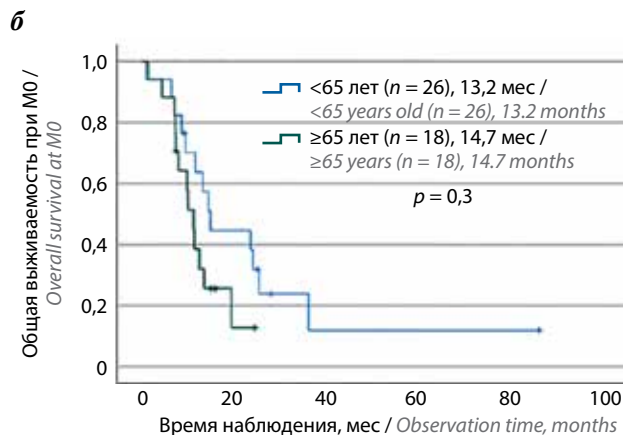
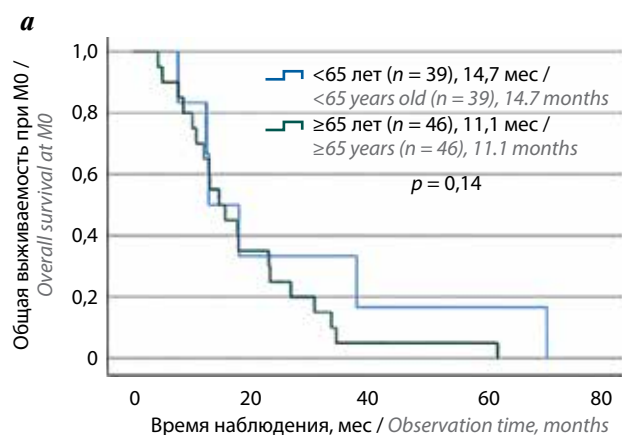


Рис. 6. Общая выживаемость у пациентов с локализованным (а) и метастатическим процессом (б)

Fig. 6. Overall survival in patients with localized (a) and metastatic (b) disease

При локализованном процессе данный показатель составил 13,2 и 14,7 мес у пациентов младше и старше 65 лет соответственно ($p = 0,3$; ОР 0,63; 95 % ДИ 0,01–35,02). В группе больных с распространенным процессом метастатическая ОВ составила 11,1 мес в группе пожилых пациентов и 14,7 мес в группе младше 65 лет ($p = 0,14$; ОР 1,43; 95 % ДИ 0,267–7,645). Статус *KRAS* не влиял на показатели выживаемости ни в группе локализованного РПЖ (рис. 6, а), ни при метастатическом процессе (рис. 6, б) ($p > 0,2$).

Обсуждение

Наиболее частыми мутациями при РПЖ являются изменения в *KRAS*, опухолевом супрессорном белке 53 (*TP53*), ингибиторе циклинзависимой киназы 2A (*CDKN2A*) и гене-супрессоре опухоли *SMAD4* [6]. Из данных 4 мутаций наибольший интерес вызывают альтерации в *KRAS*. По различным данным литературы, частота изменений в данном гене достигает 85–95 % случаев при аденокарциноме поджелудочной железы, чаще встречается у пациентов старше 50 лет, особенно у женщин [2–4]. В исследуемой популяции больных частота wt*KRAS* была выше и составила 24,8 %. Это может быть связано как с малым числом больных, так и с более молодым возрастом пациентов по сравнению с медианой постановки диагноза – 70 лет, по данным SEER [7].

В большинстве случаев активирующие мутации происходят на 12, 13, 61-м кодонах и влияют на агрессивность течения заболевания, в том числе на микроокружение опухоли, так как запускают нижестоящие сигнальные пути [2, 6]. В 40 % случаев обнаруживается мутация *G12D*, 2-е и 3-е место по встречаемости занимают *G12V* и *G12R* – 33 и 15 % соответственно [8]. Стоит учитывать, что анализ проведен в азиатской популяции пациентов и процентное соотношение среди европейского населения может различаться. Мутация *KRAS G12C* на сегодняшний день является единственной таргетируемой точкой (препараты прошли

регистрацию по данному показателю) и встречается в 1,7 % случаев [3, 5]. В стадии изучения находятся ингибиторы *G12D* и *pan-KRAS* [9, 10]. У 2 (2 %) пациентов в нашем исследовании была выявлена мутация *G12C*, но никто из них не получил таргетную терапию в связи с этим.

В нашей популяции пациентов также наиболее часто встречались мутации *p.G12D* (49 %), *p.G12V* (30 %) и *p.G12R* (11,5 %), что совпадает с иными международными исследованиями [11, 12].

Особый интерес вызывает малая часть пациентов с РПЖ, у которых был выявлен дикий тип *KRAS*, так как вероятность найти иные таргетируемые альтерации у них выше. Генетический ландшафт РПЖ у данной категории пациентов можно разделить на 3 группы: 1) активация MAPK-пути при отсутствии мутации *KRAS* (например, мутации *BRAF*) (3–4 %); 2) *MSI/dMMR* (1–2 %) и 3) РПЖ с различными слияниями киназ (*FGFR*, *ALK*, *RET*, *NTRK*, *MET*, *HER2* и т.д.) (4 %) [13].

В рамках настоящего исследования также был проведен ретроспективный анализ данных 342 пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы в клинике Франции. У 54 (16 %) из них оказался дикий тип *KRAS*. Медиана ОВ с момента постановки диагноза была значительно выше в группе *wtKRAS* по сравнению с группой *mKRAS* (50,8 мес, 95 % ДИ 32,0 – не достигнута против 21,1 мес, 95 % ДИ 18,9–23,4; $p < 0,004$).

Анализ проведен после корректировки по возрасту, статусу ECOG и исходной стадии заболевания. При системном лечении 1-й линии (в основном FOLFIRINOX) ВБП также была выше в группе *wtKRAS*. В данное исследование также включено малое число пациентов с диким типом опухоли, поэтому результаты работы неоднозначны. В любом случае мы видим более благоприятное течение заболевания у данной

категории больных [11]. Более длительная метастатическая ОВ при *wtKRAS* была показана и в других работах ($p = 0,026$) [14].

А.Е. Hendifar и соавт. ретроспективно проанализировали данные 1457 пациентов с РПЖ, которым было проведена оценка статуса *KRAS*. В результате было выявлено, что мутации в данном гене имеют разную прогностическую ценность. Общая выживаемость была выше у пациентов с *p.G12V* и *p.G12R* по сравнению с *p.G12D*. Интересно, что преимущество в ВБП у пациентов с данными мутациями было выявлено только в подгруппе пациентов, получивших лечение с фторпиримидинсодержащим режимом, но не на фоне лечения GemNab ($p = 0,02$). Наилучшие показатели выживаемости оказались у пациентов с диким типом РПЖ [12]. Тенденция к улучшению метастатической ОВ при *p.G12R* по сравнению с другими мутациями была показана и в работе С. Norton, где проанализированы данные 2433 пациентов с РПЖ [15].

В нашей работе различий в показателях выживаемости в зависимости от статуса *KRAS* не выявлено, требуется дальнейшее изучение пациентов для увеличения размеров выборки.

Заключение

Учитывая растущее количество изучаемых препаратов, применяемых по отношению к генам *KRAS*, а также возможности выявления иных альтераций при *wtKRAS*, требуется внедрение в рутинную практику определения *KRAS* на всех стадиях РПЖ, в особенности у пациентов с метастатическим процессом. Это позволит лучше узнать популяцию больных, определить прогнозы и, возможно, персонализировать дальнейшую терапию данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brown T.J., Reiss K.A. PARP inhibitors in pancreatic cancer. *Cancer J* 2021;27(6):465–75. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000554
2. Zhang Z., Zhang H., Liao X. et al. KRAS mutation: The booster of pancreatic ductal adenocarcinoma transformation and progression. *Front Cell Dev Biol* 2023;11:1147676. DOI: 10.3389/fcell.2023.1147676
3. Luo J. KRAS mutation in pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2021;48(1):10–8. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2021.02.003
4. Singhi A.D., George B., Greenbowe J.R. et al. Real-time targeted genome profile analysis of pancreatic ductal adenocarcinomas identifies genetic alterations that might be targeted with existing drugs or used as biomarkers. *Gastroenterology* 2019;156:2242–53. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.037
5. Strickler J.H., Satake H., George T.J. et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-mutated advanced pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2023;388(1):33–43. DOI: 10.1056/NEJMoa2208470
6. Bazzichetto C., Luchini C., Conciatori F. et al. Morphologic and molecular landscape of pancreatic cancer variants as the basis of new therapeutic strategies for precision oncology. *Int J Mol Sci* 2020;21(22):8841. DOI: 10.3390/ijms21228841
7. SEER Cancer Statistics: Pancreas. U.S. Department of health and human services, national cancer institute. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
8. Zhang X., Mao T., Zhang B. et al. Characterization of the genomic landscape in large-scale Chinese patients with pancreatic cancer. *EBioMedicine* 2022;77:103897. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103897
9. Kemp S.B., Cheng N., Markosyan N. et al. Efficacy of a small-molecule inhibitor of KrasG12D in immunocompetent models of pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2023;13(2):298–311. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-1066
10. Yang J., Wang Q.L., Wang G.N. et al. A pan-KRAS degrader for the treatment of KRAS-mutant cancers. *Cell Discov* 2024;10:70. URL: <https://doi.org/10.1038/s41421-024-00699-4>
11. Ben-Ammar I., Rousseau A., Nicolle R. et al. Precision medicine for KRAS wild-type pancreatic adenocarcinomas. *Eur J Cancer* 2024;197:113497. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113497

12. Hendifar A.E., Blais E.M., Ng C. et al. Comprehensive analysis of KRAS variants in patients (pts) with pancreatic cancer (PDAC): Clinical/molecular correlations and real-world outcomes across standard therapies. *J Clin Oncol* 2020;15(1):4641.
13. Luchini C., Paolino G., Mattiolo P. et al. KRAS wild-type pancreatic ductal adenocarcinoma: molecular pathology and therapeutic opportunities. *J Exp Clin Cancer Res* 2020;39(1):227. DOI: 10.1186/s13046-020-01732-6
14. Windon A.L., Loaiza-Bonilla A., Jensen C.E. et al. A KRAS wild type mutational status confers a survival advantage in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2018;9(1):1–10. DOI: 10.21037/jgo.2017.10.14
15. Norton C., Shaw M.S., Rubnitz Z. et al. KRAS Mutation status and treatment outcomes in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *JAMA Netw Open* 2025;8(1):e2453588. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.53588

Вклад авторов

М.Ш. Манукян: сбор и обработка материала, обзор литературы, статистическая обработка, анализ материала, редактирование;
И.С. Базин: редактирование, утверждение окончательного варианта статьи;
А.А. Трякин: утверждение окончательного варианта статьи.

Author's contributions

M.Sh. Manukyan: collection and processing of material, literature review, statistical processing, material analysis, editing;
I.S. Bazin: editing, approval of the final version of the article;
A.A. Tryakin: approval of the final version of the article.

ORC ID авторов / ORC ID of authors

М.Ш. Манукян / M.Sh. Manukyan: <https://orcid.org/0000-0002-5084-4872>
И.С. Базин / I.S. Bazin: <https://orcid.org/0000-0003-2624-9341>
А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.