Метаанализ исследований, посвященных изучению конкордантности мутационного статуса генов между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, И.А. Покатаев, С.А. Тюляндин

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: *Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru*

Введение. *В последние годы появился ряд исследований, демонстрирующих высокую гетерогенность опухолей, в том числе и рака толстой кишки.*
Цель исследования *– проведение метаанализа работ, посвященных изучению данного вопроса при раке толстой кишки.*
Материалы и методы. *Выполнен поиск статей в базе данных PubMed, а также тезисов, представленных на конференциях ASCO и ESMO, опубликованных до августа 2016 г. Основными критериями включения результатов исследования стали: сравнение мутационного статуса генов KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA в первичной опухоли и метастазах с числом больных, доступных для анализа, 10 и более. Метаанализ проводился с использованием программы Review Manager (RevMan), version 5.3.*
Результаты. *Статистически значимо выявляются случаи расхождения мутационного статуса генов KRAS (5 %; отношение рисков 0,95; 95 % доверительный интервал 0,92–0,98; p = 0,003), PIK3CA (7 %; отношение рисков 0,93; 95 % доверительный интервал 0,86–0,99; p = 0,04), но не BRAF и NRAS, между первичной опухолью и метастазами. Не отмечено существенных систематических ошибок, связанных с публикациями. Дискордантность по мутации в гене KRAS была значимо выше при сравнении первичной опухоли и метастазов в лимфатические узлы и составила 13,2 % (p = 0,036).*
Выводы. *Доказана возможность дискордантности мутационного статуса гена KRAS между первичной опухолью и метастазами. Учитывая небольшой процент случаев расхождения, необходимо выделить группу пациентов с высоким риском дискордантности, которым необходимо повторно определять мутационный статус генов в метастазах.*

Ключевые слова: *рак толстой кишки, конкордантность, мутация генов, KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, метаанализ*

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-1-27-41

Meta-analysis of clinical trials on concordance of mutational stauts of primary tumour and distant metastases of colorectal cancer

M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, I.A. Pokataev, S.A. Tyulyandin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Background. *During the last years several trials emerged demonstrating high tumour heterogeneity, including those on colorectal cancer.*
Objective. *These findings made us initiate a meta-analysis of trials dedicated to this question.*
Materials and methods. *We searched PubMed database, ASCO and ESMO abstracts for publications presented until August 2016. Studies which compared concordance of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations between primary tumour and metastases of colorectal cancer and which included more than 10 patients were included in meta-analysis. Meta-analysis was performed using Review Manager (RevMan), version 5.3.*
Results. *Statistically significant differences were observed in KRAS (5 %; RR 0.95; 95 % CI 0.92–0.98; p = 0.003), PIK3CA (7 %; RR 0.93; 95 % CI 0.86–0.99; p = 0.04) mutational status, but not BRAF and NRAS. We observed no significant publication-associated systematic errors. KRAS discordance was significantly higher between primary tumour and lymph node metastases – 13.2 % (p = 0.036).*
Conclusions. *A possibility of KRAS discordance between primary tumour and colorectal cancer metastases was demonstrated. Considering a small number of patients with discordance it is necessary to distinguish a high-risk discordance group, which will require an additional mutational analysis of metastatic nodes tissue.*

Key words: *colon cancer, concordance, gene mutations, KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, meta-analysis*

Введение

Считалось, что если клетки метастазов происходят из клеток первичной опухоли, то они должны нести те же специфические генетические изменения. В подтверждение данной теории выступают исследования по кариотипическому сравнению, сравнительной геномной гибридизации, флуоресцентной гибридизации *in situ*, изучению маркеров микросателлитной нестабильности и потери гетерозиготности ряда генов, проведенные в конце 1990-х годов и не показавшие различий

между клетками первичной опухоли толстой кишки и ее метастазами [1–4].

В последние годы появился ряд работ, демонстрирующих высокую гетерогенность опухолей, в том числе и рака толстой кишки [5–8]. Лекарственное лечение приводит к выживанию и последующему развитию резистентного клеточного клона, что и определяет явления субклональной эволюции на клеточном уровне [9, 10].

Принимая во внимание тот факт, что результаты исследований по изучению конкордантности между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки по мутационному статусу различных генов противоречивы, нами решено провести метаанализ исследований, посвященных изучению данного вопроса.

Материалы и методы

Нами выполнен поиск статей в базе данных PubMed по различным комбинациям слов: “colon cancer”, “colorectal cancer”, “rectal cancer”, “CRC”, “mCRC”, “colon neoplasms” [MeSH terms], “rectal neoplasms” [MeSH terms], “colorectal neoplasms” [MeSH terms], “metastases”, “metastas”, “kras”, “k-ras”, “ki-ras”, “c-K-ras” [MeSH terms], “braf”, “nras”, “PIK3CA”, “mutations” и “concordance”. Проведен поиск всех статей, опубликованных до августа 2016 г. Компьютерный поиск был дополнен изучением списка литературы обзорных статей и оригинальных работ, а также тезисов, представленных на конференциях ASCO и ESMO.

Критерии включения результатов исследования:

• в работах должно быть проведено сравнение мутационного статуса генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* в первичной опухоли и метастазах;

• количество больных, доступных для анализа, – 10 и более;

• характер биопсии метастатического очага, а также метод исследования мутаций значения не имели.

В анализ не включались работы:

• сравнивающие только метастазы или те, в которых описываемые первичные опухоли и метастатические очаги были непарными (т. е. получены не от одного пациента);

• сравнивающие первичную опухоль и циркулирующие в крови опухолевые клетки.

Диаграммы отбора исследований для анализа конкордантности мутационных изменений представлены на рис. 1.

Статистический анализ включал в себя 2 этапа.

1. Сравнение частоты мутаций в тех или иных генах в первичных опухолях и метастазах. Для подтверждения однородности результатов выполняли χ^2-тест. В отсутствие статистически значимой гетерогенности результатов исследований ($p > 0,1$) применяли модель Мэнтела–Хенсцеля с фиксированным эффектом для оценки отношения шансов (odds ratio – OR) и построения 95 % доверительного интервала (ДИ). В целях

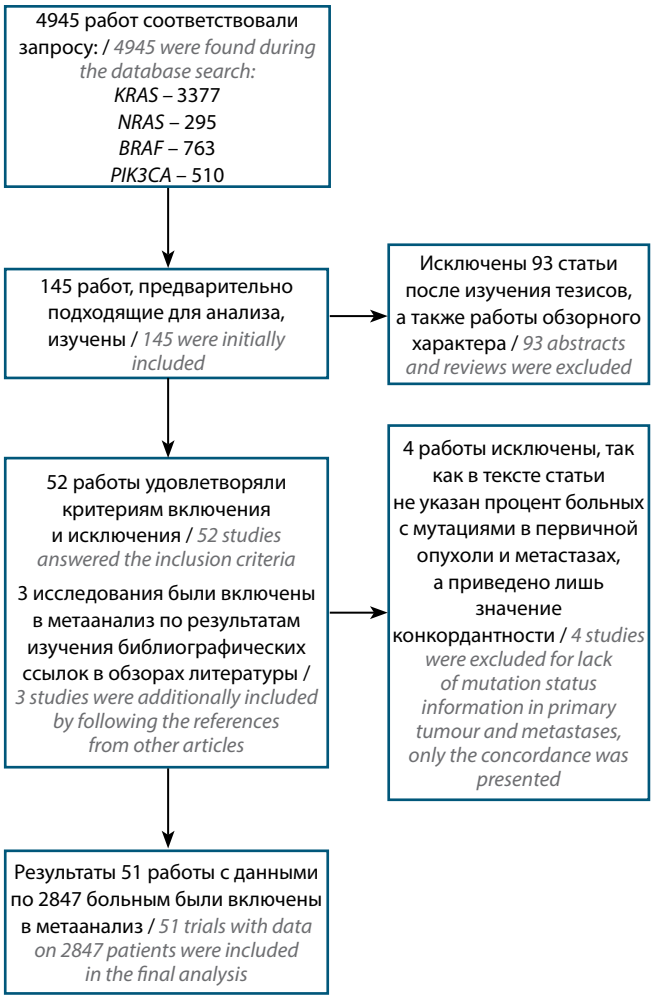

Рис. 1. *Диаграмма отбора исследований для метаанализа по конкордантности мутационных изменений в гене KRAS*

Fig. 1. *Flow chart of study selection for meta-analysis on concordance of KRAS gene mutations*

исключения систематической ошибки, связанной с публикацией, был построен воронкообразный график (со значением стандартной ошибки (logOR) по оси ординат и OR по оси абсцисс).

2. Анализ уровней конкордантности мутационных изменений в различных исследованиях. Здесь также первоначально выполняли χ^2-тест для подтверждения однородности результатов включенных в анализ исследований. В отсутствие статистически значимой гетерогенности результатов ($p > 0,1$) модель со случайными эффектами применяли для оценки отношения уровней (rate ratio – RR) соответствия мутационных изменений в том или ином гене между первичной опухолью и метастазами и построения 95 % ДИ. В целях исключения систематической ошибки, связанной с публикацией, был построен воронкообразный график (со значением стандартной ошибки (logRR) по оси ординат и RR по оси абсцисс).

Описанный анализ выполнен для генов *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* в отдельности. Метаанализ проводился

с использованием программы Review Manager (RevMan), version 5.3.

Метаанализ исследований, посвященных изучению конкордантности мутационного статуса гена *KRAS* между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки

В метаанализ работ, посвященных изучению конкордантности мутационных изменений в гене *KRAS* между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки, вошли результаты 51 исследования (см. рис. 1).

Характеристика исследований представлена в табл. 1, из которой видно, что суммарная конкордантность по гену *KRAS* составила 89,6 %. Однако она не учитывает число больных, включенных в каждое исследование. В связи с этим проведен метаанализ результатов представленных работ.

На 1-м этапе мы сравнили частоту встречаемости мутаций в гене *KRAS* в первичной опухоли и метастазах. Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал отсутствие статистически значимых различий ($p = 1,0$), что позволило создать модель Мэнтела–Хенсцеля с фиксированным эффектом для оценки OR в частоте мутаций и построения 95 % ДИ (рис. 2).

Как видно из рис. 2, не получено значимых отличий в частоте мутаций в гене *KRAS* в первичной опухоли и метастазах – 38,9 % (OR 1,0; 95 % ДИ 0,9–1,2; $p = 0,98$), при этом не отмечено существенных систематических ошибок, связанных с публикациями.

Проведенный метаанализ показал, что по частоте возникновения мутаций в гене *KRAS* нет различий между первичной опухолью и метастазами. Однако он не учитывает возможность расхождения мутационного статуса, в связи с чем проведен метаанализ по сравнению конкордантности между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки по мутациям в гене *KRAS*.

Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал отсутствие статистически значимых различий ($p = 1,0$), что позволило построить модель со случайными эффектами для оценки отношения уровней (RR) соответствия мутационных изменений в гене *KRAS* между первичной опухолью и метастазами и построения 95 % ДИ (рис. 3). Получено подтверждение различий в мутационном статусе гена *KRAS* при сравнении материала первичной опухоли и метастазов. И хотя численно изменения мутационного статуса невелики – 5 %, они имели статистически значимый характер (RR 0,95; 95 % ДИ 0,92–0,98; $p = 0,003$). При этом не отмечено существенных систематических ошибок, связанных с публикациями.

В метаанализ вошли исследования независимо от локализации метастазов. Однако в ряде работ встречается мнение, что мутация в гене *KRAS* чаще выявляется в регионарных лимфатических узлах по сравнению с первичной опухолью [41]. В связи с этим нами отдельно проведен анализ работ, в которых представлено сравнение мутационного статуса гена *KRAS* в первичной опухоли и метастазах рака толстой кишки в регионарные лимфатические узлы (табл. 2).

С учетом небольшого числа больных ($n = 364$) и исследований, решено было не проводить метаанализ, а сравнить уровень дискордантности по мутационному статусу между первичной опухолью и метастазами в лимфатические узлы и другими локализациями метастазов. Дискордантность по мутации в гене *KRAS* оказалась значимо выше при сравнении первичной опухоли и метастазов рака толстой кишки в лимфатические узлы и составила 13,2 % против 9,5 % при метастазах в другие органы ($p = 0,036$).

Изучение конкордантности по мутации в гене *NRAS* проводилось реже: нами найдено лишь 8 исследований по данной тематике. В связи с этим было решено не проводить метаанализ, а лишь представить результаты исследований описательно (табл. 3). Как видно из табл. 3, в среднем конкордантность по данному гену между первичной опухолью и метастазами высока и составляет 97 %.

Метаанализ исследований, посвященных изучению конкордантности мутационного статуса гена *BRAF* между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки

В 20 исследованиях также изучалась и конкордантность мутационного статуса гена *BRAF* между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки (табл. 4).

На 1-м этапе мы сравнили частоту возникновения мутаций в гене *BRAF* в первичной опухоли и метастазах. Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал отсутствие статистически значимых различий ($p = 1,0$), что позволило построить модель Мэнтела–Хенсцеля с фиксированным эффектом для оценки OR различий в частоте мутаций и 95 % ДИ (рис. 4).

Как видно из рис. 4, не получено значимых отличий в частоте мутаций в гене *BRAF* в первичной опухоли и метастазах – 4,9 и 5,7 % соответственно (OR 1,18; 95 % ДИ 0,79–1,75; $p = 0,42$). При этом не отмечено существенных систематических ошибок, связанных с публикациями.

Проведенный метаанализ показал, что по частоте мутаций в гене *BRAF* нет различий между первичной опухолью и метастазами. Однако он не учитывает возможность расхождения мутационного статуса, в связи с чем проведен 2-й метаанализ – по сравнению конкордантности между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки по мутациям в гене *BRAF*.

Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал отсутствие

Таблица 1. *Результаты исследований, посвященных изучению конкордантности мутаций в гене KRAS между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки*

Table 1. *Results of trials on KRAS gene concordance between primary tumour and colorectal cancer distant metastases*

Исследование Study	Число больных Number of patients	Мутация в первичной опухоли Primary tumour mutation		Мутация в метастазе Distant metastases mutation		Конкордантность, % Concordance, %
		n	%	*n*	%	
F. Al-Mulla и соавт., 1998 [11] F. Al-Mulla et al., 1998 [11]	26	10	38,5	11	42,3	81,0
I. Albanese и соавт., 2004 [12] I. Albanese et al., 2004 [12]	30	14	46,7	13	43,3	70,0
S. Artale и соавт., 2008 [13] S. Artale et al., 2008 [13]	48	11	22,9	12	25,0	94,0
S.E. Baldus и соавт., 2010 [14] S.E. Baldus et al., 2010 [14]	20	9	45,0	8	40,0	95,0
	55	29	52,7	16	29,1	69,0
C. Bossard и соавт., 2012 [15] C. Bossard et al., 2012 [15]	18	11	61,1	11	61,1	77,8
A.R. Brannon и соавт., 2014 [16] A.R. Brannon et al., 2014 [16]	69	38	55,1	38	55,1	100
P. Cejas и соавт., 2009 [17] P. Cejas et al., 2009 [17]	110	37	33,6	40	36,4	95,0
P. Cejas и соавт., 2012 [18] P. Cejas et al., 2012 [18]	117	45	38,5	49	41,9	91,0
M.C. Etienne-Grimaldi и соавт., 2008 [19] M.C. Etienne-Grimaldi et al., 2008 [19]	48	16	33,3	16	33,3	100
S.D. Finkelstein и соавт., 1993 [20] S.D. Finkelstein et al., 1993 [20]	23	12	52,2	12	52,2	100
K.L. Garm Spindler и соавт., 2009 [21] K.L. Garm Spindler et al., 2009 [21]	31	9	29,0	7	22,6	94,0
S. Gattenlohner и соавт., 2009 [22] S. Gattenlohner et al., 2009 [22]	106	42	39,6	41	38,7	95,0
Q. He и соавт., 2016 [23] Q. He и et al., 2016 [23]	59	10	16,9	11	18,6	76,3
A. Italiano и соавт., 2010 [24] A. Italiano et al., 2010 [24]	59	24	40,7	25	42,4	95,0
Y. Kaneko и соавт., 2014 [25] Y. Kaneko et al., 2014 [25]	90	31	34,4	28	31,1	90,0
H. Kawamata и соавт., 2015 [26] H. Kawamata et al., 2015 [26]	43	12	27,9	14	32,6	81,4
Y. Kawamoto и соавт., 2012 [27] Y. Kawamoto et al., 2012 [27]	24	16	66,7	16	66,7	100
M.J. Kim и соавт., 2012 [28] M.J. Kim et al., 2012 [28]	143	62	43,4	63	44,1	87,7
B. Kleist и соавт., 2014 [29] B. Kleist et al., 2014 [29]	42	25	59,5	26	61,9	83,0
	109	47	43,1	56	51,4	88,0
N. Knijn и соавт., 2011 [30] N. Knijn et al., 2011 [30]	305	108	35,4	104	34,1	96,4
S. Kopetz и соавт., 2014 [31] S. Kopetz et al., 2014 [31]	107	60	56,1	55	51,4	89,0
S. Lee и соавт., 2014 [32] S. Lee et al., 2014 [32]	15	5	33,3	4	26,7	80,0
Z.Z. Li и соавт., 2016 [33] Z.Z. Li et al., 2016 [33]	58	15	25,9	18	31,0	81,0
L. Losi и соавт., 1992 [34] L. Losi et al., 1992 [34]	16	13	81,3	13	81,3	100

Таблица 1. *(Окончание)*

Table 1. *(End)*

Исследование Study	Число больных Number of patients	Мутация в первичной опухоли Primary tumour mutation		Мутация в метастазе Distant metastases mutation		Конкордантность, % Concordance, %
		n	%	*n*	%	
P. Mariani и соавт., 2010 [36] P. Mariani et al., 2010 [36]	38	20	52,6	21	55,3	97,0
U. Miglio и соавт., 2013 [37] U. Miglio et al., 2013 [37]	45	17	37,8	17	37,8	100
F. Molinari и соавт., 2009 [38] F. Molinari et al., 2009 [38]	37	16	43,2	15	40,5	92,0
B. Mostert и соавт., 2013 [39] B. Mostert et al., 2013 [39]	42	9	21,4	10	23,8	78,6
A. Murata и соавт., 2013 [40] A. Murata et al., 2013 [40]	26	6	23,1	6	23,1	92,3
C. Oliveira и соавт., 2007 [41] C. Oliveira et al., 2007 [41]	28	18	64,3	23	82,1	67,8
J.J. Oudejans и соавт., 1991 [42] J.J. Oudejans et al., 1991 [42]	31	12	38,7	14	45,2	87,0
P. Paliogiannis и соавт., 2014 [43] P. Paliogiannis et al., 2014 [43]	31	9	29,0	8	25,8	90,3
J.H. Park и соавт., 2011 [44] J.H. Park et al., 2011 [44]	17	5	29,4	5	29,4	76,0
F. Perrone и соавт., 2009 [45] F. Perrone et al., 2009 [45]	10	2	20,0	2	20,0	80,0
D. Santini и соавт., 2008 [46] D. Santini et al., 2008 [46]	99	38	38,4	36	36,4	96,0
C.C. Schimanski и соавт., 1999 [47] C.C. Schimanski et al., 1999 [47]	22	21	95,5	22	100	95,0
Y.Q. Shen и соавт., 2010 [48] Y.Q. Shen et al., 2010 [48]	20	6	30,0	6	30,0	90,0
E.A. Siyar и соавт., 2015 [49] E.A. Siyar et al., 2015 [49]	31	13	41,9	13	41,9	78,0
B. Suchy и соавт., 1992 [50] B. Suchy et al., 1992 [50]	66	14	21,2	14	21,2	100
J.S. Thebo и соавт., 2000 [51] J.S. Thebo et al., 2000 [51]	20	20	100	16	80,0	80,0
J. Tie и соавт., 2011 [52] J. Tie et al., 2011 [52]	97	39	40,2	43	44,3	91,8
E. Vakiani и соавт., 2012 [53] E. Vakiani et al., 2012 [53]	84	41	48,8	42	50,0	97,6
S. Vignot и соавт., 2015 [54] S. Vignot et al., 2015 [54]	13	7	53,8	7	53,8	100
A. Voutsina и соавт., 2013 [55] A. Voutsina et al., 2013 [55]	83	32	38,6	27	32,5	94,0
T. Watanabe и соавт., 2011 [56] T. Watanabe et al., 2011 [56]	43	15	34,9	17	39,5	88,4
J.C. Weber и соавт., 2007 [57] J.C. Weber et al., 2007 [57]	36	14	38,9	14	38,9	100
H.B. Xian и соавт., 2010 [58] H.B. Xian et al., 2010 [58]	72	24	33,3	23	31,9	93,1
P. Zauber и соавт., 2003 [59] P. Zauber et al., 2003 [59]	42	22	52,4	22	52,4	100
Всего *Total*	*2847*	*1148*	*38,9*	*1149*	*38,9*	*89,6*

Study or Subgroup	Метастазы Events	Метастазы Total	Первичная опухоль Events	Первичная опухоль Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Al Mula F, et al. (1998)	11	26	10	26	0.9%	1.17 [0.39, 3.56]
Albanese I, et al. (2004)	13	30	14	30	1.2%	0.87 [0.32, 2.42]
Artale S, et al. (2008)	12	48	11	48	1.3%	1.12 [0.44, 2.86]
Baldus SE, et al. (2010)	8	20	9	20	0.8%	0.81 [0.23, 2.86]
Baldus SE, et al. (2010-2)	16	55	29	55	3.2%	0.37 [0.17, 0.81]
Bossard C, et al. (2012)	11	18	11	18	0.7%	1.00 [0.26, 3.82]
Brannon AR, et al. (2014)	38	69	38	69	2.7%	1.00 [0.51, 1.96]
Cejas P, et al. (2009)	40	110	37	110	3.7%	1.13 [0.65, 1.96]
Cejas P, et al. (2012)	49	117	45	117	4.1%	1.15 [0.68, 1.95]
Etienne-Grimaldi MC, et al. (2008)	16	48	16	48	1.7%	1.00 [0.43, 2.34]
Finkelstein SD, et al. (1993)	12	23	12	23	0.9%	1.00 [0.31, 3.18]
Garm Spindler KL, et al. (2009)	7	31	9	31	1.1%	0.71 [0.23, 2.24]
Gattenlohner S, et al. (2009)	41	106	42	106	4.0%	0.96 [0.55, 1.67]
He Q, et al. (2016)	11	59	10	59	1.3%	1.12 [0.44, 2.89]
Italiano A, et al. (2010)	25	59	24	59	2.1%	1.07 [0.52, 2.23]
Kaneko Y, et al. (2014)	28	90	31	90	3.3%	0.86 [0.46, 1.60]
Kawamata H, et al. (2015)	14	43	12	43	1.3%	1.25 [0.50, 3.14]
Kawamoto Y, et al. (2012)	16	24	16	24	0.8%	1.00 [0.30, 3.32]
Kim MJ, et al. (2012)	63	143	62	143	5.4%	1.03 [0.64, 1.64]
Kleist B, et al. (2014)	26	42	25	42	1.5%	1.10 [0.46, 2.65]
Kleist B, et al. (2014-2)	56	109	47	109	3.6%	1.39 [0.82, 2.38]
Knijn N, et al. (2011)	104	305	108	305	11.1%	0.94 [0.68, 1.32]
Kopetz S, et al. (2014)	55	107	60	107	4.5%	0.83 [0.48, 1.42]
Lee S, et al. (2014)	4	15	5	15	0.6%	0.73 [0.15, 3.49]
Li ZZ, et al. (2016)	18	58	15	58	1.6%	1.29 [0.57, 2.90]
Losi L, et al. (1992)	13	16	13	16	0.4%	1.00 [0.17, 5.90]
Loupakis F, et al. (2009)	19	43	17	43	1.5%	1.21 [0.51, 2.86]
Mariani P, et al. (2010)	21	38	20	38	1.4%	1.11 [0.45, 2.74]
Miglio U, et al. (2013)	17	45	17	45	1.6%	1.00 [0.43, 2.34]
Molinari F, et al. (2009)	15	37	16	37	1.5%	0.89 [0.36, 2.25]
Mostert B, et al. (2013)	10	42	9	42	1.1%	1.15 [0.41, 3.19]
Murata A, et al. (2013)	6	26	6	26	0.7%	1.00 [0.28, 3.63]
Oliveira C, et al. (2007)	23	28	18	28	0.5%	2.56 [0.74, 8.81]
Oltedal S, et al (2011)	7	91	0	91	0.0%	15.00 [0.87, 258.82]
Oudejans JJ, et al. (1991)	14	31	12	31	1.0%	1.30 [0.47, 3.58]
Paliogiannis P, et al. (2014)	8	31	9	31	1.0%	0.85 [0.28, 2.60]
Park JH, et al. (2011)	5	17	5	17	0.5%	1.00 [0.23, 4.37]
Perrone F, et al. (2009)	2	10	2	10	0.2%	1.00 [0.11, 8.95]
Santini D, et al. (2008)	36	99	38	99	3.8%	0.92 [0.52, 1.63]
Schimanski CC, et al. (1999)	22	22	21	22	0.1%	3.14 [0.12, 81.35]
Shen YQ, et al. (2010)	6	20	6	20	0.7%	1.00 [0.26, 3.87]
Siyar EA, et al. (2015)	13	31	13	31	1.2%	1.00 [0.36, 2.74]
Suchy B, et al. (1992)	14	66	14	66	1.7%	1.00 [0.43, 2.30]
Thebo JS, et al. (2000)	16	20	20	20	0.7%	0.09 [0.00, 1.78]
Tie J, et al. (2011)	43	97	39	97	3.4%	1.18 [0.67, 2.09]
Tortola S, et al. (2001)	3	14	14	14	0.0%	0.24 [0.10, 0.61]
Tougeron D, et al. (2013)	1	23	0	23	0.0%	3.00 [0.13, 70.02]
Vakiani E, et al. (2012)	42	84	41	84	3.2%	1.05 [0.57, 1.92]
Vermaat JS, et al. (2012)	6	21	5	21	0.0%	1.20 [0.43, 3.33]
Vignot S, et al. (2015)	7	13	7	13	0.5%	1.00 [0.21, 4.67]
Voutsina A, et al. (2013)	27	83	32	83	3.4%	0.77 [0.41, 1.45]
Watanabe T, et al. (2011)	17	43	15	43	1.4%	1.22 [0.51, 2.93]
Weber JC, et al. (2007)	14	36	14	36	1.3%	1.00 [0.39, 2.58]
Xian HB, et al. (2010)	23	72	24	72	2.5%	0.94 [0.47, 1.88]
Zauber P, et al. (2003)	22	42	22	42	1.6%	1.00 [0.42, 2.35]
Total (95% CI)		**2847**		**2847**	**100.0%**	**1.00 [0.90, 1.12]**
Total events	1149		1148			

Heterogeneity: Chi² = 17.78, df = 50 (P = 1.00); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.03 (P = 0.98)

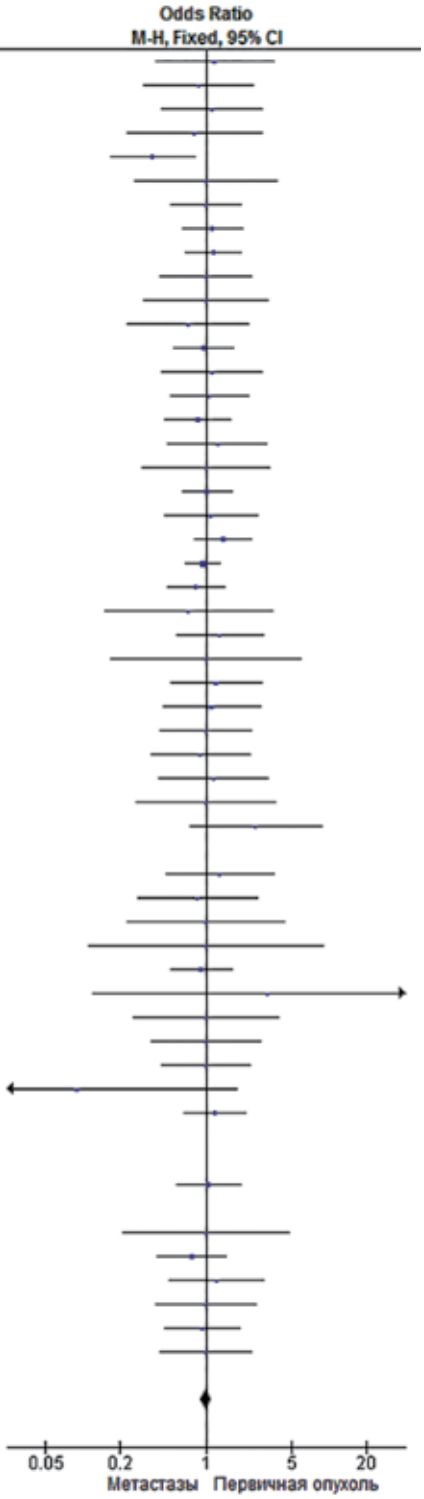

Рис. 2. *График «форест-плот» метаанализа исследований по изучению частоты мутаций в гене KRAS в первичной опухоли и в метастазах рака толстой кишки*

Fig. 2. *Forrest plot for meta-analysis of trials on KRAS mutation frequencies in primary tumour and distant metastases of colorectal cancer*

статистически значимых различий ($p = 1{,}0$), что позволило построить модель со случайными эффектами для оценки отношения уровней (RR) соответствия мутационных изменений в гене *BRAF* между первичной опухолью и метастазами и 95 % ДИ. Нами не получено подтверждения различий в мутационном статусе гена *BRAF* при сравнении материала первичной опухоли и метастазов (RR 0,98; 95 % ДИ 0,93–1,04; $p = 0{,}57$). При этом не отмечено существенных систематических ошибок, связанных с публикациями.

Study or Subgroup	log[Rate Ratio]	SE	метастазы Total	первичная опухоль Total	Weight	Rate Ratio IV, Random, 95% CI
Al Mula F, et al. (1998)	-0.09151	0.158854	26	26	1.1%	0.91 [0.67, 1.25]
Albanese I, et al. (2004)	-0.1549	0.127802	30	30	1.7%	0.86 [0.67, 1.10]
Artale S, et al. (2008)	-0.02687215	0.135677	48	48	1.5%	0.97 [0.75, 1.27]
Baldus SE, et al. (2010)	-0.02227639	0.212426	20	20	0.6%	0.98 [0.64, 1.48]
Baldus SE, et al. (2010-2)	-0.1611509	0.09304	55	55	3.3%	0.85 [0.71, 1.02]
Bossard C, et al. (2012)	-0.1090204	0.183376	18	18	0.8%	0.90 [0.63, 1.28]
Brannon AR, et al. (2014)	0	0.120386	69	69	2.0%	1.00 [0.79, 1.27]
Cejas P, et al. (2009)	-0.02227639	0.090579	110	110	3.5%	0.98 [0.82, 1.17]
Cejas P, et al. (2012)	-0.04095861	0.08413	117	117	4.0%	0.96 [0.81, 1.13]
Etienne-Grimaldi MC, et al. (2008)	0	0.144338	48	48	1.4%	1.00 [0.75, 1.33]
Finkelstein SD, et al. (1993)	0	0.208514	23	23	0.7%	1.00 [0.66, 1.50]
Garm Spindler KL, et al. (2009)	-0.02687215	0.168829	31	31	1.0%	0.97 [0.70, 1.36]
Gattenlohner S, et al. (2009)	-0.02227639	0.092272	106	106	3.3%	0.98 [0.82, 1.17]
He Q, et al. (2016)	-0.1174755	0.099334	59	59	2.9%	0.89 [0.73, 1.08]
Italiano A, et al. (2010)	-0.02227639	0.123679	59	59	1.9%	0.98 [0.77, 1.25]
Kaneko Y, et al. (2014)	-0.04575749	0.094868	90	90	3.2%	0.96 [0.79, 1.15]
Kawamata H, et al. (2015)	-0.08937559	0.124134	43	43	1.8%	0.91 [0.72, 1.17]
Kawamoto Y, et al. (2012)	0	0.204124	24	24	0.7%	1.00 [0.67, 1.49]
Kim MJ, et al. (2012)	-0.05700041	0.073338	143	143	5.3%	0.94 [0.82, 1.09]
Kleist B, et al. (2014)	-0.08092191	0.128072	42	42	1.7%	0.92 [0.72, 1.19]
Kleist B, et al. (2014-2)	-0.05551733	0.084289	109	109	4.0%	0.95 [0.80, 1.12]
Knijn N, et al. (2011)	-0.01592297	0.055198	305	305	9.3%	0.98 [0.88, 1.10]
Kopetz S, et al. (2014)	-0.05060999	0.08604	107	107	3.8%	0.95 [0.80, 1.13]
Lee S, et al. (2014)	-0.09691001	0.206559	15	15	0.7%	0.91 [0.61, 1.36]
Li ZZ, et al. (2016)	-0.09151498	0.106358	58	58	2.5%	0.91 [0.74, 1.12]
Losi L, et al. (1992)	0	0.25	16	16	0.5%	1.00 [0.61, 1.63]
Loupakis F, et al. (2009)	-0.02227639	0.144874	43	43	1.4%	0.98 [0.74, 1.30]
Mariani P, et al. (2010)	-0.01322827	0.157355	38	38	1.1%	0.99 [0.72, 1.34]
Miglio U, et al. (2013)	0	0.149071	45	45	1.3%	1.00 [0.75, 1.34]
Molinari F, et al. (2009)	-0.03621217	0.151247	37	37	1.2%	0.96 [0.72, 1.30]
Mostert B, et al. (2013)	-0.1045775	0.121282	42	42	1.9%	0.90 [0.71, 1.14]
Murata A, et al. (2013)	-0.0347983	0.181015	26	26	0.9%	0.97 [0.68, 1.38]
Oliveira C, et al. (2007)	-0.1687703	0.12813	28	28	1.7%	0.84 [0.66, 1.09]
Oltedal S, et al (2011)	-0.09691001	0.083863	91	91	0.0%	0.91 [0.77, 1.07]
Oudejans JJ, et al. (1991)	-0.06048075	0.156257	31	31	1.2%	0.94 [0.69, 1.28]
Paliogiannis P, et al. (2014)	-0.04431225	0.162184	31	31	1.1%	0.96 [0.70, 1.31]
Park JH, et al. (2011)	-0.1191864	0.184327	17	17	0.8%	0.89 [0.62, 1.27]
Perrone F, et al. (2009)	-0.09691001	0.252982	10	10	0.4%	0.91 [0.55, 1.49]
Santini D, et al. (2008)	-0.01772877	0.096484	99	99	3.1%	0.98 [0.81, 1.19]
Schimanski CC, et al. (1999)	-0.02227639	0.202541	22	22	0.7%	0.98 [0.66, 1.45]
Shen YQ, et al. (2010)	-0.04575749	0.201246	20	20	0.7%	0.96 [0.64, 1.42]
Siyar EA, et al. (2015)	-0.1079054	0.140092	31	31	1.4%	0.90 [0.68, 1.18]
Suchy B, et al. (1992)	0	0.123091	66	66	1.9%	1.00 [0.79, 1.27]
Thebo JS, et al. (2000)	-0.09691001	0.178885	20	20	0.9%	0.91 [0.64, 1.29]
Tie J, et al. (2011)	-0.03715732	0.093209	97	97	3.3%	0.96 [0.80, 1.16]
Tortola S, et al. (2001)	-0.6695862	0.057194	14	14	0.0%	0.51 [0.46, 0.57]
Tougeron D, et al. (2013)	-0.01954211	0.19934	23	23	0.0%	0.98 [0.66, 1.45]
Vakiani E, et al. (2012)	-0.01055018	0.10649	84	84	2.5%	0.99 [0.80, 1.22]
Vermaat JS, et al. (2012)	-0.3187588	0.104745	21	21	0.0%	0.73 [0.59, 0.89]
Vignot S, et al. (2015)	0	0.27735	13	13	0.4%	1.00 [0.58, 1.72]
Voutsina A, et al. (2013)	-0.02687215	0.103178	83	83	2.7%	0.97 [0.80, 1.19]
Watanabe T, et al. (2011)	-0.05354774	0.134809	43	43	1.6%	0.95 [0.73, 1.23]
Weber JC, et al. (2007)	0	0.166667	36	36	1.0%	1.00 [0.72, 1.39]
Xian HB, et al. (2010)	-0.03105032	0.109719	72	72	2.4%	0.97 [0.78, 1.20]
Zauber P, et al. (2003)	0	0.154303	42	42	1.2%	1.00 [0.74, 1.35]
Total (95% CI)			**2847**	**2847**	**100.0%**	**0.95 [0.92, 0.98]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 6.72, df = 50 (P = 1.00); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.95 (P = 0.003)

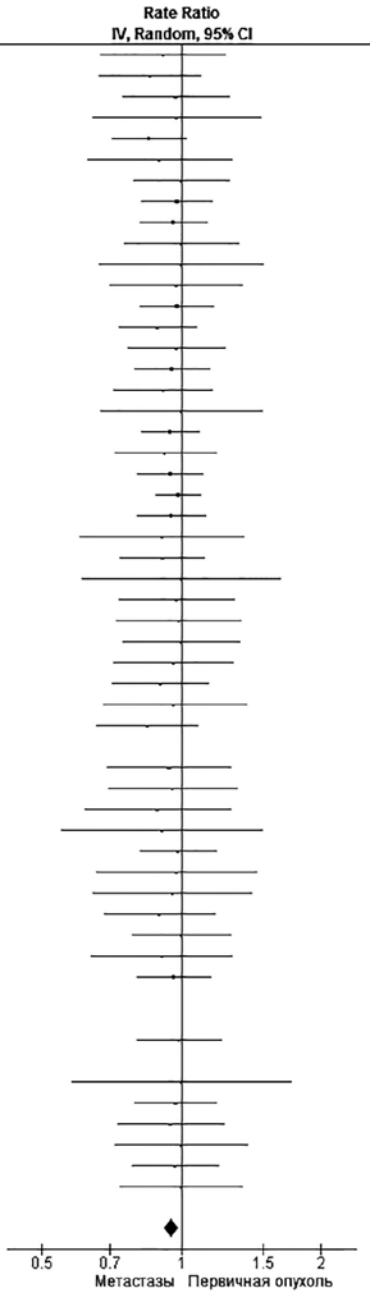

Рис. 3. *График «форест-плот» метаанализа исследований по изучению конкордантности мутаций в гене KRAS в первичной опухоли и в метастазах рака толстой кишки*

Fig. 3. *Forrest plot for meta-analysis of trials on concordance of KRAS mutation in primary tumour and distant metastases of colorectal cancer*

Метаанализ исследований, посвященных изучению конкордантности мутационного статуса гена *PIK3CA* между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки

В 14 исследованиях также изучена конкордантность мутационного статуса гена *PIK3CA* между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки (табл. 5).

На 1-м этапе мы сравнили частоту мутаций в гене *PIK3CA* в первичной опухоли и метастазах. Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал отсутствие статистически значимых различий (p = 1,0), что позволило построить модель Мэнтела–Хенсцеля с фиксированным эффектом для оценки отношения шансов различий в частоте мутаций (OR) и 95 % ДИ (рис. 5). Отмечается некоторая тенденция к увеличению частоты встречаемости мутаций в гене *PIK3CA* в метастазах по сравнению с первичной опухолью – 17,8 и 15,2 % соответственно (OR 1,23; 95 % ДИ 0,95–1,60; p = 0,12). При этом не отмечено существенных систематических ошибок, связанных с публикациями.

Проведенный метаанализ показал, что по частоте мутаций в гене *PIK3CA* нет существенных различий

Таблица 2. *Результаты исследований, посвященных изучению конкордантности мутаций в гене KRAS между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки в регионарные лимфатические узлы*

Table 2. *Results of trials on KRAS gene concordance between primary tumour and colorectal cancer lymph node metastases*

Исследование Study	*N*	Мутация в первичной опухоли Primary tumour mutation		Мутация в метастазе Lymph node metastasis mutation		Конкордантность, % Concordance, %
		n	%	*n*	%	
F. Al-Mulla и соавт., 1998 [11] F. Al-Mulla et al., 1998 [11]	26	10	38,5	11	42,3	81,0
S.E. Baldus и соавт., 2010 [14] S.E. Baldus et al., 2010 [14]	55	29	52,7	16	29,1	69,0
S.D. Finkelstein и соавт., 1993 [20] S.D. Finkelstein et al., 1993 [20]	23	12	52,2	12	52,2	100
B. Kleist и соавт., 2014 [29] B. Kleist et al., 2014 [29]	109	47	43,1	56	51,4	88,0
F. Molinari и соавт., 2009 [38] F. Molinari et al., 2009 [38]	15	8	53,3	8	53,3	100
A. Murata и соавт., 2013 [40] A. Murata et al., 2013 [40]	26	6	23,1	6	23,1	92,3
C. Oliveira и соавт., 2007 [41] C. Oliveira et al., 2007 [41]	28	18	64,3	23	82,1	67,8
Y.Q. Shen и соавт., 2010 [48] Y.Q. Shen et al., 2010 [48]	20	6	30,0	4	20,0	90,0
J.S. Thebo и соавт., 2000 [51] J.S. Thebo et al., 2000 [51]	20	20	100	16	80,0	80,0
P. Zauber и соавт., 2003 [59] P. Zauber et al., 2003 [59]	42	22	52,4	22	52,4	100
Всего *Total*	*364*	*178*	*38,9*	*174*	*38,9*	*86,8*

Таблица 3. *Результаты исследований, посвященных изучению конкордантности мутаций в гене NRAS между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки в лимфатические узлы*

Table 3. *Results of trials on NRAS gene concordance between primary tumour and colorectal cancer lymph node metastases*

Исследование Study	*N*	Мутация в первичной опухоли Primary tumour mutation		Мутация в метастазе Lymph node metastasis mutation		Конкордантность, % Concordance, %
		n	%	*n*	%	
A.R. Brannon и соавт., 2014 [16] A.R. Brannon et al., 2014 [16]	69	2	3	2	3	100
Y. Kawamoto и соавт., 2012 [27] Y. Kawamoto et al., 2012 [27]	24	1	4	1	4	100
B. Kleist и соавт., 2014 [29] B. Kleist et al., 2014 [29]	42	1	2	1	2	100
	109	5	5	6	6	99
S. Kopetz и соавт., 2014 [31] S. Kopetz et al., 2014 [31]	107	5	5	5	5	83
Z.Z. Li и соавт., 2016 [33] Z.Z. Li et al., 2016 [33]	10	1	10	0	0	90
J. Tie и соавт., 2011 [52] J. Tie et al., 2011 [52]	97	8	8	9	9	99
E. Vakiani и соавт., 2012 [53] E. Vakiani et al., 2012 [53]	84	1	1	1	1	100
J.S. Vermaat и соавт., 2012 [60] J.S. Vermaat et al., 2012 [60]	21	1	5	1	5	100
Всего *Total*	*563*	*25*	*4*	*26*	*5*	*97*

Таблица 4. *Результаты исследований, посвященных изучению конкордантности мутаций в гене BRAF между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки*

Table 4. *Results of trials on BRAF gene concordance between primary tumour and colorectal cancer distant metastases*

Исследование Study	*N*	Мутация в первичной опухоли Primary tumour mutation		Мутация в метастазе Lymph node metastasis mutation		Конкордантность, % Concordance, %
		n	%	*n*	%	
S. Artale и соавт., 2008 [13] S. Artale et al., 2008 [13]	48	1	2,1	2	4,2	98,0
S.E. Baldus и соавт., 2010 [14] S.E. Baldus et al., 2010 [14]	20	1	5,0	1	5,0	100
	55	1	1,8	2	3,6	98,0
A.R. Brannon и соавт., 2014 [16] A.R. Brannon et al., 2014 [16]	69	3	4,3	3	4,3	100
P. Cejas и соавт., 2012 [18] P. Cejas et al., 2012 [18]	70	1	1,4	1	1,4	100
A. Italiano и соавт., 2010 [24] A. Italiano et al., 2010 [24]	48	1	2,1	2	4,2	98,0
Y. Kawamoto и соавт., 2012 [27] Y. Kawamoto et al., 2012 [27]	24	0	0	0	0,0	100
B. Kleist и соавт., 2014 [29] B. Kleist et al., 2014 [29]	42	1	2,4	0	0,0	98,0
	109	15	13,8	14	12,8	99,0
S. Kopetz и соавт., 2014 [31] S. Kopetz et al., 2014 [31]	107	5	4,7	6	5,6	83,0
Z.Z. Li и соавт., 2016 [33] Z.Z. Li et al., 2016 [33]	10	0	0	2	20,0	80,0
F. Molinari и соавт., 2009 [38] F. Molinari et al., 2009 [38]	36	2	5,6	2	5,6	100
A. Murata и соавт., 2013 [40] A. Murata et al., 2013 [40]	26	0	0	0	0,0	100
C. Oliveira и соавт., 2007 [41] C. Oliveira et al., 2007 [41]	28	7	25,0	10	35,7	89,3
J.H. Park и соавт., 2011 [44] J.H. Park et al., 2011 [44]	17	2	11,8	3	17,6	90,0
C. Schafroth и соавт., 2015 [61] C. Schafroth et al., 2015 [61]	13	4	30,8	4	30,8	100
J. Tie и соавт., 2011 [52] J. Tie et al., 2011 [52]	97	2	2,1	2	2,1	100
D. Tougeron и соавт., 2013 [62] D. Tougeron et al., 2013 [62]	23	0	0	0	0,0	100
E. Vakiani и соавт., 2012 [53] E. Vakiani et al., 2012 [53]	84	4	4,8	4	4,8	100
J.S. Vermaat и соавт., 2012 [60] J.S. Vermaat et al., 2012 [60]	21	0	0	0	0,0	100
A. Voutsina и соавт., 2013 [55] A. Voutsina et al., 2013 [55]	83	1	1,2	1	1,2	100
Всего *Total*	*1030*	*51*	*4,9*	*59*	*5,7*	*96,8*

между первичной опухолью и метастазами. Однако он не учитывает возможность расхождения мутационного статуса, в связи с чем проведен 2-й метаанализ – по сравнению конкордантности между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки по мутациям в гене *PIK3CA*.

Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал наличие статистически значимых различий (p = 0,002; I^2 = 60 %). Это обусловлено результатами работ S. Kopetz и соавт. [32] и Q. He и соавт. [24] с существенным расхождением в мутационном статусе гена *PIK3CA* между первичной

Study or Subgroup	Метастазы Events	Метастазы Total	Первичная опухоль Events	Первичная опухоль Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Artale S, et al. (2008)	2	48	1	48	2.1%	2.04 [0.18, 23.32]
Baldus SE, et al. (2010)	1	20	1	20	2.1%	1.00 [0.06, 17.18]
Baldus SE, et al. (2010-2)	2	55	1	55	2.1%	2.04 [0.18, 23.15]
Brannon AR, et al. (2014)	3	69	3	69	6.4%	1.00 [0.19, 5.14]
Cejas P, et al. (2012)	1	70	1	70	2.2%	1.00 [0.06, 16.31]
Italiano A, et al. (2010)	2	48	1	48	2.1%	2.04 [0.18, 23.32]
Kawamoto Y, et al. (2012)	0	24	0	24		Not estimable
Kleist B, et al. (2014)	0	42	1	42	3.3%	0.33 [0.01, 8.22]
Kleist B, et al. (2014-2)	14	109	15	109	29.1%	0.92 [0.42, 2.02]
Kopetz S, et al. (2014)	6	107	5	107	10.5%	1.21 [0.36, 4.10]
Li ZZ, et al. (2016)	2	10	0	10	0.9%	6.18 [0.26, 146.78]
Molinari F, et al. (2009)	2	36	2	36	4.2%	1.00 [0.13, 7.51]
Murata A, et al. (2013)	0	26	0	26		Not estimable
Oliveira C, et al. (2007)	10	28	7	28	10.0%	1.67 [0.53, 5.28]
Park JH, et al. (2011)	3	17	2	17	3.7%	1.61 [0.23, 11.09]
Schafroth C, et al. (2015)	4	13	4	13	6.2%	1.00 [0.19, 5.29]
Tie J, et al. (2011)	2	97	2	97	4.4%	1.00 [0.14, 7.25]
Tougeron D, et al. (2013)	0	23	0	23		Not estimable
Vakiani E, et al. (2012)	4	84	4	84	8.5%	1.00 [0.24, 4.14]
Vermaat JS, et al. (2012)	0	21	0	21		Not estimable
Voutsina A, et al. (2013)	1	83	1	83	2.2%	1.00 [0.06, 16.26]
Total (95% CI)		**1030**		**1030**	**100.0%**	**1.18 [0.79, 1.75]**
Total events	59		51			

Heterogeneity: Chi² = 3.29, df = 16 (P = 1.00); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.81 (P = 0.42)

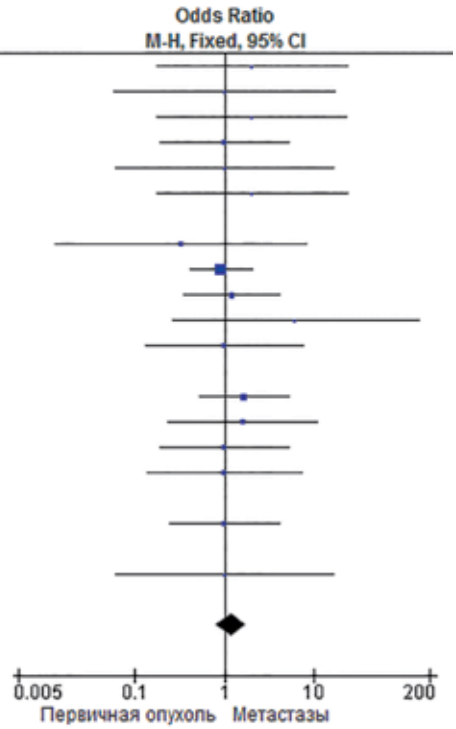

Рис. 4. *График «форест-плот» метаанализа исследований по изучению частоты мутаций в гене BRAF в первичной опухоли и в метастазах рака толстой кишки*

Fig. 4. *Forrest plot for meta-analysis of trials on BRAF mutation frequencies in primary tumour and distant metastases of colorectal cancer*

опухолью и метастазами в сравнении с другими исследованиями. В исследовании Q. He и соавт. отмечена и дискордантность по мутации в гене *KRAS* – 23,7 %, что также выбивается из общей массы исследований, поэтому результаты данной работы решено исключить из анализа. После этого мы статистически подтвердили однородность данных, включенных в метаанализ (p = 0,22; I^2 = 22 %), что позволило построить модель со случайными эффектами для оценки отношения уровней (RR) соответствия мутационных изменений в гене *PIK3CA* между первичной опухолью и метастазами и 95 % ДИ. Нами было получено подтверждение различий в мутационном статусе гена *PIK3CA* при сравнении материала первичной опухоли и метастазов (RR 0,93; 95 % ДИ 0,86–0,99; p = 0,04). При этом не отмечено существенных систематических ошибок, связанных с публикациями.

Обсуждение

Наиболее крупная работа, посвященная оценке конкордантности статуса гена *KRAS* при раке толстой кишки между первичной опухолью и метастазами в печень, была опубликована в 2011 г. В исследование было включено 305 пар образцов опухоли. Выявлен высокий процент конкордантности по мутационному статусу гена *KRAS* – 96,4 % [30]. Авторы объясняют такое высокое соответствие мутационного статуса между первичной опухолью и метастазами в печень большим числом больных, включенных в анализ (n = 305), однородностью локализации метастатических очагов (только печень) и исследованием только 1 гена – *KRAS*. Тогда как в других работах недостаточно «мощности» для исключения ложнонегативных результатов. Кроме этого, метастазы локализовались в различных органах. Так же как и в других работах, при локализации метастазов в лимфатических узлах, частота случаев расхождения в статусе гена *KRAS* был выше (20 %). Случаи расхождения в статусе гена авторы объясняют тем, что процесс метастазирования шел раньше приобретения тех или иных мутаций в клетках первичной опухоли. Другим объяснением может служить гетерогенность опухоли по статусу гена *KRAS*. Также можно спекулировать на тему невыявленных вторых первичных опухолей в толстой кишке как источника метастазов с другим мутационным статусом гена.

Следует учитывать и метод детекции мутаций в гене *KRAS*. Так, например, при сравнении 3 методов – cobas *KRAS* Mutation Test kit, Therascreen® *KRAS* PCR kit, Sanger sequencing – только 1-й показывал высокую чувствительность к выявлению мутантных аллелей гена *KRAS* [63]. Применение наиболее чувствительных методов чаще приводит к выявлению полного соответствия по мутационному статусу первичной опухоли метастазам рака толстой кишки [19]. Однако встает вопрос о клинической релевантности низкого уровня мутантных аллелей в отношении назначения анти-EGFR моноклональных антител. Например, в работе D. Tougeron и соавт. частота объективного эффекта

Таблица 5. *Результаты исследований, посвященных изучению конкордантности мутаций в гене PIK3CA между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки*

Table 5. *Results of trials on PIK3CA gene concordance between primary tumour and colorectal cancer distant metastases*

Исследование Study	*N*	Мутация в первичной опухоли Primary tumour mutation		Мутация в метастазе Lymph node metastasis mutation		Конкордантность, % Concordance, %
		n	%	*n*	%	
S.E. Baldus и соавт., 2010 [14] S.E. Baldus et al., 2010 [14]	20	3	15,0	4	20,0	95,0
	55	8	14,5	15	27,3	69,0
A.R. Brannon и соавт., 2014 [16] A.R. Brannon et al., 2014 [16]	69	14	20,3	13	18,8	100
P. Cejas и соавт., 2012 [18] P. Cejas et al., 2012 [18]	70	5	7,1	7	10,0	91,0
Q. He и соавт., 2016 [23] Q. He et al., 2016 [23]	59	26	44,1	32	54,2	76,3
Y. Kawamoto и соавт., 2012 [27] Y. Kawamoto et al., 2012 [27]	24	2	8,3	2	8,3	100
B. Kleist и соавт., 2014 [29] B. Kleist et al., 2014 [29]	42	0	0,0	0	0,0	83,0
	109	8	7,3	12	11,0	88,0
S. Kopetz и соавт., 2014 [31] S. Kopetz et al., 2014 [31]	107	22	20,6	22	20,6	89,0
Z.Z. Li и соавт., 2016 [33] Z.Z. Li et al., 2016 [33]	10	2	20,0	2	20,0	81,0
A. Murata и соавт., 2013 [40] A. Murata et al., 2013 [40]	26	7	26,9	7	26,9	92,3
J. Tie и соавт., 2011 [52] J. Tie et al., 2011 [52]	97	10	10,3	14	14,4	91,8
E. Vakiani и соавт., 2012 [53] E. Vakiani et al., 2012 [53]	84	15	17,9	15	17,9	97,6
J.S. Vermaat и соавт., 2012 [60] J.S. Vermaat et al., 2012 [60]	21	0	0,0	0	0,0	100
A. Voutsina и соавт., 2013 [55] A. Voutsina et al., 2013 [55]	83	11	13,3	11	13,3	94,0
Всего *Total*	876	133	15,2	156	17,8	89,9

комбинации анти-EGFR-антител с химиотерапией составила 37 % при «диком» типе гена *KRAS* против 6,7 % в случаях, когда выявлялась незначительная доля (< 10 %) мутантных аллелей данного гена [64]. Нельзя исключать банальные ложноположительные и ложно-негативные результаты тестов [65]. Все вышеперечисленное и определило необходимость изучения конкордантности мутационного статуса генов на большом числе больных в рамках метаанализа.

Проведенный нами метаанализ показал, что при сравнении частоты мутаций между первичной опухолью и метастазами по генам *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* значимых различий получено не было. Отмечена некоторая тенденция к увеличению частоты встречаемости мутаций в гене *PIK3CA* в метастазах по сравнению с первичной опухолью. В то же время статистически значимо, хоть и в небольшом проценте случаев, выявляются случаи расхождения мутационного статуса генов *KRAS*, *PIK3CA*, но не *BRAF* и *NRAS* между первичной опухолью и метастазами. Данные находки говорят о необходимости определения признаков, ассоциированных с дискордантностью, в целях формирования популяции больных, которым необходимо повторное диагностирование мутационного статуса такого клинически значимого гена, как *KRAS*. Кроме того, подтверждена и более выраженная степень дискордантности по мутации в гене *KRAS* при сравнении первичной опухоли и метастазов рака толстой кишки в лимфатические узлы.

К настоящему времени опубликованы 2 метаанализа, посвященные изучению мутационного статуса

Study or Subgroup	Метастазы Events	Метастазы Total	Первичная опухоль Events	Первичная опухоль Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Baldus SE, et al. (2010)	4	20	3	20	2.4%	1.42 [0.27, 7.34]
Baldus SE, et al. (2010-2)	15	55	8	55	5.8%	2.20 [0.85, 5.73]
Brannon AR, et al. (2014)	13	69	14	69	11.4%	0.91 [0.39, 2.12]
Cejas P, et al. (2012)	7	70	5	70	4.5%	1.44 [0.44, 4.79]
He Q, et al. (2016)	32	59	26	59	12.0%	1.50 [0.73, 3.11]
Kawamoto Y, et al. (2012)	2	24	2	24	1.8%	1.00 [0.13, 7.75]
Kleist B, et al. (2014)	0	42	0	42		Not estimable
Kleist B, et al. (2014-2)	12	109	8	109	7.2%	1.56 [0.61, 3.99]
Kopetz S, et al. (2014)	22	107	22	107	17.6%	1.00 [0.52, 1.94]
Li ZZ, et al. (2016)	2	10	2	10	1.6%	1.00 [0.11, 8.95]
Murata A, et al. (2013)	7	26	7	26	5.1%	1.00 [0.29, 3.41]
Tie J, et al. (2011)	14	97	10	97	8.6%	1.47 [0.62, 3.49]
Vakiani E, et al. (2012)	15	84	15	84	12.4%	1.00 [0.45, 2.20]
Vermaat JS, et al. (2012)	0	21	0	21		Not estimable
Voutsina A, et al. (2013)	11	83	11	83	9.6%	1.00 [0.41, 2.45]
Total (95% CI)		**876**		**876**	**100.0%**	**1.23 [0.95, 1.60]**
Total events	156		133			

Heterogeneity: Chi² = 3.74, df = 12 (P = 0.99); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.54 (P = 0.12)

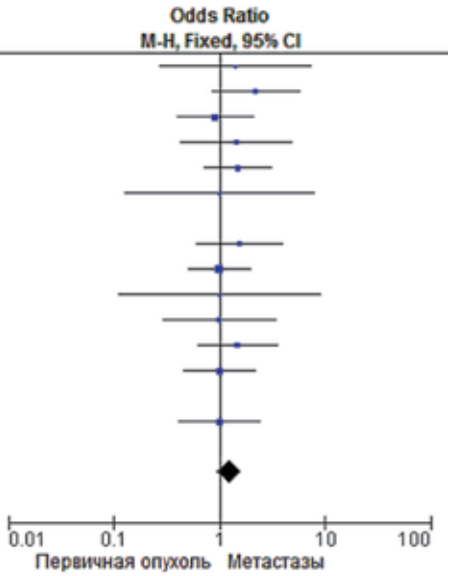

Рис. 5. *График «форест-плот» метаанализа исследований по изучению частоты мутаций в гене PIK3CA в первичной опухоли и в метастазах рака толстой кишки*

Fig. 5. *Forrest plot for meta-analysis of trials on PIK3CA mutation frequencies in primary tumour and distant metastases of colorectal cancer*

генов *KRAS* в первичной опухоли и метастазах рака толстой кишки. При изучении частоты встречаемости мутаций в первичной опухоли толстой кишки и метастазах C.B. Han и соавт. отметили совпадение данных показателей у больных в исследованиях, вошедших в метаанализ. На большем числе работ мы также подтвердили данное наблюдение. Однако просто частота мутаций не отражает возможное изменение мутационного статуса генов, так как у одного пациента мутация в метастазе может не определяться, у другого она будет выявляться только в метастазе, а у третьего обнаруженная мутация в метастазе будет отличной от первичной опухоли локализации в изучаемом гене. При этом на общем числе больных частота встречаемости мутаций в первичной опухоли и метастазах будет равной [66]. Поэтому мы провели 2-й вариант метаанализа, который был нацелен именно на изучение соответствия мутационного статуса, отчасти похожий на методику метаанализа, результаты которого были опубликованы в 2015 г. Ранее C. Mao и соавт. выполнили метаанализ 46 исследований, показавший общую конкордантность по мутации гена *KRAS* 92,0 % (73,4 % – при метастазах в лимфатические узлы), *BRAF* – 96,8 %, *PIK3CA* – 93,9 %. В качестве изучаемого критерия они использовали понятие конкордантности, при этом изучали его в виде показателей чувствительности и специфичности метода оценки мутационного статуса генов [67]. Мы же хотели показать, что случаи дискордантности не случайны и что выявляются они в определенном проценте случаев, при этом взяв критерий для оценки, понятный клиницистам.

Анализируя работы, вошедшие в метаанализ, следует также отметить ряд замечаний, определяющих недостатки нашего исследования. В анализ включали пациентов как с синхронными, так и с метахронными метастазами. При этом даже чаще сравнивали первичную опухоль с синхронно возникающими метастазами. Зачастую из текста статьи нельзя было установить, получал ли пациент химиотерапию до взятия материала для молекулярного анализа из метастатического очага. В ряде работ описывались режимы без применения таргетных препаратов. Известно, что метахронный характер метастазов, проведение химиотерапии или терапии анти-EGFR-препаратами могут приводить к отбору клонов с мутационными изменениями в генах *RAS* [31, 68].

Таким образом, остаются открытыми вопросы в отношении конкордантности между первичной опухолью и метахронными метастазами, особенно если в промежутке пациент получал противоопухолевое лечение; мало данных по отличию различных метастазов между собой по мутационному статусу, особенно при различной их органной локализации. Последнее подтверждается высоким уровнем несоответствия по мутационному статусу гена *KRAS* между первичной опухолью и метастазами в лимфатические узлы по сравнению с другими локализациями; между первичной опухолью и циркулирующими в крови опухолевыми клетками или клеткам опухоли в костном мозге дискордантность может достигать 50 % [69, 70]. Интересно изучить, имеются ли различия в мутационном статусе первично-множественных опухолей толстой кишки, особенно возникающих синхронно, и отличаются ли они от метастазов. Видится клинически важным определение факторов, ассоциированных с дискордантностью по мутационному статусу между первичной опухолью и метастазами. Остается до конца не изученной прогностическая роль расхождения

мутационного статуса генов. Все перечисленные вопросы говорят, что исследования в этой области остаются актуальными.

Заключение

При сравнении частоты мутаций между первичной опухолью и метастазами по различным генам (*KRAS*, *NRAS*, *BRAF*) значимых различий получено не было. Отмечена некоторая тенденция к увеличению частоты встречаемости мутаций в гене *PIK3CA* в метастазах по сравнению с первичной опухолью. Статистически значимо выявляются случаи расхождения мутационного статуса генов *KRAS*, *PIK3CA*, но не *BRAF* и *NRAS* между первичной опухолью и метастазами. Подтверждена более выраженная степень дискордантности по мутации в гене *KRAS* при сравнении первичной опухоли и метастазов рака толстой кишки в лимфатические узлы, что требует проведения дальнейших исследований по изучению факторов, ассоциированных с дискордантностью по мутационному статусу генов *RAS*. Это поможет выделить группу пациентов, которым необходимо повторно определять мутационный статус генов в метастазах.

Дата подачи: *12.10.2016.*
Дата принятия к публикации: *25.10.2016.*
Конфликт интересов: *авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
Финансирование: *исследование проводилось без каких-либо сторонних финансовых средств или грантов.*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Al-Mulla F., Keith W.N., Pickford I.R. et al. Comparative genomic hybridization analysis of primary colorectal carcinomas and their synchronous metastases. Genes Chromosomes Cancer 1999;24(4):306–14.
2. Paredes-Zaglul A., Kang J.J., Essig Y.P. et al. Analysis of colorectal cancer by comparative genomic hybridization: evidence for induction of the metastatic phenotype by loss of tumor suppressor genes. Clin Cancer Res 1998;4(4):879–86.
3. Korn W.M., Yasutake T., Kuo W.L. et al. Chromosome arm 20q gains and other genomic alterations in colorectal cancer metastatic to liver, as analyzed by comparative genomic hybridization and fluorescence *in situ* hybridization. Genes Chromosomes Cancer 1999;25(2):82–90.
4. Blaker H., Graf M., Rieker R.J. et al. Comparison of losses of heterozygosity and replication errors in primary colorectal carcinomas and corresponding liver metastases. J Pathol 1999;188(3):258–62.
5. McGranahan N., Swanton C. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. Cancer Cell 2015;27(1):15–26. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.12.001.
6. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. N Engl J Med 2012;366(10):883–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1113205.
7. Bettegowda C., Sausen M., Leary R.J. et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. Sci Transl Med 2014;6(224):224ra24. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007094.
8. Piotrowska Z., Niederst M.J., Karlovich C.A. et al. Heterogeneity underlies the emergence of EGFRT790 wild-type clones following treatment of T790M-positive cancers with a third-generation EGFR inhibitor. Cancer Discov 2015;5(7):713–22. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0399.
9. Diaz L.A. Jr, Williams R.T., Wu J. et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. Nature 2012;486(7404):537–40. DOI: 10.1038/nature11219.
10. Misale S., Yaeger R., Hobor S. et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. Nature 2012;486(7404):532–6. DOI: 10.1038/nature11156.
11. Al-Mulla F., Going J.J., Sowden E.T. et al. Heterogeneity of mutant versus wild-type Ki-ras in primary and metastatic colorectal carcinomas, and association of codon-12 valine with early mortality. J Pathol 1998;185(2):130–8.
12. Albanese I., Scibetta A.G., Migliavacca M. et al. Heterogeneity within and between primary colorectal carcinomas and matched metastases as revealed by analysis of Ki-ras and p53 mutations. Biochem Biophys Res Commun 2004;325(3):784–91.
13. Artale S., Sartore-Bianchi A., Veronese S.M. et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26(25):4217–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.7286.
14. Baldus S.E., Schaefer K.L., Engers R. et al. Prevalence and heterogeneity of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases. Clin Cancer Res 2010;16(3):790–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2446.
15. Bossard C., Küry S., Jamet P. et al. Delineation of the infrequent mosaicism of KRAS mutational status in metastatic colorectal adenocarcinomas. J Clin Pathol 2012;65(5):466–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200608.
16. Brannon A.R., Vakiani E., Sylvester B.E. et al. Comparative sequencing analysis reveals high genomic concordance between matched primary and metastatic colorectal cancer lesions. Genome Biol 2014;15(8):454. DOI: 10.1186/s13059-014-0454-7.
17. Cejas P., Lopez-Gomez M., Aguayo C. et al. KRAS mutations in primary colorectal cancer tumors and related metastases: a potential role in prediction of lung metastasis. PLoS One 2009;4:e8199. DOI: 10.1371/journal.pone.0008199.
18. Cejas P., López-Gómez M., Aguayo C. et al. Analysis of the concordance in the EGFR pathway status between primary tumors and related metastases of colorectal cancer patients: implications for cancer therapy. Curr Cancer Drug Targets 2012;12(2):124–31.
19. Etienne-Grimaldi M.C., Formento J.L., Francoual M. et al. K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy. Clin Cancer Res 2008;14(15):4830–5. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR-07-4906.
20. Finkelstein S.D., Sayegh R., Christensen S. et al. Genotypic classification of colorectal adenocarcinoma. Cancer 1993;71(12):3827–38.

21. Garm Spindler K.L., Pallisgaard N., Rasmussen A.A. et al. The importance of KRAS mutations and EGF61A4G polymorphism to the effect of cetuximab and irinotecan in metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2009;20(5):879–84. DOI: 10.1093/annonc/mdn712.
22. Gattenlohner S., Etschmann B., Kunzmann V. et al. Concordance of KRAS/BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer before and after anti-EGFR therapy. J Oncol 2009;83:16–26. DOI: 10.1155/2009/831626.
23. He Q., Xu Q., Wu W. et al. Comparison of KRAS and PIK3CA gene status between primary tumors and paired metastases in colorectal cancer. Onco Targets Ther 2016;9:2329–35. DOI: 10.2147/OTT.S97668.
24. Italiano A., Hostein I., Soubeyran I. et al. KRAS and BRAF mutational status in primary colorectal tumors and related metastatic sites: biological and clinical implications. Ann Surg Oncol 2010;17(5):1429–34. DOI: 10.1245/s10434-009-0864-z.
25. Kaneko Y., Kuramochi H., Nakajima G. et al. Degraded DNA may induce discordance of KRAS status between primary colorectal cancer and corresponding liver metastases. Int J Clin Oncol 2014;19(1):113–20. DOI: 10.1007/s10147-012-0507-4.
26. Kawamata H., Yamashita K., Kojo K. et al. Discrepancies between the K-ras mutational status of primary colorectal cancers and corresponding liver metastases are found in codon 13. Genomics 2015;106(2):71–5. DOI: 10.1016/j.ygeno.2015.05.007.
27. Kawamoto Y., Tsuchihara K., Yoshino T. et al. KRAS mutations in primary tumours and post-FOLFOX metastatic lesions in cases of colorectal cancer. Br J Cancer 2012;107(2):340–4. DOI: 10.1038/bjc.2012.218.
28. Kim M.J., Lee H.S., Kim J.H. et al. Different metastatic pattern according to the KRAS mutational status and site-specific discordance of KRAS status in patients with colorectal cancer. BMC Cancer 2012;12: 347. DOI: 10.1186/1471-2407-12-347.
29. Kleist B., Kempa M., Novy M. et al. Comparison of neuroendocrine differentiation and KRAS/NRAS/BRAF/PIK3CA/TP53 mutation status in primary and metastatic colorectal cancer. Int J Clin Exp Pathol 2014;7(9):5927–39.
30. Knijn N., Mekenkamp L.J.M., Klomp M. et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. Br J Cancer 2011;104(6):1020–6. DOI: 10.1038/bjc.2011.26.
31. Kopetz S., Overman M.J., Chen K. et al. Mutation and copy number discordance in primary versus metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2014;32:5s (suppl; abstr 3509).
32. Lee S., Haq F., Kim D. et al. Comparative genomic analysis of primary and synchronous metastatic colorectal cancers. PLoS One 2014;5(9):e90459. DOI: 10.1371/journal.pone.0090459.
33. Li Z.Z., Bai L., Wang F. et al. Comparison of KRAS mutation status between primary tumor and metastasis in Chinese colorectal cancer patients. Med Oncol 2016;33(7):71. DOI: 10.1007/s12032-016-0787-z.
34. Losi L., Benhattar J., Costa J. Stability of K-ras mutations throughout the natural history of human colorectal cancer. Eur J Cancer 1992;28A(6–7):1115–20.
35. Loupakis F., Pollina L., Stasi I. et al. PTEN expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27(16):2622–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.2796.
36. Mariani P., Lae M., Degeorges A. et al. Concordant analysis of KRAS status in primary colon carcinoma and matched metastasis. Anticancer Res 2010;30(10):4229–35.
37. Miglio U., Mezzapelle R., Paganotti A. et al. Mutation analysis of KRAS in primary colorectal cancer and matched metastases by means of highly sensitivity molecular assay. Pathol Res Pract 2013;209(4):233–6. DOI: 10.1016/j.prp.2013.02.006.
38. Molinari F., Martin V., Saletti P. et al. Differing deregulation of EGFR and downstream proteins in primary colorectal cancer and related metastatic sites may be clinically relevant. Br J Cancer 2009;100(7):1087–94. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604848.
39. Mostert B., Jiang Y., Sieuwerts A.M. et al. KRAS and BRAF mutation status in circulating colorectal tumor cells and their correlation with primary and metastatic tumor tissue. Int J Cancer 2013;133(1):130–41. DOI: 10.1002/ijc.27987.
40. Murata A., Baba Y., Watanabe M. et al. Methylation levels of LINE-1 in primary lesion and matched metastatic lesions of colorectal cancer. Br J Cancer 2013;109(2):408–15. DOI: 10.1038/bjc.2013.289.
41. Oliveira C., Velho S., Moutinho C. et al. KRAS and BRAF oncogenic mutations in MSS colorectal carcinoma progression. Oncogene 2007;26(1):158–63.
42. Oudejans J.J., Slebos R.J., Zoetmulder F.A. et al. Differential activation of ras genes by point mutation in human colon cancer with metastases to either lung or liver. Int J Cancer 1991;49(6):875–9.
43. Paliogiannis P., Cossu A., Tanda F. et al. KRAS mutational concordance between primary and metastatic colorectal adenocarcinoma. Oncol Lett 2014;8(4):1422–6.
44. Park J.H., Han S.W., Oh D.Y. et al. Analysis of KRAS, BRAF, PTEN, IGF1R, EGFR intron 1 CA status in both primary tumors and paired metastases in determining benefit from cetuximab therapy in colon cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2011;68(4):1045–5. DOI: 10.1007/s00280-011-1586-z.
45. Perrone F., Lampis A., Orsenigo M. et al. PI3KCA/PTEN deregulation contributes to impaired responses to cetuximab in metastatic colorectal cancer patients. Ann Oncol 2009;20(1):84–90. DOI: 10.1093/annonc/mdn541.
46. Santini D., Loupakis F., Vincenzi B. et al. High concordance of KRAS status between primary colorectal tumors and related metastatic sites: implications for clinical practice. Oncologist 2008;13(12):1270–5. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0181.
47. Schimanski C.C., Linnemann U., Berger M.R. Sensitive detection of K-ras mutations augments diagnosis of colorectal cancer metastases in the liver. Cancer Res 1999;59(20):5169–75.
48. Shen Y.Q., Ye Y.B., Zheng X.W. et al. K-ras mutations in colorectal cancer at different stages. Tumor 2010;30:134–7.
49. Siyar E.A., Demirci U., Cakmak Oksuzoglu B. et al. KRAS discordance between primary and metastatic tumor in patients with metastatic colorectal carcinoma. J BUON 2015;20(1):128–35.
50. Suchy B., Zietz C., Rabes H.M. K-ras point mutations in human colorectal carcinomas: Relation to aneuploidy and metastasis. Int J Cancer 1992;52(1):30–3.
51. Thebo J.S., Senagore A.J., Reinhold D.S. et al. Molecular staging of colorectal cancer: K-ras mutation analysis of lymph nodes upstages Dukes B patients. Dis Colon Rectum 2000;43(2):155–9; discussion 159–62.
52. Tie J., Lipton L., Desai J. et al. KRAS mutation is associated with lung metastasis in patients with curatively resected colorectal cancer. Clin Cancer Res 2011;17(5):1122–30. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR-10-1720.
53. Vakiani E., Janakiraman M., Shen R. et al. Comparative genomic analysis of primary versus metastatic colorectal carcinomas. J Clin Oncol 2012;30(24):2956–62. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.2994.
54. Vignot S., Lefebvre C., Frampton G.M. et al. Comparative analysis of primary tumour and matched metastases in colorectal cancer patients: evaluation

of concordance between genomic and transcriptional profiles. Eur J Cancer 2015;51(7):791–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.02.012.
55. Voutsina A., Tzardi M., Kalikaki A. et al. Combined analysis of KRAS and PIK3CA mutations, MET and PTEN expression in primary tumors and corresponding metastases in colorectal cancer. Mod Pathol 2013;26(2):302–13. DOI: 10.1038/modpathol.2012.150.
56. Watanabe T., Kobunai T., Yamamoto Y. et al. Heterogeneity of KRAS status may explain the subset of discordant KRAS status between primary and metastatic colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2011;54(9):1170–78. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31821d37a3.
57. Weber J.C., Meyer N., Pencreach E. et al. Allelotyping analyses of synchronous primary and metastasis CIN colon cancers identified different subtypes. Int J Cancer 2007;120(3):524–32.
58. Xian H.B., Yu H.B., Zhang J.R. Comparison of the grade of concordance in terms of K-ras status between primaries and related liver metastases in colorectal cancer. Chin J Cancer Prev Treat 2010;12:926–9.
59. Zauber P., Sabbath-Solitare M., Marotta S.P., Bishop D.T. Molecular changes in the Ki-ras and APC genes in primary colorectal carcinoma and synchronous metastases compared with the findings in accompanying adenomas. Mol Pathol 2003;56(3):137–40.
60. Vermaat J.S., Nijman I.J., Koudijs M.J. et al. Primary colorectal cancers and their subsequent hepatic metastases are genetically different: implications for selection of patients for targeted treatment. Clin Cancer Res 2012;18(3):688–99. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1965.
61. Schafroth C., Galván J.A., Centeno I. et al. VE1 immunohistochemistry predicts BRAF V600E mutation status and clinical outcome in colorectal cancer. Oncotarget 2015;6(39):41453–63. DOI: 10.18632/oncotarget.6162.
62. Tougeron D., Cortes U., Ferru A. et al. Epidermal growth factor receptor(EGFR) and KRAS mutations during chemotherapy plus anti-EGFR monoclonal antibody treatment in metastatic colorectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2013;72(2):397–403. DOI: 10.1007/s00280-013-2211-0.
63. Gonzalez de Castro D., Angulo B., Gomez B. et al. A comparison of three methods for detecting KRAS mutations in formalin-fixed colorectal cancer specimens. Br J Cancer 2012;107(2):345–51. DOI: 10.1038/bjc.2012.259.
64. Tougeron D., Lecomte T., Pagès J.C. et al. Effect of low-frequency KRAS mutations on the response to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2013;24(5):1267–73. DOI: 10.1093/annonc/mds620.
65. Baas J.M., Krens L.L., Guchelaar H.J. et al. Concordance of predictive markers for EGFR inhibitors in primary tumors and metastases in colorectal cancer: a review. Oncologist 2011;16(9): 1239–49. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0024.
66. Han C.B., Li F., Ma J.T., Zou H.W. Concordant KRAS mutations in primary and metastatic colorectal cancer tissue specimens: a meta-analysis and systematic review. Cancer Invest 2012;30(10):741–7. DOI: 10.3109/07357907.2012.732159.
67. Mao C., Wu X.Y., Yang Z.Y. et al. Concordant analysis of KRAS, BRAF, PIK3CA mutations, and PTEN expression between primary colorectal cancer and matched metastases. Sci Rep 2015;5:8065. DOI: 10.1038/srep08065.
68. Graham D.M., Arseneault M., Sukhai M.A. et al. Analysis of clonal evolution in colorectal cancer. J Clin Oncol 2014;32:5s(suppl; abstr 3510).
69. Fabbri F., Carloni S., Zoli W. et al. Detection and recovery of circulating colon cancer cells using a dielectrophoresis-based device: KRAS mutation status in pure CTCs. Cancer Lett 2013;335(1):225–31. DOI: 10.1016/j.canlet 2013.02.015.
70. Tortola S., Steinert R., Hantschick M. et al. Discordance between K-ras mutations in bone marrow micrometastases and the primary tumor in colorectal cancer. J Clin Oncol 2001;19(11):2837–43.